

NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

Rozdělení infekcí močových cest na nekomplikované a komplikované je pro klinickou praxi nejužitečnější

Infekce močových cest mohou probíhat asymptomaticky jako bakteriurie bez klinických příznaků (jsou častější u starších lidí) nebo se projeví symptomatologií ze strany urogenitálního traktu a mohou vyústit do septického stavu. Dr. Hájková ve své stati přehledně rozebírá problematiku různých forem infekce močových cest, upozorňuje zejména na nutnost podrobného vyšetření a odhalení příčin u komplikovaných infekcí. Krátce se také zabírá problematikou močových infekcí ve stáří a zdůrazňuje nutnost odstranění predisponujících faktorů pro rozvoj infekce močových cest u této populační skupiny. Preparáty zvyšující odolnost sliznice močových cest jsou indikovány u případů s recidivujícími infekcemi.

Jaterní cirhóza a hepatitida C jsou často spojeny s výskytem cukrovky

Postižení hepatocytu, rozvoj kolaterálního oběhu a přítomnost inzulinové rezistence jsou hlavními patogenetickými mechanismy vzniku poruch glukózového metabolismu u cirhózy jater a hepatitidy C.

Dr. Štefánková na základě vlastních pozorování a údajů z literárních dat prezentuje častost poruch glycidového metabolismu a výskyt diabetu u různých typů hepatopatií (vírové hepatitidy, autimunitní hepatitidy, hemochromatóza, jaterní cirhóza). Upozorňuje na nutnost cíleného pátrání po poruše glukózové tolerance u hepatopatií a navrhuje diagnostický a terapeutický algoritmus pro tyto případy.

Steatóza, steatohepatitida a jaterní glykogenóza mohou provázet nedostatečně kompenzovaný diabetes mellitus

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění, které zasahuje do funkce hepatocytů a může vést až k jejich poškození. O různých stupních poruchy struktury a funkce jater u pacientů s cukrovkou pojednává přehledový článek dr. Štefánkové a spolupracovníků. Autoři uvádějí mechanismy vzniku poškození jater, histologickou a klinickou manifestaci jednotlivých typů poruch, které se vyskytují zejména u obézních diabetiků 2. typu s hyperlipoproteinemií. Nejdůležitější prevencí rozvoje hepatopatií u diabetiků je redukce váhy, dieta a pečlivá kompenzace cukrovky.

Komunitní pneumonie indikované k hospitalizaci jsou nejčastější ve věkové kategorii nad 60 let

V České republice je každoročně hlášeno kolem 100 000 onemocnění zápalu plic a z toho až 1/4 má závažný průběh vyžadující léčení v nemocnici. Dr. Bartoš se spolupracovníky informuje ve svém sdělení o diagnóze, léčbě, průběhu, komplikacích a mortalitě 321 pacientů hospitalizovaných s pneumonií na plicní klinice fakultní nemocnice v období mezi 1.1.1999 až 31.12.2001. Autoři prokázali určitou změnu spektra vyvolávajících mikroorganismů, zejména nárůst tzv. atypických patogenů (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), což vyžaduje současně změnu strategie pro počáteční, empirickou antibiotickou léčbu.

Mortalita dětí s nízkou porodní hmotností do 1500 g se snižuje díky jejich soustředění do perinatologických center

Náročnost péče o děti s extrémně nízkou porodní hmotností si vyžádala jejich soustředění do perinatologických center. Ve východočeském regionu byla koncentrace předčasných porodů na porodnicko-gynekologickou kliniku a do perinatologického centra na dětské klinice v Hradci Králové vysoká, a to

v 85,3 %. Autoři z dětské kliniky FN v Hradci Králové rozebírají výsledky péče o děti s porodní hmotností pod 1500 g za období let 1997–2001. V jejich souboru 333 dětí byla celková mortalita 14,4 %, ve věkové kategorii 1000–1499 g jen 2,4 %, což jsou výsledky srovnatelné s výsledky v jiných vyspělých zemích.

Kompletní chirurgická exstirpace srdečních myxomů je bezpečnou, účinnou metodou jejich léčby s velmi dobrou prognózou

Srdeční myxomy jsou histologicky řazeny mezi benigní nádory, jejich lokalizace může nabýt charakteru maligně se chovajícího tumoru. V éře před zavedením echokardiografie byla jejich diagnóza obtížná, protože jejich symptomatologie je většinou nespecifická. Autoři z kardiochirurgické



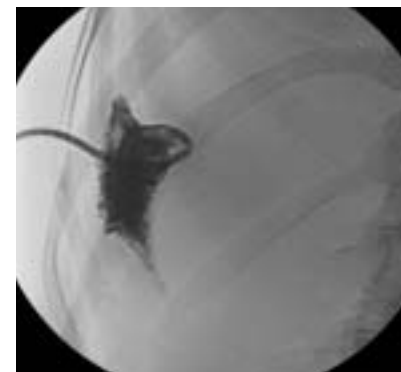
Myxom v levé síni u 31letého pacienta. Je dobře patrný nehomogenní vzhled tumoru s nektrózami a cystickými projasněními (snímek z transezofageálního ultrazvukového vyšetření).

kliniky naší nemocnice (Tuna, Brtko, Dominik) nás seznamují s výsledky chirurgické exstirpace srdečních myxomů u 19 operovaných nemocných pro toto onemocnění v období mezi roky 1993–2003.

Moderní zobrazovací metody zpřesňují diagnostiku a kontrolu léčby jaterních abscesů

Jaterní abscesy jsou v současné době diagnostikovány především u osob vyššího věku ve spojitosti s onemocněními žlučových cest, malignitou či imunopresí. Autoři Šubr, Kopáčová a spol. prezentují kasuistiku jaterního abscesu u mladé ženy, u níž žádný z výše uvedených rizikových faktorů nebyl přítomen.

Současně s jaterním abscesem probíhal u nemocné specifický proces v pravé plicí. Autoři diskutují o možném kauzálním vztahu obou onemocnění, přestože k vyhojení abscesu došlo i bez nasazení protituberkulózní terapie.



Rentgenologické zobrazení dutiny abscesu nástřikem kontrastní látky zevním drénem.

Další časopis Lékařské fakulty v Hradci Králové - Acta Medica (Hradec Králové) obsahuje následující práce:

Acta Medica 2004 Vol. 47 No. 1

Demetrio Tamiolakis, Vasilius Thomaidis, Ioannis Tsamis, Eleni Kariki, Athanasia Kotini, Maria Lambropoulou, Panagiotis Boglou, Nikolaos Papadopoulos
Polymorphous low grade adenocarcinoma of the parotid gland. Cytological, histological and immunohistochemical features and review of the literature

Ümit Özkan, Mehmet Dumlu Aydin, Mustafa Serdar Kemaloglu, Fahri Yilmaz, Ismail Hakki Aydin
Effect of nimodipine on histological alterations in basilar artery following the bilateral common carotid artery ligation (Preliminary study)

Gabriela Krejčová, Jiří Kassa
Anticholinergic drugs – functional antidotes for the treatment of tabun intoxication

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MOČOVÝCH INFEKČÍ

Božena Hájková

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika gerontologická a metabolická

Summary: Diagnosis and treatment of urinary tract infections.

Urinary tract infection (UTI) is a very broad group of infectious-inflammatory disease of the kidney and urinary tract. A rational approach to the diagnosis and treatment requires proper classification. This review article discusses the aspects used for UTI classification. This classification of UTI appropriately guides the diagnostic and therapeutic processes. Diagnostic procedures, treatment and prevention of UTI are described. Special attention is paid to UTI in old people.

Key words: Urinary tract infection

Souhrn: Infekce močových cest jsou velmi širokou skupinou infekčně-zánětlivých onemocnění ledvin a močových cest. Racionální přístup k diagnostice a léčbě je podmíněn správnou klasifikací. Přehledový článek se zabývá aspekty, podle kterých se močové infekce třídí. Tato klasifikace vhodně usměrňuje diagnostický a léčebný proces. V článku jsou popsány diagnostické postupy, léčba a prevence infekce močových cest. Krátce jsou zmíněny zvláštnosti infekce u starších lidí.

Definice

Infekce močových cest (IMC) znamená přítomnost, pomnožování a kolonizaci epitelu močových cest patogenními mikroorganismy, nejčastěji gram-negativními, a jejich následnou invazi do sousedních tkání.

Rozdělení IMC z různých hledisek

a) na *nekomplikovanou* a *komplikovanou* podle přítomnosti jiné patologie močového ústrojí (kameny, veziko-ureterální reflux aj.) nebo přidružených onemocnění (diabetes mellitus, imunodeficiency)

Pavel Kuna, Milan Dostál, Otakar Neruda, Karel Volenec, Ivan Vodička, Leoš Navrátil, Pavel Petýrek, Václav Svoboda, Jan Šimša, Jiřina Vávrová, Jindřiška Heřmanská, Zdeněk Prouza, Pavel Pitterman, Evžen Listík, František Spurný, Josef Knajfl, František Podzimek, Stanislav Špelda, Jan Österreicher, František Konrád, Renata Havránková

Radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine on radiation damage and its repair in rats whole body exposed to fission neutrons

Alessio Sullo, Guglielmo Brizzi, Pasquale Cardinale, Bruno Fabbri, Nicola Maffulli

Morphofunctional modification in elderly individuals practicing competitive endurance sport

José Antonio Díaz-Peromingo, Jesús Grandes-Ibáñez, José Manuel Fandiño-Orgeira, Pablo Barcala-Villamarín, Juan Antonio Garrido-Sanjuán

Predicting factors contributing to length of stay in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: the role of the emergency room

Naciye Kurtul, Sadrettin Pence, Ersin Akarsu, Hasan Kocoglu, Hülya Aksoy
Adenosine deaminase activity in the serum of type 2 diabetic patients

Pavel Červinka, Josef Štásek, Marco Aurelio Costa, Jan Štursa, Miloslav Fišer, Petr Vodňanský, Michaela

Kočíšová, Josef Veselka, Miloslav Pleskot, Jaroslav Malý

The "edge effect" after implantation of β -emitting (^{55}Co) stents with high initial activity

Demetrio Tamiolakis, Athanasia Kotini, Nikoleta Koutlaki, Georgios Galazios, Vasilios Liberis, Panagiotis Anastasiadis

Cytologic differential diagnostic problems in ulcerative cervicitis

Jiří Krug, Zdeněk Jirousek, Helena Šuchmová, Eva Čermáková

Influence of discoplasty and discectomy of the temporomandibular joint on elimination of pain and restricted mouth opening

Ayşe Tunca, Nüket Bavbek

An atypic herpes encephalitis with Wallenberg's lateral medullary syndrome and CD receptors deficiency

Leo McCarthy, Atillio Orazi, Charles Miraglia

What are appropriate initial and salvage therapies for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)?

Milan Bláha

To the paper: L. McCarthy et al.: What are appropriate initial and salvage therapies for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)?

Jaroslav Dušek, Josef Štásek, Josef Bis
Drug-eluting stents in ESC congress 2003

- b) na *horní* (pyelonefritis) a *dolní* (uretritis, cystitis, prostatitis) podle lokalizace sídla infekce
- c) na *akutní* a *chronickou* podle časového průběhu
- akutní
 - ojedinělá ataka
 - opakované ataky, *recidivující IMC*
 - recidivující IMC
 - *akutně rekurující*, způsobené odlišným bakteriálním kmenem
 - *akutně relabující*, způsobené stejným kmenem bakterie jako původní infekce do týdne po ukončení léčby
- d) na *asymptomatickou* a *symptomatickou* z hlediska klinických projevů
- e) podle vyvolávajícího agens na *nespecifické bakteriální IMC*, nejčastěji způsobené *Escherichia Coli* v 80-90 % (7,9), *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* na *specifické bakteriální IMC* způsobené *Mycobacterium tuberculosis* a na *atypické*, způsobené např. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida species*, virus *Herpes simplex*. Průkaz těchto patogenů není možný při běžném bakteriologickém vyšetření moči.
- Z hlediska klinické praxe se ukázalo jako nejužitečnější dělení na komplikovanou a nekomplikovanou formu.

Epidemiologie

Výskyt IMC je závislý na věku a pohlaví. V dospělém věku je prevalence signifikantní bakteriurie u žen 4-5% a stoupá s věkem. Výskyt IMC u mužů středního věku je ve srovnání se stejně starými ženami nápadně nízký. Příčiny jsou jednak anatomické, jednak souvisí s baktericidními vlastnostmi prostatického sekretu. U mužů stoupá prevalence po 40. roce věku a všeobecně se předpokládá, že je vždy infekci komplikovanou v důsledku hypertrofie prostaty, ledvinových kamenů nebo instrumentací v močových cestách (1). Rizikovými faktory pro vznik nekomplikované IMC u mladých mužů je homoseksualita a pohlavní styk s infikovanou partnerkou (3).

Patogeneze

Nejčastěji pronikají bakterie do močového traktu vzestupnou cestou ze střeva přes perineum. IMC začíná kolonizací vaginálního vestibula (předkožkového vaku) a následně se infikuje močová trubice, močový měchýř a vzácně i horní močové cesty. Předpokladem adheze bakterií a kolonizace uroepitelu je jeho oslabená obranná schopnost nebo odchylky ve vyprazdňování moči (4). Velmi častou příčinou IMC je instrumentální vyšetření a močová cévka. Hematogenní infekce ledvinové tkáně je méně častá a přichází nejčastěji u chronicky nemocných a u imunosuprimovaných pacientů.

Klinický obraz IMC

Zahrnuje celou škálu příznaků, od asymptomatické bakteriurie až po septickou, případně abscedující pyelonefritidu, vyžadující neodkladnou nemocniční péči.

Asymptomatická bakteriurie (ABU) je označována jako signifikantní bakteriurie $>10^5$ mikrobů/ml ve dvou po sobě následujících vyšetření moče, bez jakékoliv klinické symptomatologie (12). Může, ale nemusí, být provázena leukocyturií. Současně převažuje názor, že ABU není třeba léčit s výjimkou u těhotných a u žen, které těhotenství plánují, (neléčena u 20 % z nich přejde v akutní pyelonefritidu) nebo před operačním zákrokem v urogenitálním traktu (2). U jiných skupin je léčba ABU nesprávná a spíše poškozující, potencuje narůstání rezistence mikrobiálních kmenů (10).

Zánět močového měchýře (cystitis) se klinicky projevuje bolestí nad sponou stydkou při močení nebo těsně v jeho závěru. Je vyvolána podrážděním senzitivních nervových zakončení ve stěně močového měchýře. Kromě zánětu může být rovněž indukována pozitivním alkoholem, ostrých jídel, působením chladu a zvýšeným vylučováním některých látek - např. oxalátů, urátů. Zánět močového měchýře vede ke snížení jeho kapacity, což má za následek častější močení (polakisurii). Také tento příznak není pro zánět specifický, může se vyskytnout ve stresové situaci nebo při infiltraci močového měchýře nádorem. V důsledku snížené jímavosti močového měchýře při zánětu vzniká příznak neodkladného močení (urgentní mikce) = malé množství moče v krátkých intervalech. Není vzácný výskyt mikro i makrohematurie. Cystitis je často spojena se symptomatologií zánětu v močové trubici (uretritis), a proto je přítomna také strangurie (řezavá bolest v průběhu močení). Pro cystitidu a uretritidu není typický febrilní průběh, a pokud se teploty vyskytují, bývají intermitentní do 38 °C.

Akutní prostatitis se projevuje horečkou, alterací celkového stavu a bolestivou prostatou. Může být přítomen i výtok z uretry a dysurie. Léčba je v kompetenci urologů.

Akutní pyelonefritida se klinicky manifestuje náhle celkovou alterací stavu, někdy nauzeou, zvracením i průjmy. Typická je zimnice, třesavka a po ní horečka až kolem 40 °C, bolest postižené ledviny - lumbalgie. Bolest je nejčastěji vyvolána distenzí dutého systému ledviny při akutní hydronefrozě nebo rozepětím ledvinového pouzdra při edému ledviny.

Většinou je pyelonefritida způsobena vzestupem infekce z dolních močových cest, proto jsou též přítomny známky uretritidy a cystitidy. Pokud není rychle a dostatečně razantně použita antimikrobiální léčba, může se rozvinout šokový stav. Fulminantní formy akutní pyelonefritidy, způsobené virulentními mikroorganismy, mají tendenci k tvorbě jednoho nebo vícečetných abscesů v ledvinovém parenchymu (*abscedující pyelonefritida*). U některých pacientů může zánět přestoupit do perirenálního tuku a výsledkem je perirenální absces.

Akutní pyelonefritidu zpravidla považujeme za komplikovanou formu IMC. Pokud však probíhá u jedince zcela zdravého, který nemá k infekci predispoziční faktory, je IMC nekomplikovanou. Vzestup infekce do ledvinového parenchymu v tomto případě přičítáme vlastnostem bakteriálního agens. Z uvedeného je patrné, že lokalizace infekce není pro rozlišení komplikované a nekomplikované formy IMC rozhodující. V současné době není k dispozici jednoduchý neinvazivní test pro lokalizaci místa infekce.

Akutní pyelonefritida bývá, kromě typické klinické symptomatologie, provázena leukocytózou, vysokou sedimentací červených krvinek a C-reaktivního proteinu. V močovém sedimentu můžeme vzácně nalézt leukocytární válce.

Chronická pyelonefritida (chronická intersticiální nefritida) je sonografická, resp. rtg diagnóza deformovaného dutého systému a jizev parenchymu ledvin. Nejčastěji je dů-

sledkem v dětství nepoznaného veziko- ureterálního refluxu (VUR). V dospělosti se podobné změny mohou vyvinout jako následek abúzu analgetik, zřídka při recidivující infekci provázející močové kameny. Často probíhá asymptomaticky a je diagnostikována v pozdním období při snížené funkci ledvin.

Fyzikální nález není diagnostický, močový nález bývá také chudý. Obvyklá je proteinurie do 1 g/24 hod. a leukocyturie. V pozdním průběhu chronické intersticiální nefritidy se zvyšuje krevní tlak a proteinurie, což signalizuje zrychlující se progresi.

Zvláštnosti močových infekcí ve stáří

Většina starých lidí má asymptomatickou bakteriurii, která bývá 3x častější u žen než u mužů. Zvláště časté jsou nozokomiální infekce močových cest u dlouhodobě hospitalizovaných starších jedinců. Diagnostická kritéria pro IMC u starých nemocných jsou stejná jako u mladých, nicméně přítomnost pyurie, která je specifickým příznakem IMC u mladých jedinců, není ukazatelem bakteriurie u starší populace.

Terapie asymptomatické bakteriurie u starých lidí nepřináší symptomatické zlepšení, proto se doporučuje hlavně prevence infekce a zlepšení močových funkcí. Predisponujícími faktory pro rozvoj IMC u starých lidí jsou: imobilita, demence, neurogenní močový měchýř při cerebrovaskulární insuficienci či diabetické nefropatii, retence moče při hypertrofii prostaty, inkontinence moče a dlouhodobá katetrizace močového měchýře aj.

Diagnostický postup

K potvrzení diagnózy IMC je nutný průkaz leukocyturie a bakteriurie. Základní metodou je chemické vyšetření moče a močového sedimentu ve správně odebrané moči, tj. v čerstvé moči, získané ze středního proudu po omytí zevního ústí močové trubice. V některých případech (vaginální fluor) lze odebrat moč pomocí suprapubické punkce močového měchýře, katetrizace močového měchýře k odběru moči na vyšetření není vhodná.

Jako pozitivní nález hodnotíme přítomnost více než 10 leukocytů na zorné pole a $>10^5$ mikrobů/1 ml moče (13). Při klinických příznacích soudíme na IMC už při nižším počtu bakterií. S dostatečnou jistotou prokazujeme leukocyturii ponornými proužky, jež jsou založeny na kolorimetrické změně. K nejužívanějším patří esterázový test na přítomnost pyurie a nitritový test na přítomnost bakteriurie, který má na rozdíl od prvního nízkou senzitivitu.

Kultivace moči by měla být provedena před nasazením antibiotika, u žen s příznaky uretritidy je indikováno gynekologické vyšetření. Je-li přítomna pyurie a moč je kultivačně negativní, je třeba provést speciální testy k průkazu nespecifických uretritid přenosných pohlavním stykem. Močové pH větší než 6 podporuje podezření na IMC.

U nozokomiálních infekcí považujeme za signifikantní bakteriurii více než 10^4 mikrobů/1 ml moči, a u plísni dokonce více než 10^3 (6). Snížení hranice signifikantní bakteriurie se týká zejména starších pacientů a nemocných s močovým katétretem.

Pokud je kultivační nález negativní u nemocného s pyurií a klinickou symptomatologií IMC, je třeba myslet na uropatogeny, které jsou rutinními metodami špatně prokazatelné (*Mycoplasma*, *Mycobacterium* apod.)

U pacientů s podezřením na komplikovanou IMC je indikováno podrobnější vyšetření močových cest zaměřené na pátrání po predispozičních faktorech.

Indikace k podrobnému vyšetření

- recidivující a chronická IMC u žen
- každá IMC u mužů
- IMC rezistentní na léčbu nebo rekurence s odstupem 5–6 týdnů od ukončení terapie
- IMC způsobená pseudomonádami, proteem a anaerobními bakteriemi
- nemocní s diabetes mellitus a nefrolitiázou
- IMC s makrohematurii nebo perzistující neglomerulární mikrohematurii
- kojenci a malé děti

Vyšetřovací metody - v pořadí, jak by měly být indikovány:

Sonografické vyšetření je metodou první volby. Spolehlivě prokazuje dilataci či obstrukci močových cest, velikost ledvin, kameny, cysty. Uspokojivě ho lze hodnotit i při výrazně snížené funkci ledvin.

Vylučovací urografie ukazuje morfolonii dutého systému ledvin s větší přesností než sonografie. Ordinujeme ji nejdříve za 2 týdny po odeznění akutní pyelonefritidy, předpokladem je sérový kreatinin nižší než 200 $\mu\text{mol/l}$.

Pozn.: při kontrastním vyšetření ledvin je nutno pamatovat na nefrotoxicitu kontrastní látky a možnost významného zhoršení funkce ledvin u rizikových pacientů (s CHRI, myelomem, diabetickou nefropatií).

Scintigrafie ledvin je nejcitlivější metodou pro průkaz žive v parenchymu a spolehlivě odhalí i asymetrii funkce ledvin. Vyšetření je přínosné i při renální insuficienci.

Izotopová mikční cystografie - VUR nebo kontrola stavu po jeho operaci.

CT ledvin - při podezření na analgetickou nefropatii a na abscedující pyelonefritidu.

Urologická vyšetření dolních a horních močových cest při recidivujících IMC s negativním sonografickým nálezem (např. cystoskopie, kalibrace uretry, urodynamická vyšetření aj.).

Terapie IMC

Cílem léčby je potlačení zánětu, prevence recidiv a odstranění komplikujících faktorů, které infekci podmiňují.

Základním opatřením je dostatečný přívod tekutin 2,5 l/24 hod. a antimikrobiální léčba podle citlivosti etiologického agens. Je třeba preferovat léky s přetrvávající dostatečně vysokou močovou i tkáňovou koncentrací a s minimálním ovlivněním střevní i vaginální mikroflóry.

Pro krátký biologický poločas nejsou vhodná beta-laktamová antibiotika a cefalosporiny I. generace (5). Nejčastěji používané léky jsou trimetoprim-sulfamethoxazol a fluorchinolony.

Klasickou empirickou terapií akutní nekomplikované pyelonefritidy s fulminantnějším průběhem je parenterální podávání gentamycinu a ampicilinu. Jeho nefrotoxicita je mírněna krátkodobou expozicí, neboť lze zpravidla po 3–4 dnech přejít na perorální léčbu jinými antimikrobiálními preparáty. Gentamycin je výhodný tím, že se kumuluje v ledvinové tkáni, je levný a je možné ho podávat i jedenkrát denně. Pokud jsou původcem nekomplikované pyelonefritidy gram-negativní bakterie, je vhodné pokračovat v perorální terapii fluorochinolony. Fluorované chinolony ciprofloxacin a ofloxacin se velmi dobře kumulují v ledvinové tkáni, a jsou proto vhodné i k zahajovací parenterální léčbě akutní nekomplikované pyelonefritidy. Nitrofurantoin není pro léčbu akutní IMC vhodný, neboť se dostatečně nekonzcentruje ve tkáních.

Gonokoková uretritida je dobře citlivá na fluorochinolony. Na *chlamydiové infekce* se doporučuje doxycyklin nebo makrolidová antibiotika II. generace – např. claritromycin. Při léčbě *trichomonádové uretritidy* je vhodný entizol.

U *nekomplikované cystitidy* u žen postačí 3denní léčba antibiotiky. Lékem první volby je kombinace trimetoprim a sulfamethoxazol 2 tbl. po 12 hod. Při recidivující cystitidě a u mužů prodloužíme léčbu na 7–10 dní.

Léčba akutní pyelonefritidy by měla trvat 2–4 týdny.

Léčba prostatitidy je záležitostí urologa.

Léčba komplikovaných IMC závisí na možnosti ovlivnit predispoziční příčiny. U nemocných s hrozcí urosepsí má být podáno širokospektré antibiotikum parenterálně při hospitalizaci, doporučena je např. kombinace cefalosporinu III. generace s aminoglykosidy.

Prevence nekomplikované IMC je možná cestou přírodních léčiv (koncentrát z brusinek) nebo imunobioterapií, zmíněným Uro-Vaxomem. V Kanadě provedená a nedávno publikovaná randomizovaná klinická studie doložila významné snížení frekvence symptomatických IMC u 150 žen ve věku 21–72 let, pokud po dobu 1 roku pravidelně užívaly brusinkovou šťávu nebo tablety s brusinkovým extraktem (15). Uro-Vaxom obsahuje imunostimulační komponenty získané z 18 kmenů *Escherichia coli* a nespecifický leukocytární aktivátor a omezuje schopnost bakterií kolonizovat slizniční povrch.

Prevence komplikované IMC spočívá v odstranění predispozičních faktorů. Není-li to z technických důvodů možné, je prevence reinfekce nemožná. Někdy přistupujeme k dlouhodobému podávání chemoterapeutik v subterapeutické dávce (např. trimetoprim, trimetoprim – sulfameth., nitrofurantoin)

Při recidivující IMC je nezbytné poučit pacienta o zásadách hygieny perinea a vyvarovat se prochladnutí. Při snížené funkci ledvin s kreatininem v séru pod 200 $\mu\text{mol/l}$ není vhodná těžší fyzická práce.

Závěr

Úspěch léčby závisí na možnosti ovlivnit predispoziční příčiny. V případě, že to není možné, je rekurence i relaps infekce přes účinnou antibiotickou léčbu velmi častý. Recidiva IMC je pozorována v 50 % případů do 4–6 týdnů (11). U recidivujících nekomplikovaných IMC antimikrobiální léčba eradikuje infekci, ale nezabrání recidivám. Proto se podávají preparáty zvyšující imunitní odolnost sliznice proti infekci např. Uro-Vaxom 1 tbl. denně po dobu 3 měsíců (14).

Literatura

1. Bartoničková K. Infekce močových cest a jejich léčení. Remedica 1996;6:21–34.
2. Bengtsson C et al. Bacteriuria in population sample of women:24-year follow-up study. Scand J Urol Nephrol 1998;4:284–9.
3. David LM, Natin D, Walzman M. Urinary symptoms, sexual intercourse and significant bacteriuria in male patients attending STD clinics. Genitourin Med 1996;72:266–8.
4. Fairley KF, Carson NE, Gutch RC et al. Site of infection in acute urinary tract infection in general practice. Lancet 1971;2:615.
5. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis on women. JAMA 1995;1:41–5.
6. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551.
7. Horáčková M, Teplan V. Infekce močového traktu u dospělých. Aktual Nefrol 2003;3:109–18.
8. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T et al. Recurrence of urinary tract infection on a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. Clin Infect Dis 1996;1:91–9.
9. Matoušovic K, Vrzáňová M. Infekce močových cest. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390–3. Reg. č. o/025/114.
10. Nicolle LE, Mayhew JW, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized women. Am J Med 1987;83:27–33.
11. Nicolle LE. The chronic indwelling catheter and urinary infection of long-term-care facility residents. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;5:316–21.
12. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Clin Infect Dis 1992;15:216–27.
13. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infection in adults. N Engl J Med 1993;329:1328–34.
14. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. Infect Dis Clin N Am 1997;11:719–33.
15. Stothers LA. Randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection on women. Can J Urol 2002;3:1558–62.

**MUDr. Božena Hájková, CSc.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika gerontologická a metabolická,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: hajkobo@seznam.cz**

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

POSTIŽENÍ JATER U NEMOCNÝCH S CUKROVKOU

*Jozefína Štefánková¹, Irma Dresslerová¹, Petr Hůlek¹, Josef Štefánek¹,
Jan Nožička², Iva Hrubá¹, Pavla Loudová¹*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Katedra interních oborů¹, Fingertlandův ústav patologie²

Summary: Liver injury in patients with diabetes mellitus.

Diabetes mellitus as a chronic metabolic disease is often associated with the liver damage. Steatosis of the liver and non alcoholic steatohepatitis (NASH) are related to the syndrom of insulin resistance which is an etiopathogenetic factor in development of diabetes mellitus typ 2 and hyperlipoproteinaemia. Steatohepatitis may progress into a liver cirrhosis. Therapy of insulin resistance by diet, physical activity and insulin sensitizers (biguanids and thiazolidindions) can prevent the development of steatohepatitis. On the contrary, diabetes mellitus increases the risk of development of liver cirrhosis in patients with viral hepatitis B and C. Therapy of diabetes using peroral antidiabetics can be occasionally a liver injury. Correct treatment of diabetes mellitus and concomitant hyperlipoproteinaemia offer a good prevention of hepatopathia.

Key words: Diabetes mellitus; Insulin resistance; Non-alcoholic steatohepatitis; Liver cirrhosis

Souhrn: Diabetes mellitus jako chronické metabolické onemocnění bývá často spojeno se známkami jaterního poškození. Steatóza jater a nealkoholická steatohepatitida (NASH) přímo souvisí s přítomností inzulínové rezistence jako etiopatogenetického faktoru diabetu 2. typu. Steatohepatitida je nebezpečná zejména proto, že může přejít v jaterní cirhózu. Ovlivnění inzulínové rezistence dietou, pohybovým režimem a inzulínovými senzitivizéry (biguanidy a tiazolidindiony) může zabránit vzniku steatohepatitidy. Přítomnost diabetu zvyšuje riziko rozvoje jaterní cirhózy po virových hepatitidách B a C. Hepatopatie mohou vznikat i v souvislosti s perorálními antidiabetiky. Jako prevence vzniku hepatopatie je dobrá kompenzace diabetu, včetně léčby hyperlipoproteinémie.

Úvod

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění týkající se látkové přeměny sacharidů, lipidů a proteinů. Diagnostikuje se na základě přítomnosti hyperglykémie. Dle typu diabetu je přítomen absolutní či relativní nedostatek inzulínu a inzulínová rezistence. Prevalence diabetu se pozvolna zvyšuje, nyní v západních zemích překračuje 5 %, v České republice je dle posledních údajů více než 6 % nemocných s diabetem. Odhady však předpokládají skutečnou prevalenci podstatně vyšší. Obvyklá doba mezi prvním patologickým zvýšením glykémie a obdobím, kdy je nemoc klinicky symptomatická a rozpoznána, může být až několik let. Tato přítomná, ale nediagnostikovaná a neléčená porucha metabolismu po relativně dlouhou dobu významně zatěžuje hepatocyty, jakožto buňky velice metabolicky aktivní, a může vést k ovlivnění jejich funkce.

Játra sehrávají klíčovou roli v udržování homeostázy glukózy. Do jater se dostává rozdílné množství glukózy, závislé na příjmu potravy, ale za játry je hladina glykémie již udržována v úzkém rozmezí. Glukóza vstupuje do hepatocytu facilitovanou difuzí a je následně fosforylována na glukózo-6-fosfát glukokinázou a vstupuje do procesu glykolýzy nebo se ukládá ve formě glykogenu. Játra jsou schopna glukózu nejen využít, ale i vytvořit glykogenolýzu ze zásobního glykogenu nebo glukoneogenezi z aminokyselin či glycerolu. Játra jsou i místem degradace inzulínu. Ten významně ovlivňuje hepatální produkci glukózy tím, že potlačuje glukoneogenezi i glykogenolýzu.

U nemocných s cukrovkou byla zjištěna kromě periferní inzulínové rezistence i přítomnost inzulínové rezistence hepatocytů a změny v aktivitě jaterních enzymů účastnících se na metabolismu glukózy. Je popsána snížená hladina glukokinázy, která zvyšuje utilizaci glukózy. Naopak je zvýšena hladina glukózo-6-fosfatázy a fruktózo-1,6-fosfatázy. To vede k vystupňování glukoneogeneze, která je považována za příčinu lačné hyperglykémie u diabetiků 2. typu (1,11,12,13,16).

U nemocných s diabetem se postižení jater může projevit přítomností hepatomegalie, mírným zvýšením aminotransferáz, alkalické fosfatázy a při ultrasonografickém vyšetření břicha změnou echogenity ve smyslu jaterní steatózy. Histologicky se však jedná nejméně o 3 jednotky – ukládání glykogenu („glykogenózu“), steatózu a steatohepatitidu (16). Až u 2/3 diabetiků, převážně u diabetu 1. typu, byly častěji přítomny edematózní hepatocyty s glykogenem. U nemocných s diabetem 2. typu byly zaznamenány hlavně tukové změny, steatóza až steatohepatitida (16). Marceau ve své práci sledoval 551 nemocných se syndromem X, steatóza byla popsána v 86 %, v 74 % fibróza, u 24 % steatohepatitida a u 2 % cirhóza (7).

Ukládání glykogenu – „glykogenóza“

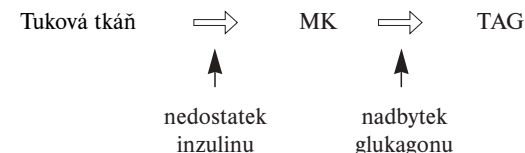
Zvýšené ukládání glykogenu v hepatocytech je popisováno hlavně u dětí a u nemocných s diabetem 1. typu, s tzv. „brittle“ diabetem. U nich dochází k intermitentním excesům v inzulínové léčbě, kdy se dosahuje hladin inzulínu, které jsou potřeba k tvorbě glykogenu (17). Později se zjistilo, že i u dospělých diabetiků 2. typu léčených inzulínem, stejně jako u dětí, může být hepatomegalie a abnormality jaterních testů v souvislosti s akumulací glykogenu hepatocelulárně. Vysvětluje se to tím, že při hy-

perglykémii glukóza volně proniká do hepatocytu, kde společně se suprafyziologickou hladinou inzulínu podporuje glykogensyntézu. Akumulace glykogenu je potom důsledkem intermitentních epizod hyperglykémii a hypoglykémii s nadměrnou léčbou inzulínem. V klinickém obraze se může objevovat bolest břicha, pocit plnosti, nauzea a zvracení. Jenom velice vzácně byl popsán i ascites, může být lehké zvýšení aminotransferáz, eventuálně s mírným zvýšením alkalické fosfatázy. Syntetická funkce jater je normální. Důležitý je fakt, že všechny tyto abnormality jsou reverzibilní při důsledné glykemické kontrole (1,8).

Steatóza jater

Zvýšená akumulace lipidů (převážně triglyceridů) v hepatocytech, tj. steatóza jater, je další příčinou hepatomegalie u diabetiků. Nemá typický klinický obraz a jaterní testy mohou být normální, nebo jsou jen lehce zvýšené hladiny aminotransferáz. Ultrasonograficky jsou popsány nespecifické změny echogenity a snížená denzita při CT vyšetření. Diagnóza se dá stanovit na základě histologického vyšetření, kde převládá makrovezikulární depozice tuků. Nekróza hepatocytů bývá mírná a není spojena se závažným procesem (13,16).

Ke vzniku steatózy dochází při relativním či absolutním nedostatku inzulínu a nadbytku glukagonu. Tím se zvýší lipolýza tukové tkáně, zvyšuje se tvorba triglyceridů (TAG) a narůstá vychytávání mastných kyselin (MK) játry (13,16).



Vyšší prevalence i závažnost jaterní steatózy je spojena s mužským pohlavím, vysokým body mass indexem (BMI), větším obvodem pasu, hyperinzulinémií, hypertriglyceridémií a porušenou glukózovou tolerancí či diabetem 2. typu (10).

Incidence diabetické steatózy je obtížně stanovitelná bez biopsie jater, liší se dle typu diabetu a hmotností nemocných:

U diabetiků 1. typu bývá incidence nízká, 4–17 %, a na jejím vzniku se podílí inadequate sérová hladina inzulínu a nedostatečná glykemická kontrola. Dochází ke zvýšené mobilizaci mastných kyselin z periferní tukové tkáně, což vede k jejich zvýšené koncentraci v játrech a následně ke zvýšené tvorbě triglyceridů a VLDL v játrech. Při adekvátní inzulínové léčbě a uspokojivé kompenzaci diabetu je tento stav reverzibilní.

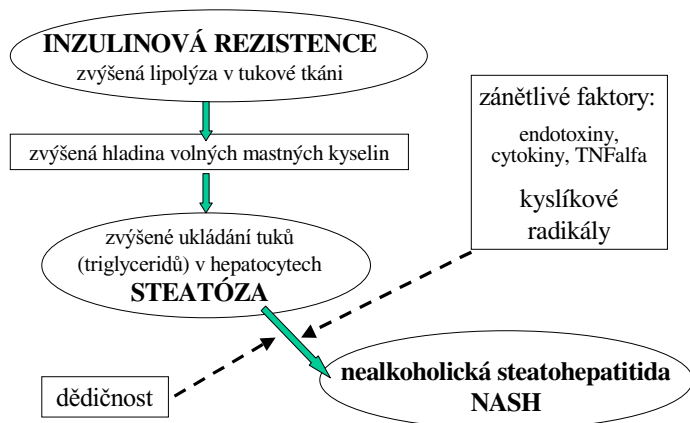
U diabetiků 2. typu je incidence poměrně vysoká, pohybuje se mezi 21–78 %. Tato velká variabilita je způsobena heterogenitou nemocných s diabetem 2. typu. Vznik steatózy jater souvisí více s přítomností obezity než s délkou trvání diabetu či diabetickými komplikacemi. Patogeneze bývá multifaktoriální a i zde je zvýšena sérová i jaterní hladina mastných kyselin a s tím související zvýšená tvorba triglyceridů v játrech, s relativ-

ně normálním vylučováním VLDL. Tento typ steatózy je méně „ochotně“ reverzibilní, v léčbě je důležitá nízkokalorická dieta s cílem redukce tělesné hmotnosti. Regrese změn při steatóze byla pozorována i při snížení hmotnosti po gastroplastice (10).

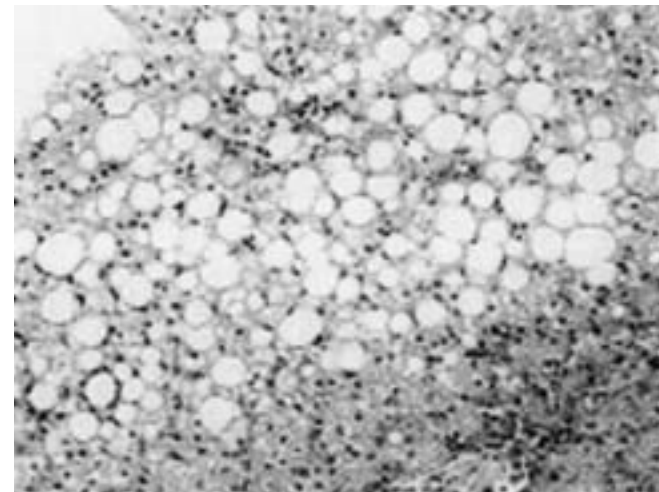
Steatonekróza - nealkoholická steatohepatitida - NASH

Jde o chronické onemocnění jater, kterému hepatologové v posledních letech věnují velkou pozornost. Prevalence NASH je mezi 3-26 % (4,18), v evropské populaci ve skupině pacientů, kteří podstoupili jaterní biopsii, byla 7-9 % (18). Dle kanadské studie byla diagnóza NASH určena u 18,5 % obézních pacientů a u 2,7 % neobézních (18).

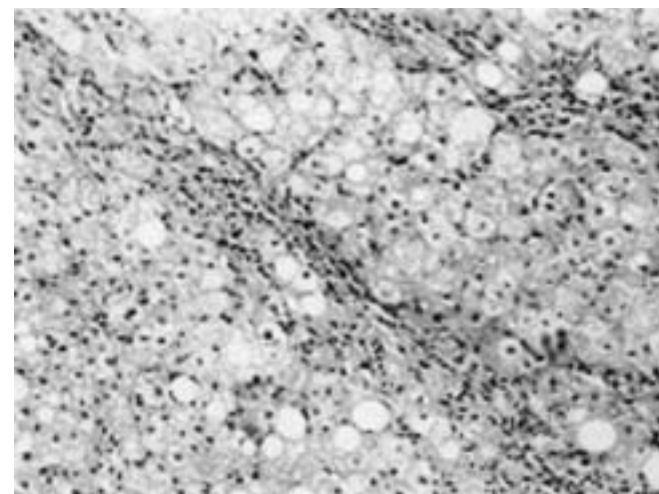
Patogeneze není zcela objasněna, ale NASH je nápadně spojena se syndromem inzulínové rezistence (2,7,10). Objevuje se obvykle u obézních (hlavně abdominálního typu) žen středního věku (3,5,7,10,15), s přítomnou poruchou glukózy tolerance či diabetem 2. typu (15) nebo hyperlipoproteinémií (6,10,15). Byla však popsána i u mladých, štíhlých lidí (5,6,14), u kterých také byla prokázána přítomnost inzulínové rezistence. Proces steatohepatitidy probíhá ve dvou krocích (viz obr. 1). Prvním krokem je rozvoj steatózy (v důsledku kumulace triglyceridů v hepatocytech), která patrně zvyšuje senzitivitu jater k dalšímu poškození. Druhým krokem je spuštění zánětlivých změn, aktivace hvězdicovitých buněk a fibrogenese až s možnou progresí do cirhózy. Mezi potenciální spouštěče zánětlivých změn lze zařadit endotoxiny, cytokiny (TNF alfa, IL-6), volné kyslíkové radikály jako výsledek oxidačního stresu. Kromě exogenních faktorů hraje roli i genetická predispozice - spojená se změnami imunoregulačních genů, či poruchy exprese genů, jejichž proteiny jsou zařazeny do metabolismu volných mastných kyselin.



Obr. 1: Schéma vzniku nealkoholické steatohepatitidy.



Obr. 2: Lehká steatohepatitida s ojedinělými zánětlivými infiltráty, které jsou lokalizovány v okolí steatoticky změněných hepatocytů. (HE, zvětš. 200x).



Obr. 3: Rozvíjející se cirhóza jater malouzlového charakteru (již s víceřadým uspořádáním trámčů) se známkami steatohepatitidy v podobě zánětu v okolí tukovatělých hepatocytů. (HE, zvětš. 200x).

Diagnózu je možno stanovit na základě biopsie jater, kde je nález totožný s alkoholickou steatohepatitidou (5,10,15), po vyloučení abúzu alkoholu i jiných známých příčin chronické hepatopatie. V histologickém obraze převažuje makrovezikální steatóza, periportální a pericentrální fibróza (viz obr. 2). Je přítomna hepatocelulární degenerace a nekróza, hyalinní Malloryho tělíska, chronické zánětlivé změny v portálních polích (13,15,16). Nález pericentrální fibrózy znamená progresi k závažnějšímu jaternímu onemocnění, skleróza terminálních venul předznamenává vývoj jaterní cirhózy (viz obr. 3) (5,13). Fibróza jako stadium předcházející cirhóze se vyvine asi u 15–40 % NASH (9). Přesně není jasný počet těch, u kterých se vyvine cirhóza, ale u 1–2 % nemocných byla před transplantací jater uvedena diagnóza NASH.

Projevuje se asymptomatickou hepatomegalií s abnormálními hodnotami jaterních testů (5,10,15). Je zvýšena alkalická fosfatáza, gamaglutamylaminotransferáza, 2–4x je zvýšena hladina aminotransferáz – AST, ALT (15). Uvádí se, že změna poměru ALT a AST, kde AST je větší než ALT, předznamenává rozvoj steatohepatitidy (16). Hladiny bilirubinu, albuminu, globulinu jsou normální (10,16).

Léčba NASH není zcela jasná. Dobrý efekt byl pozorován při redukci hmotnosti (15) a podání ursodeoxycholové kyseliny. Zkoušejí se antioxidační látky a vzhledem k předpokládané etiopatogenezi a vztahu k inzulinové rezistenci se nyní zkouší i podání inzulinových senzitivizérů – metforminu a thiazolidindionů.

Diabetes mellitus a virové hepatitidy

U nemocných s diabetem 2. typu byla zjištěna vyšší prevalence hepatitidy B (5–7 %) a C (4–8 %) ve srovnání se zdravou populací (15), kde je prevalence 0,8–1,5 %. Tím jsou nemocní s diabetem považováni za rizikovou skupinu pro rozvoj virové hepatitidy. Společně s vyšším věkem a mužským pohlavím, diabetes mellitus podporuje rozvoj jaterní cirhózy u nemocných s virovou hepatitidou B i C.

Vztah perorálních antidiabetik a hepatopatií

Jaterní buňka, zatížená nároky patologicky změněného metabolismu při cukrovce, se bude hůře vyrovnávat s toxickými vlivy. Perorální antidiabetika jsou z části metabolizována v játrech a stejně jako ostatní léky mohou poškozovat hepatocyty.

U derivátů sulfonylurey byla popsána intrahepatální cholestáza (s fatálním průběhem u glibenklamidu), granulomatózní hepatitida (glibenklamid), akutní hepatitida (gliklazid) (12).

U biguanidů nesmíme zapomenout na riziko vzniku laktátové acidózy. Právě nemocní s poruchou funkce jater mají zvýšené riziko jejího vzniku. Přímé poškození hepatocytů po metforminu – jako jediném v dnešní době používaném léku z této skupiny – nebylo popsáno.

Novou a pro diabetologii velice nadějnou skupinou perorálních antidiabetik jsou thiazolidindiony. Jejich první představitel – troglitazon, který byl v USA v klinickém použití od r. 1997, byl stažen z trhu v březnu 2000 pro několik úmrtí na akutní jaterní selhání. Novější léky z této skupiny – pioglitazon a rosiglitazon – mají jinou strukturu a zdá se,

že riziko hepatotoxicity u nich není tak výrazné. Avšak vzhledem ke zkušenostem s troglitazonem by se měly jaterní testy sledovat každé 2 měsíce po dobu 1. roku léčby. Thiazolidindiony patří mezi inzulinové senzitivizéry, zvyšují syntézu a translokaci glukózových transporterů, snižují inzulinovou rezistenci na periférii i v játrech a snižují glukoneogenezi v játrech. Redukují nároky na sekreci inzulinu a pozitivně ovlivňují sekreci inzulinu B-buňkami. Snižují hladinu volných mastných kyselin a LDL cholesterolu.

Prevence hepatopatií u diabetiků

Vzhledem k tomu, že nejčastější příčinou vzniku hepatopatií u diabetu jsou hyperglykémie a hyperlipoproteinémie, je prevencí důležitá glykemická kontrola a u nemocných s metabolickým syndromem léčba jednotlivých symptomů (zejména hyperglykémie, hyperlipoproteinémie, obezity).

U nemocných s cukrovkou by měla být pravidelně, dle diabetologických standardů nejméně 1x ročně, stanovována hladina jaterních testů. Při zjištění zvýšené hladiny aminotransferáz je nutno vyloučit hepatitidy, abúzus alkoholu či hepatotoxických látek a vyšetřením hladiny železa též hemochromatózu. Měla by být provedena ultrasonografie jater, která může vyslovit podezření na steatotické změny jaterního parenchymu.

Velice důležitá je kompenzace diabetu. Uspokojivých hodnot glykémii se snažíme dosáhnout nejdříve dietou. Při nedostatečné kompenzaci použijeme perorální antidiabetika při respektování jejich kontraindikací. Můžeme použít buď preparáty sulfonylurey – zejména s kratším poločasem, ale vzhledem k možné steatohepatitidě, kde v etiopatogenezi hraje důležitou roli inzulinová rezistence, preferujeme inzulinové senzitivizéry, tj. biguanidy a thiazolidindiony. Při selhání této léčby nebo v případě závažnějšího jaterního postižení je indikována inzulinoterapie, a to hlavně formou intenzifikovaného inzulinového režimu. Volíme krátkodobě působící inzuliny z důvodu rizika hypoglykémie při nedostatečné zásobě glykogenu u nemocných s chronickou hepatopatií. U nemocných s diabetem 2. typu a s vyjádřenými symptomy syndromu inzulinové rezistence je důležitá léčba dyslipidémie – pomocí fibrátů či statinů.

Když ani po dosažení kompenzace diabetu nedojde k poklesu hodnot aminotransferáz, je indikována jaterní biopsie, která pomůže v klasifikaci jaterního onemocnění, a tím v určení cílené terapie.

Závěr

Příčinou jaterních změn u diabetiků může být „glykogenóza“, jaterní steatóza či steatohepatitida. Obecně lze říci, že u dobře kompenzovaných diabetiků 1. typu nejsou přítomny změny jaterního parenchymu. Při neuspokojivé kompenzaci, kdy dochází k excesivním hyperglykémii a výkyvům v hladině inzulinu, nastává ukládání glykogenu v hepatocytech. Tento stav je však reverzibilní při důsledné euglykemické kontrole. Proto se hlavně u diabetiků 1. typu před zahájením invazivního vyšetřování hepatomegalie doporučuje dobrá kompenzace diabetu nejméně po dobu 4 týdnů (8). U diabetiků 2. typu, pro přítomnost inzulinové rezistence a relativního nedostatku inzulinu, dochází ke zvýšení lipolýzy a zvýšené tvorbě triglyceridů s následných ukládáním v játrech

a vznikem steatózy či steatohepatitidy. Zatímco steatóza je benigní onemocnění, steatohepatitida může progredovat do stadia jaterní cirhózy se všemi příznaky a komplikacemi, včetně portální hypertenze. Tyto stavy jsou více než na glykemické kontrole závislé na konstituci nemocného a přítomnosti inzulinové rezistence (1). V léčbě je proto důležitá redukce hmotnosti, kontrola lipidogramu a důsledná glykemická kontrola.

Literatura

1. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenesis in adults with diabetes. *Medicine* 1996;75(6):327-33.
2. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121(1):91-100.
3. Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC et al. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980;78:533-41.
4. Holomán J, Glasa J. Non-alcoholic steatohepatitis. *Progr Hepato-Pharmacol* 2001;6:5-12.
5. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75(7):733-9.
6. Lenaerts J, Verresen L, Van Steenberghe W, Fevery J. Fatty liver hepatitis and typu 5 hyperlipoproteinemie in juvenile diabetes mellitus: case report and review of literatur. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:93-7.
7. Marceau P, Biron S, Hould FS et al. Liver pathology and the metabolic syndrom X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1513-7.
8. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenesis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2000;36(5):449-52.
9. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Cornerstone* 2001;3(6):47-57.
10. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000;26(2):98-106.
11. Perušičová J et al. Diabetes mellitus – léčba a komplikace. Edice symposium, svazek 6, Praha: Galén, 2001: 26-34.
12. Perušičová J, Keil R, Kvapil M et al. Trendy soudobé diabetologie. Svazek 6, I.vydání. Praha: Galén, 2002: 37-59.
13. Pickup J, Williams G. Textbook of Diabetes. 3rd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2003.
14. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1):48-53.
15. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121(3):710-23.
16. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and biliary system. 11th Ed.: Blackwell Science, 2001:431-4.
17. Stone BG, Van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver. *Semin Liver Dis* 1985;5:8-28.
18. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.

*MUDr. Jozefína Štefánková, Ph.D.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
II. interní klinika,
Pospíšilová třída 360,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: dufinjoz@fnhk.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(1-2):21-27

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

DIABETES MELLITUS U HEPATOPATIÍ

Jozefína Štefánková, Josef Štefánek, Irma Dresslerová, Petr Hůlek

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Katedra interních oborů

Summary: Diabetes mellitus in patients with hepatopathy.

The frequency of impaired glucose tolerance or diabetes mellitus in patients with hepatopathies is higher than a pure coincidence. In this article a review of incidence and possible etiology of diabetes mellitus in patients with some types of hepatopathies is presented and an algorithm of therapeutic access to patients with primary hepatopathies, in which an impaired glucose tolerance or diabetes mellitus during the time occurs, is suggested.

Key words: Diabetes Mellitus; Insulin; Hepatopathy; Hepatitis; Liver Cirrhosis

Souhrn: Výskyt poruchy glukózové tolerance a diabetu je u pacientů s hepatopatií častější, než odpovídá náhodné koincidenci. V tomto souhrnném článku podáváme přehled incidence a možné etiologie vzniku diabetu u některých typů hepatopatií a navrhuje algoritmus terapeutického přístupu u pacientů s primární hepatopatií, u kterých se následně vyvine porucha glukózové tolerance či diabetes mellitus.

Játra sehrávají klíčovou roli v intermediárním metabolismu. Proto je logické, že při postižení jaterního parenchymu a hepatocytů může dojít k rozvoji poruch v látkové přeměně organismu. U chronických onemocnění jater, jako je jaterní cirhóza, bývá poškozena funkce hepatocytů, jsou přítomny portosystémové spojky a periferní inzulinová rezistence.

V poškozených hepatocytech u chronických jaterních nemocí je popsána porucha enzymů využívajících glukózu (13). Ta souvisí s enzymovým postižením dalších metabolických systémů, např. citrátového cyklu, kde bývá snížena zásoba adenosintrifosfátu, a tak je limitována fosforylace glukózy na glukózo-6-fosfát. Tím vážně schopnost hepatocytu zpracovat nabízenou glukózu.

Díky změnám v cirkulaci jater a přítomnosti kolaterál se část krve nedostává do přímého kontaktu s hepatocytem a jakoby játra „obchází“. Tím se do systémové krve do-

stává více glukózy. Navíc glukóza není dostatečně využívána ani ve svalectech vzhledem k přítomnosti periferní inzulínové rezistence (6,11).

V klinické praxi se u chronických onemocnění jater můžeme setkat jak s normální glukózovou tolerancí, tak i s poruchou glukózové tolerance až s rozvojem diabetu. Podle některých literárních zdrojů se mluví o hepatogenním diabetu (11). Prakticky je těžké až nemožné určit, zda se jedná o diabetes mellitus 2. typu, který se manifestoval v době přítomnosti hepatopatie, nebo o diabetes mellitus, který vznikl na podkladě jaterního onemocnění.

Zatímco tedy u chronických jaterních nemocí se setkáváme s hyperglykémii, u fulminantní jaterní nekrózy, fulminantní hepatitidy, jaterního selhání a u chronických jaterních nemocí v terminálním stavu je sklon k hypoglykémii. Ta je způsobena poruchou funkce hepatocytů – glukoneogeneze – a nedostatečnou zásobou glykogenu v játrech. O tom, že játra jsou důležitá pro udržování glukózové tolerance, svědčí i fakt, že u hepatektomizovaných psů došlo k rychlému rozvoji hypoglykémie.

V této práci upozorňujeme na vztah některých hepatopatií k diabetu.

Virové hepatitidy

U diabetiků 2. typu je popsána vyšší prevalence hepatitidy B (7,6 %) a diabetici jsou považováni za rizikovou skupinu vzniku virové hepatitidy B a C (13). Diabetes mellitus spolu s vyšším věkem a mužským pohlavím jsou uváděny jako rizikové faktory rozvoje cirhózy u nositelů HbsAg (5). Až 21 % nemocných s posthepatickou jaterní cirhózou má diabetes mellitus v předchorobí.

Hepatitida C se podle statistických údajů ze západních zemí řadí k nejčastějším příčinám poškození jater. Protilátky proti viru hepatitidy C jsou prokazatelné v běžné populaci v 0,8–1,5 %, u nemocných s diabetem však v 4–8 %. Na druhou stranu je popsána vyšší prevalence diabetu u hepatitidy C (23,6 %) než u jiných hepatopatií (hepatitida B – 9,4 %) i než u běžné populace (asi 4x vyšší) (1,7), a to nezávisle na histopatologickém obrazu a stadiu nemoci. Samotná infekce virem hepatitidy C, ale i léčba interferonem alfa, jsou spojeny s vyšší prevalencí diabetu.

U nemocných s hepatitidou C byla popsána jak inzulínová rezistence, tak i porucha sekrece inzulínu. Inzulínová rezistence se objevovala u nemocných s hepatitidou C již v počátečních stádiích v souvislosti se samotnou infekcí i bez přítomnosti jaterní cirhózy. Další poruchou, která byla popisována u nemocných s hepatitidou C, byla porucha 1. fáze sekrece inzulínu. Pro rozvoj diabetu u nemocných s hepatitidou C byly určeny tyto rizikové faktory: vyšší věk, obezita, přítomná jaterní fibróza, rodinná anamnéza pozitivní pro diabetes (9) a zvýšená hladina sérového železa. Samotná přítomnost jaterní cirhózy u nemocných s hepatitidou C zvyšovala prevalenci poruchy glukózové tolerance i samotného diabetu, a to nezávisle na pohlaví, věku, ale v závislosti na stupni nemoci. Byl vysloven i názor, že B-buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu mohou být cílovými buňkami hepatitidy C.

V souvislosti s léčbou chronické hepatitidy C interferonem alfa byla popsána vyšší prevalence autoimunitních chorob, včetně diabetu 1. typu, dokonce i rozvoj diabetu 2. typu. Diabetes mellitus 1. typu se rozvinul u nemocného s rizikovým genotypem, s ge-

netickou predispozicí (4). Během léčby došlo k indukci tvorby protilátek – protilátky proti dekarboxyláze kyseliny gamaglutamové (GADA), protilátky proti inzulínu (IIA), antinukleární protilátky, protilátky proti inzulínovým receptorům (4). Je proto důležité před zahájením a během léčby monitorovat autoprottilátky proti inzulínu a ostrůvkům, které signalizují změny v pankreatu ještě před klinickou manifestací diabetu.

Autoimunitní hepatitidy

Je známo, že různé autoimunitní choroby se vyskytují současně, stejně je popsán i společný výskyt diabetu 1. typu a autoimunitních hepatitid a primární biliární cirhózy. Společně s jinými autoimunitními chorobami (hypoparatyreóza, Addisonova choroba, tyreoiditida, vitiligo, perniciozní anémie a střevní malabsorpce) jsou diabetes mellitus 1. typu a autoimunitní hepatitidy součástí polyendokrinního autoimunitního syndromu I. Několik let před manifestací diabetu 1. typu probíhá zánět ostrůvků pankreatu, který je charakterizován přítomností autoprottilátek. Jako markery inzulinity jsou považovány protilátky proti gamaglutamátdekarboxyláze (GADA), tyrozinofosfatáze (IA-2A), proti ostrůvkům (ICA) a proti inzulínu (IAA) (14). U nemocných s autoimunitní hepatitidou byla zjištěna přítomnost GADA v 4,5 % a u nemocných s primární biliární cirhózou v 6 %.

V naší nemocnici jsme vyšetřili skupinu 38 pacientů s autoimunitní hepatitidou nebo primární biliární cirhózou. U 21 (55 %) nemocných byly přítomny markery inzulinity: GADA u 9 (22 %), ICA u 4 (10 %), IAA u 9 (22 %) a IA-2A u 2 (5 %). Ve 4 případech byla přítomnost více protilátek. U žádného z vyšetřených nebyl přítomen diabetes mellitus (3).

Přítomnost autoprottilátek nemusí znamenat klinickou manifestaci choroby, zejména u nemocných s jiným autoimunitním onemocněním, kde pozitivita autoprottilátek může být „epifenomenem“ (falešnou pozitivitou). I přesto nemocní s pozitivními markery inzulinity by měli být sledováni jako riziková skupina z hlediska možného rozvoje diabetu.

Hemochromatóza

Hemochromatóza je autosomálně recesivní metabolické onemocnění, charakterizované zvýšeným ukládáním železa v jaterní tkáni, které může vyústit v jaterní cirhózu. Již v době stanovení diagnózy má 17 % nemocných bez jaterní cirhózy a až 70 % nemocných s jaterní cirhózou přítomný diabetes mellitus (13). Ten může být provázen klasickými pozdními komplikacemi, jako je nefropatie, retinopatie, polyneuropatie a periferní vaskulární postižení. V etiopatogenezi diabetu u hemochromatózy se navíc uvažuje i o poškození pankreatu depozitami železa.

Jaterní cirhóza

Jaterní cirhóza je definována jako chronický difúzní proces, u něhož dochází k nekrózám, fibrotizaci a k uzlovité přestavbě jater. Příčin jaterní cirhózy je celá řada. V na-

šich poměrech je asi 1/3 na podkladě virové hepatitidy (do stadia jaterní cirhózy dospějí asi 3 % hepatitid B, asi 5–15 % hepatitid C), 1/3 na podkladě abúzu alkoholu. Dále jsou to příčiny metabolické (Wilsonova choroba, hemochromatóza, porfyrie, glykogenóza, galaktosémie, kongenitální fibróza pankreatu), provleklá cholestáza (biliární cirhóza), porucha výživy (malnutrice, ileojejunální bypass), poškození léky, nealkoholická steatohepatitida a idiopatická (kryptogenní) forma. I přes různorodou etiologii je proces vzniku jaterní cirhózy uniformní. Vede k uzlovité přestavbě jaterní tkáně, k porušení struktury cévního zásobení a k rozvoji portální hypertenze. Ta je svými důsledky pro osud nemocného nejdůležitější.

Známou komplikací jaterní cirhózy je proteino-kalorická malnutrice, která vzniká neadekvátním příjmem proteinů a energetických potravin a zvýšeným bazálním výdejem energie, je snížena i zásoba tuků a je vyšší prevalence diabetu. Porucha glukózové tolerance je popisována u 60–80 % nemocných s jaterní cirhózou a až u 20–30 % se vyvine diabetes mellitus (11). Výskyt diabetu je vyšší u nemocných s jaterní cirhózou na podkladě hepatitidy C a etylické etiologie ve srovnání s cholestatickou cirhózou.

V etiopatogenezi vzniku diabetu u jaterní cirhózy se podílí jak porucha funkce jaterní buňky, tak i přítomnost portosystémových zkratů a je popisována i role cytokinů, které jsou důležité při vzniku cirhózy a ovlivňují fibrogenézi, koordinují diferenciaci buněk, inhibují jaterní regeneraci a regulují intermediální metabolismus (13). U nemocných s jaterní cirhózou byla nezávisle na etiologii a stadiu nemoci popsána i přítomnost periferní inzulínové rezistence (6,11).

Transplantace jater

Transplantace jater je metodou léčby u nemocných s konečným stadiem jaterní nemoci. Studium problematiky změn glukózové tolerance u nemocných po transplantaci jater přineslo zajímavé výsledky. Je prokázáno, že po transplantaci zdravého jaterního parenchymu dojde k normalizaci patologické tolerance glukózy, která vznikla v důsledku jaterní cirhózy, normalizuje se i inzulínová senzitivita (8,9). V souboru Perseghina došlo až u 67 % nemocných s jaterní cirhózou k vyléčení diabetu, u 33 % zůstal diabetes mellitus přítomen, a to u těch, kde byla redukována funkce B buněk (9).

Na druhé straně se s prodlužující dobou od transplantace zvyšuje incidence nového záchytu diabetu, na čemž má patrně významný podíl chronická imunosupresivní léčba, včetně kortikoidů.

Zkoumal se vztah mezi vznikem poruchy glukózové tolerance a etiologií hepatopatie, která vedla k transplantaci. Zjistilo se, že vyšší riziko vzniku diabetu po transplantaci mají ti nemocní, u kterých byla transplantace jater na podkladě hepatitidy C, kdy došlo k rozvoji diabetu u 25–29 % nemocných (62 % vs 9 %), u etylické etiologie 19 % a v ostatních skupinách (hepatitida B a cholestatická nemoc) 1–6 %. Závěrem studie bylo, že hepatitida C spolu s mužským pohlavím jsou nezávislé rizikové faktory rozvoje diabetu po transplantaci jater.

Důležitý je však fakt, že přítomnost diabetu před transplantací neovlivňovala prognózu nemocných ani přežívání štěpů. Na druhou stranu potransplantační diabetes mel-

litus byl častěji spojen s výskytem rekurentní hepatitidy štěpu a vyšší mortalitou nemocných.

Přístup k nemocným s poruchou glukózové tolerance u hepatopatií

Porucha glukózové tolerance a/nebo diabetes mellitus u pacientů s chronickou hepatopatií se může projevit klasickými příznaky, jako jsou slabost, únava, žízeň, polyurie, a ty mohou být vzhledem k hepatopatii přehlédnuty. Proto je při kontrole v hepatologické poradně u každého pacienta s chronickým jaterním onemocněním indikováno, i při absenci symptomu, pravidelné vyšetření hodnoty glykémie, minimálně nalačno, v ideálním případě i postprandiální. Při nediagnostickém zvýšení lačné glykémie (6,1–7,0 mmol/l) můžeme stanovit hodnotu postprandiální nebo provést glukózový toleranční test dle WHO.

V případě diagnostiky diabetu bychom měli diabetes mellitus klasifikovat. Může se totiž jednat o koincidenci diabetu 1. či 2. typu nebo může jít o hepatogenní diabetes mellitus. Po vyloučení diabetu 1. typu, který bychom léčili inzulínem, je u hepatogenního diabetu či diabetu 2. typu strategie léčby obdobná. Diabetes mellitus komplikující primární jaterní onemocnění je charakterizován metabolickými změnami, které jsou vesměs identické s těmi, které jsou popisovány u klasického diabetu 2. typu, tj. je přítomna inzulínová rezistence a postupně se rozvíjí porucha sekrece inzulínu. Úplně odlišná je však etiologie. Zatímco u diabetu 2. typu je genetická predispozice ke vzniku inzulínové rezistence, u nemocných s jaterním postižením je inzulínová rezistence získaná. Nicméně není vyloučeno, že i pacient s hepatopatií má přítomny geny ovlivňující jak senzitivitu tkání k inzulínu, tak i sekreční odpověď B buněk.

Léčba závisí na závažnosti hepatopatie a diabetu. Většina (80 %) nemocných s cirhózou má přítomnu jenom mírnou glukózovou intoleranci a v léčbě postačuje dieta. Není žádné speciální doporučení diety pro tuto skupinu pacientů. V denním přísunu by měla obsahovat 50–55 % sacharidů, 30 % tuků a 15–20 % proteinů. Důležitý je příjem polysacharidů, který by měl být upřednostněn před monosacharidy. Nízkosacharidová dieta není doporučována, protože ještě více zhoršuje preexistující inzulínovou rezistenci a vede k poruše inzulínové sekrece. Více než 50 % pacientů s chronickou hepatopatií je v malnutrici a je známo, že mají nedostatečný kalorický příjem, hlavně během hospitalizace a interkurentních onemocnění. Vzhledem k tomu je zejména ve stresových situacích doporučován příjem vysokokalorické stravy.

Při neuspokojivé kompenzaci po dietních opatřeních můžeme zahájit léčbu perorálními anti-diabetiky, zejména krátce působícími deriváty sulfonylurey. Deriváty s krátkým poločasem (např. glipizid) volíme hlavně z důvodu nebezpečí hypoglykémii, které se u nemocných s hepatopatií mohou objevit vzhledem k nedostatečné zásobě glykogenu. Začínáme malou dávkou, kterou postupně zvyšujeme. Také je třeba si uvědomit, že podání glukagonové injekce u nemocných s hepatopatií nemůže (nedostatek glykogenu) efektivně stimulovat jaterní glykogenolýzu. Používání biguanidů v léčbě diabetu u hepatopatií je dnes přehodnocováno. Téměř bez diskuse by mohlo být jejich použití u nealkoholické steatohepatitidy, kde v úvodu je inzulínová rezistence, ale dysfunkce jater není

tak výrazná. Zatímco u jaterní cirhózy je již přítomna hepatální dysfunkce a je zvýšeno riziko vzniku laktátové acidózy. Navíc část nemocných má anamnézu etylismu, a abúzus alkoholu je kontraindikací podání biguanidů.

Když jsou tato opatření nedostatečná nebo je dysfunkce jaterní buňky závažnější, je indikována inzulinoterapie. Preferujeme formu intenzifikovaného inzulinového režimu.

Závěr

Onemocnění jater je spojeno s vyšší prevalencí diabetu. Vznik sekundárního – hepatogenního diabetu je dáván do přímé souvislosti s přítomností jaterního onemocnění, tj. s postižením jaterní buňky, vznikem kolaterálního oběhu a přítomností sekundární periferní inzulinové rezistence. Častěji vzniká diabetes mellitus u nemocných s hepatitidou C a jaterní cirhózou. U hepatitidy C souvisí etiopatogeneze diabetu jak s onemocněním jater, tak i s léčbou interferonem a zvažuje se i možnost přímého postižení B buněk samotným virem hepatitidy. U nemocných s hepatopatií je třeba cíleně pátrat po poruše glukózové tolerance. Léčba hepatogenního diabetu je stejná jako u diabetu 2. typu. Na prvním místě je dieta, dále krátce působící deriváty sulfonylurey a při nedostačující kompenzaci nebo při výrazném postižení funkce jater inzulinoterapie formou intenzifikovaného inzulinového režimu. U nemocných s fulminantním jaterním selháním bychom měli myslet na riziko vzniku hypoglykémie vzhledem k nedostatečným zásobám glykogenu v játrech.

Literatura

1. Armas-Merino R, Wolff C, Soto R et al. Hepatitis C virus and resulting diseases. Rev Med Chil 1999; 127(10):1240-54.
2. Caronia S, Taylor K, Pagliero L et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999;30(4):1059-63.
3. Dufincová J, Dresslerová I, Drahošová M, Hůlek P, Štefánek J. Markers of insulin dependent diabetes mellitus in patients with the autoimmune hepatopathy. Diabetologie 2000;43(Suppl 1):I-IV, A102.
4. Fabris P, Betterle C, Greggio NA et al. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. J Hepatol 1998;28(3):514-7.
5. Huo T, Wu JC, Hwang SJ et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(6):687-93.
6. Imano E, Kanda T, Nakatani Y et al. Impaired splanchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis. J Hepatol 1999;31(3):469-73.
7. Mason AL, Lau JY, Hoang N et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999;29(2):328-33.
8. Merl M, Leonetti F, Riggio O et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. Hepatology 1999;30(3):649-54.
9. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. Hepatology 2000;31(3):694-703.
10. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. J Hepatol 2001;35(2):279-83.
11. Petrides AS. Hepatogenic diabetes: pathophysiology, therapeutic options and prognosis. J Gastroenterol 1999;(Suppl 1):15-21.

12. Pietropaolo M, Peakman M. Combined analysis of GAD 65 and ICA 512 (IA-2) autoantibodies in organ and non-organ-specific autoimmune diseases confers high specificity for insulin-dependent diabetes mellitus. J Autoimmun 1998;11(1):1-10.
13. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th Edition, Blackwell Science, 2001:431-4.
14. Zamrazil V, Vondra K, Šimečková A. Časná stadia diabetes mellitus, Praha: Maxdorf, 1997:74-9.

**MUDr. Jozefína Štefánková, Ph.D.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
II. interní klinika,
Pospíšilova třída 360,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: dufinjoz@fnhk.cz**

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

**ANALÝZA KLINICKÝCH DAT PACIENTŮ
HOSPITALIZOVANÝCH S PNEUMONIÍ NA PLICNÍ
KLINICE FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ.
ETIOLOGIE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA.
RETROSPEKTIVNÍ STUDIE Z OBDOBÍ LET 1999-2001**

*Vladimír Bartoš¹, Irena Špásová², Zdeňka Paráková¹, Vladimír Koblížek¹,
Vratislav Sedlák¹, Josef Polák¹*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Plicní klinika¹; Fakultní nemocnice Motol,
Praha: Pneumologická klinika²

Summary: Analysis of clinical data from patients hospitalized with pneumonias at the pneumologic department of the University Hospital in Hradec Kralove, Czech Republic. Etiology, diagnosis and treatment. Retrospective study in the period 1999-2001.

Pneumonias are serious mostly infectious diseases of lungs. Prognosis and efficiency of pneumonia therapy depends on early and right diagnostic and treatment. The treatment depends on the knowledge of aetiological agents which differ both in time and country area. The aim of our retrospective study was to find the most common antibiotics used before hospital admission, the most common aetiological agents and the efficiency of diagnostic methods and therapy. The study included 321 patients with pneumonia admitted between 1.1.1999 and 31.12.2001. Community-acquired pneumonia (CAP) was found in 281 patients, nosocomial pneumonia (NAP) in 40 patients. Average patient age was 57 years where 63% of patients were males. Aetiological agent was found in 52%. Chlamydia pneumoniae (in 33 %), Mycoplasma pneumoniae (in 23 %), Haemophilus influenzae (in 14 %), Klebsiella pneumoniae (in 11 %), Enterobacter spec. (in 8 %), Escherichia coli (in 4 %), Staphylococcus aureus (in 4 %), Streptococcus pyogenes (in 3 %) and Streptococcus pneumoniae (in 2 %) were the most common agents in CAP. Klebsiella pneumoniae (in 20 %), Pseudomonas aeruginosa (in 13 %), Escherichia coli (in 10 %), Enterobacter spec. (in 8 %), Haemophilus influenzae (in 8 %) and Proteus mirabilis (in 5 %) were the most common agents in NAP. Serological methods were positive in 54% of cases, sputum cultivation in 34%, bronchial lavage cultivation in 33%, pleural effusion cultivation in 25% and blood cultures in 13%. The most common antibiotics used before hospital admission were aminopenicillins (in 43%),

macrolides (in 19 %), quinolones (in 16 %), cephalosporines (in 11 %), other (in 9 %). The average duration of the stay in the hospital was 11 days in CAP and 29 days in NAP. The overall mortality was 5%. The results of this study may be of help in the management of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia.

Key words: Pneumonia; Efficiency of diagnostic methods; Therapy

Souhrn: Pneumonie jsou závažná, většinou infekční onemocnění plic. Prognóza a úspěšnost léčby závisí na časné a správné diagnostice a léčbě pneumonie. Správná léčba vychází ze znalostí původců onemocnění, kteří se však v čase, ale i regionálně liší. Cílem naší retrospektivní studie bylo zjistit nejčastěji používaná antibiotika v přednemocniční léčbě, nejčastější původce onemocnění, stanovit výtěžnost jednotlivých diagnostických metod a úspěšnost léčby. Do studie bylo zařazeno 321 pacientů s pneumonií léčených na našem pracovišti od 1.1.1999 do 31.12.2001. Komunitní pneumonii (CAP) bylo postiženo 281 nemocných, nozokomiální (NAP) 40 nemocných. Průměrný věk pacientů byl 57 roků, převažovali muži v 63 %. Původce se podařilo zjistit v 52 %. Nejčastějšími původci CAP byly *Chlamydia pneumoniae* (33 %), *Mycoplasma pneumoniae* (23 %), *Haemophilus influenzae* (14 %), *Klebsiella pneumoniae* (11 %), *Enterobacter sp.* (8 %), *Escherichia coli* (4 %), *Staphylococcus aureus* (4 %), *Streptococcus pyogenes* (3 %), *Streptococcus pneumoniae* (2 %), což mění pohled na udávané původce CAP. Nejčastějšími původci NAP byly *Klebsiella pneumoniae* (20 %), *Pseudomonas aeruginosa* (13 %), *Escherichia coli* (10 %), *Enterobacter sp.* (8 %), *Haemophilus influenzae* (8 %), *Proteus mirabilis* (5 %). Úspěšnost získání původce jednotlivými metodami byla: sérologické vyšetření 54 %, kultivace sputa 34 %, kultivace bronchiálních výplachů 33 %, kultivace výpotku 25 %, hemokultury 13 %. Nejčastěji používaná antibiotika v přednemocniční léčbě byla: aminopeniciliny (43 %), makrolidy (19 %), chinolony (16 %), cefalosporiny (11 %), Biseptol (9 %). Délka hospitalizace u CAP činila 11 dní, u NAP 29 dní. Celková mortalita byla 5 %. Výsledky této studie mohou pomoci při volbě antibiotika v empirické léčbě pneumonií.

Úvod

Pneumonie jsou akutní zánětlivá onemocnění dolních dýchacích cest a plicního parenchymu, která probíhají na úrovni respiračních bronchiolů, alveolů a intersticiální tkáně. Patří mezi nejčastější infekční onemocnění vyžadující hospitalizaci. V naší republice je ročně hlášeno 80–150 tisíc onemocnění zápallem plic, přičemž více než 22 tisíc si vyžádá ročně hospitalizaci. Incidence pneumonií je výrazně závislá na věku nemocných, ve skupině nemocných nad 75 let je 10x vyšší než u mladších nemocných. Úmrtvnost na pneumonie je i přes moderní antibiotickou léčbu vysoká a dle různých autorů se pohybuje v rozmezí 10–20 % (2,5,6,14,20).

Pneumonie můžeme dělit podle nejrůznějších kritérií. Podle etiologie lze dělit pneumonie na infekční a neinfekční. Mezi neinfekční pneumonie zařazujeme pneumonie aspirační, inhalační, postradiační a alergické. Mezi nejčastější etiologická agens infekčních pneumonií uváděná v naší literatuře v 80. a 90. letech minulého století patřil *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, virus influenza A a B. (10,13,19,20). Původci infekčních pneumonií na našem území byly bakterie, viry, plísňe a paraziti (tabulka).

Tab.

Bakterie:
a) <i>gram-pozitivní</i> – <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
b) <i>gram-negativní</i> – <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> a jiné
c) <i>anaerobní</i> – species <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i>
d) <i>mykobakteriální</i> – tuberkulózní i netuberkulózní mykobakteria
e) <i>atypičtí bakteriální původci</i> – <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
Viry: viry influenza A, B, parainfluenza, adenoviry, enteroviry, RS virus, herpetické viry (herpes simplex, cytomegalovirus, varicella zoster, virus Epstein-Barr)
Mykózy: <i>Candida albicans</i> a non <i>albicans</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>fumigatus</i> , <i>niger</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>
Paraziti: <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , helmintózy

V etiopatogenezi pneumonií se uplatňují vlastnosti jak makroorganismu, tak i mikroorganismu. Mikroorganismy pronikají do plic nejčastěji inhalací z ovzduší kapénkovou infekcí nebo aspirací kontaminovaného sekretu z orofaryngu, případně cestou krevní či přímým šířením z blízkého okolí. Vyvolání infekce je závislé na velikosti inokula (10^8 a více), agresivitě patogenu a na jeho vlastnostech. Na straně makroorganismu se uplatňují obranné mechanismy dýchacího ústrojí a reparační schopnosti imunitního systému. Mezi hlavní obranné mechanismy patří reflexy – kýchání, kašel, mechanické zarážení vdechnutých částic na větvení bronchiálního stromu, uplatnění slizničních bariér, mukociliární transport, lymfatická drenáž a imunologické faktory – účinek alveolárních makrofágů, granulocytů, sekrečních imunoglobulinů, fagocytózy atd. Na druhou stranu

kouření, alkoholismus, diabetes mellitus, chronická onemocnění plic, vyšší věk, imunoprese a jiné faktory oslabují obranné mechanismy makroorganismu. Vznik a průběh zápalu plic je vždy dán vzájemnou souhrou obranných a reparačních mechanismů makroorganismu a vlastnostmi mikroorganismu (1,14,20).

Další důležité dělení pneumonií klasifikuje pneumonie jako: 1) pneumonie komunitní (CAP) – tyto pneumonie jsou získány v běžném životním prostředí a jsou způsobeny běžnými patogeny (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *Ch. trachomatis*, *Ch. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* a *M. catarrhalis*). Tyto patogeny jsou zpravidla dobře citlivé na běžná antibiotika. Průběh daných pneumonií je ovlivněn hlavně věkem a celkovým stavem pacienta. Léčba většinou probíhá ambulantně, často pouze empiricky; 2) pneumonie nozokomiální (NAP) – tyto zápalu plic jsou získány v nemocničním prostředí, kde se vyskytují patogeny s častou rezistencí vůči antimikrobiální léčbě. K projevům onemocnění dochází po 48 hodinách od zahájení hospitalizace nebo do 7 dnů po ukončení hospitalizace v závislosti na inkubačním čase jednotlivých patogenů. Nejčastějšími patogeny jsou gram-negativní bakterie, *S. aureus* a anaeroby. Spektrum mikrobů a jejich citlivost k antibiotikům je výrazně určována epidemiologickou situací v daném zařízení. Tyto pneumonie mají těžší průběh, protože komplikují již jiné závažné onemocnění, které si vyžádalo hospitalizaci, a mikroby způsobující pneumonii jsou velmi často odolné k běžné antibiotické terapii (7,10,11,20).

Klinický obraz pneumonií je dán interakcí mezi mikroorganismem a makroorganismem. Dle klinického obrazu nelze usuzovat na konkrétního původce, i když určitý průběh onemocnění je charakterističtější pro tzv. typické, a jiný pro tzv. atypické pneumonie. Klinický obraz je tvořen plicní a mimoplicní symptomatologií. Pneumonie se obvykle projeví celkovými příznaky, začátek příznaků bývá akutní. U pacientů dominuje únava, schvácenost, horečka, vznik zimnic s třesavkami, myalgie, artralgie či bolest hlavy. U těžkých pneumonií může dojít ke vzniku septického šoku s hypotenzí, k poruchám vědomí, vzniku multiorganového selhání, sepse a septických komplikací (artritida, otitida, meningitida, peritonitida atd.). Mezi nejčastější plicní příznaky patří kašel, na počátku suchý, později většinou produktivní, někdy s příměsí krve. Rozvíjí se též dušnost, jejíž intenzita bývá závislá na závažnosti pneumonie, ale i na přidružených onemocněních. Pacienti si mnohdy stěžují na bolest, často pleuritického charakteru, většinou však je bolest netypická. Z mimoplicních příznaků bývají gastrointestinální (nauzea, zvracení, průjemy), neurologické (bolesti hlavy, poruchy spánku, zmatenost) a hematologické (projevy anémie, krvácivé projevy) obtíže (1,20).

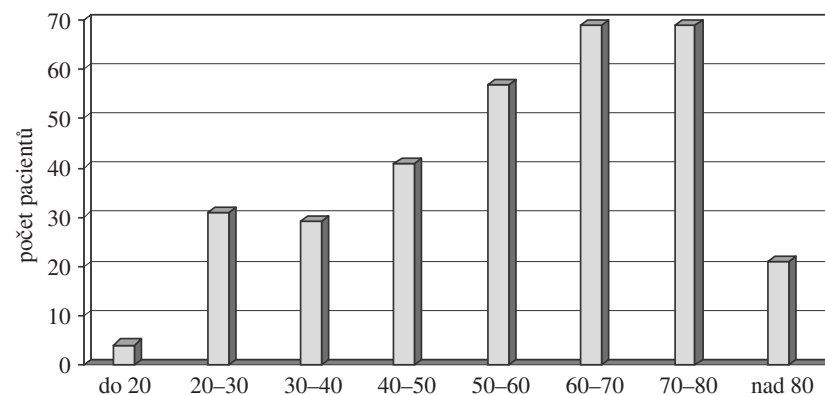
V diagnostice pneumonií je nutno vždy odebrat anamnézu a provést fyzikální vyšetření, při kterém můžeme najít příznaky konsolidace plicní tkáně – zkrácený poklep, trubicové nebo sklípkové dýchání s přízvuknými vlhkými chrůpky, zesílený fremitus pectoralis, zesílenou bronchofonii, při postižení intersticia – crepitus. Dále je nutno provést specializovaná vyšetření zaměřená k získání původce onemocnění, zjištění celkového stavu pacienta a stanovení rozsahu pneumonie a případných komplikací.

Léčba pneumonií by měla být zahájena co nejdříve, odklad léčby o 8 hodin vede již ke zvýšení mortality a morbidit pacientů. Z daného vyplývá, že léčbu antibiotiky zahájíme empiricky. Doporučovaná ATB léčba českými konsensy u CAP je léčba aminopeniciliny s nebo bez inhibitorů betalaktamáz, cefalosporiny 1. nebo 2. generace. Při

alergii na tato antibiotika nebo při projevech atypické pneumonie jsou indikovány tetracykliny, makrolidy, cotrimoxazol, případně fluorochinolony. Kromě volby samotného antibiotika musíme zvolit způsob jeho podání – u ambulantních pacientů (lehčí formy pneumonií) perorální způsob podání, u hospitalizovaných pacientů volíme sekvenční způsob podávání antibiotika. Při neúspěchu původně nasazené antibiotické terapie změním antimikrobiální léčbu cíleně dle zjištěného původce pneumonie a jeho citlivosti k antibiotikům. U NAP je zpravidla nutno volit kombinovanou antibiotickou léčbu cefalosporiny 2., 3. nebo 4. generace s aminoglykosidy a makrolidy. Při podezření na anaerobní infekci (alkoholici, špatná hygiena dutiny ústní, choroby jícnu, aspirace) upřednostňujeme linkosaminy (nebo do medikace přidáme metronidazol), aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz. Při podezření na mykotickou infekci zahájíme antimykotickou léčbu. Společně s antimikrobiální terapií vždy zahájíme symptomatickou a podpůrnou léčbu pneumonií (3,5,10,11,14,20).

Soubor nemocných

Na Plicní klinice FN Hradec Králové jsme provedli analýzu nemocných, kteří byli hospitalizováni s diagnózou pneumonie v období od 1. ledna 1999 do 31. prosince 2001. V tomto období bylo pro pneumonii hospitalizováno 321 nemocných, jejichž průměrný věk byl 56,7 roků, medián věku byl 59 let (graf 1). Nemocní mladší 18 let bývají obvykle hospitalizováni na dětské klinice, naopak starší 78 let bývají léčeni na klinice geronto-metabolické. Průměrný věk nemocných s CAP činil 55,6 roku, u NAP 63,9 let. Počet nemocných hospitalizovaných s pneumonií se v jednotlivých měsících roku měnil, přičemž nejvyšší počet nemocných s pneumonií byl na naší klinice hospitalizován od listopadu do ledna (průměrně 10 nemocných za 1 měsíc), další vrchol počtu nemocných byl v květnu. Nejméně nemocných s touto diagnózou bylo hospitalizováno



Graf 1: Věkové rozložení pacientů s CAP.

v období letních prázdnin (průměrně 7 nemocných za měsíc). Také zastoupení jednotlivých pohlaví nebylo rovnoměrné, převažovali muži, a to v 63 % (u NAP 75 %). Nemocní přicházeli nejčastěji z domova (v 64 %), 36 % nemocných bylo přeloženo ze spádových nemocnic. pacienti s NAP nejčastěji přicházeli z interních oddělení (40 %), z chirurgických oddělení (33 %), ze specializovaných plicních pracovišť (15 %). Průměrný počet dnů od objevení se příznaků pneumonie před hospitalizací nemocných na našem pracovišti byl 8,4 dne.

Metodika

U všech nemocných s podezřením na zápal plic bylo ještě před jejich přijetím k hospitalizaci rozhodnuto, zda je možná jejich léčba ambulantně, či je nutná hospitalizace. Hospitalizováni byli nemocní s pneumonií, splňující doporučená národní kritéria k hospitalizaci, tj. věk nad 60 let, dechová frekvence nad 30/min, tachykardie nad 140/min, hypotenze pod 90/60, přítomnost zmatenosti, dezorientace, neschopnost nemocného postarat se o sebe, postižení více laloků plic, přítomnost respirační insuficience, závažných laboratorních odchylek, podezření na rozpadový plicní proces, na specifický plicní zánět, přítomnost komplikací pneumonií (absces, artritida, meningitis, endocarditis...), výskyt jiných plicních či mimoplicních onemocnění. Od každého nemocného byla odebrána anamnéza, provedeno fyzikální vyšetření. Dále byla provedena vyšetření zaměřená k získání původce onemocnění, tj. odběr sputa na mikroskopii a kultivaci, odběr hemokultur. Při závažném průběhu onemocnění a podezření na sekundární pneumonii byla provedena bronchoskopie s odběrem bronchiálních sekretů a bronchoalveolární laváží. Pokud byl přítomen výpotek v množství, které umožňovalo bezpečnou punkci, byla provedena diagnostická a terapeutická punkce pleurálního výpotku k mikroskopickému a kultivačnímu vyšetření. Výjimečně, u nemocných v těžkém stavu nereagujících na léčbu, bylo zvažováno provedení transtracheální aspirace, transparietální punkce místa postižení či plicní biopsie (zejména u imunosuprimovaných nemocných či nemocných v těžkém stavu, kde byla diagnóza nejasná). Od poloviny roku 2000 jsme začali u každého pacienta s pneumonií provádět sérologické vyšetření na atypické původce a viry. U nemocných s podezřením na zápal plic byl vždy proveden nativní snímek hrudníku, včetně bočné projekce, při nejasných nálezech CT nebo HRCT hrudníku. Součástí vyšetření byla sedimentace, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, základní biochemické vyšetření a stanovení hodnot proteinů zánětu. Po přijetí a odběrech materiálu k určení patogenu byla zahájena antibiotická terapie nejprve empirická, po určení patogenu a zjištění jeho citlivosti k antibiotikům se měnila antibiotická terapie dle citlivosti v případě, že nedošlo k zlepšení celkového stavu pacienta. V léčbě pneumonií jsme využívali „switch“ terapie, tj. začínali jsme parenterálním podáním antibiotika, a poté co došlo ke zlepšení klinického stavu, jsme přešli na jeho perorální formu. U nemocných s CAP bez alergické anamnézy na peniciliny a předchozí ambulantní terapii těmito preparáty jsme léčbu zahajovali kombinací aminopenicilinu s beta laktamázou a s aminoglykosidem, pokud nemocný byl léčen betalaktamy, či byl-li na ně alergický, byla zahájena terapie fluorochinolony. U nemocných s NAP byla léčba většinou započata kombinací cefalosporinů 2. generace s aminoglykosidy a antimykotiky. Společně s antimikrobiální

terapii jsme zahajovali rehydratační a realimentační terapii, pokud byla přítomna dehydratace a porucha příjmu potravy. U nemocných s respirační insuficiencí jsme aplikovali řízenou oxygenoterapii. Dle charakteru kašle dostávali nemocní mukolytika nebo antitusika, zajišťovali jsme je nesedativními analgetiky u pleurálních bolestí. Při známkách obstrukce v dýchacích cestách jsme indikovali bronchodilatační léčbu, případně prováděli bronchoskopickou toaletu dýchacích cest. Součástí komplexní léčby pneumonií a jejich komplikací byl i klid na lůžku v teple, polohové drenáže, vibrační masáže a dechová rehabilitace. Součástí léčby pneumonií byla i včasná diagnostika a léčba komplikací pneumonií. Nemocní byli propouštěni domů v době, kdy byla zjištěna klinická a laboratorní regrese onemocnění.

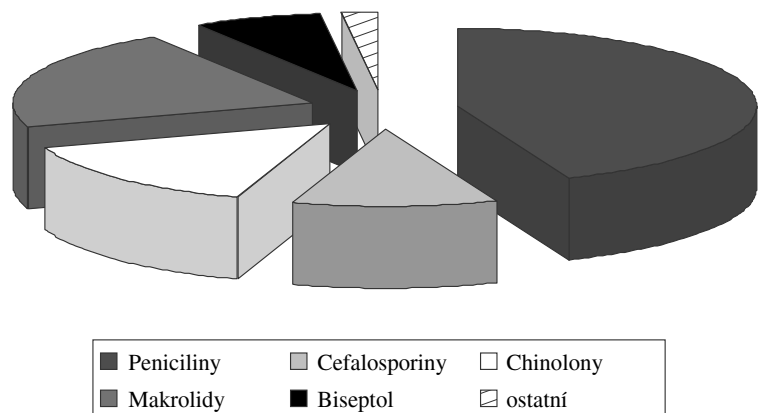
Výsledky

Z celkového počtu 321 nemocných mělo 281 (87 %) pacientů diagnostikovanu CAP a 40 (13 %) nemocných NAP. Přítomnost přidruženého onemocnění, které většinou vede ke vzniku imunodeficitu (malignita, kachexie, alkoholismus apod.), bylo zjištěno u 20 % nemocných s CAP a u 30 % pacientů s NAP. Postobstrukční pneumonie byla stanovena u 27 (8 %) nemocných. Recidivující pneumonie se projevila u 20 % nemocných s CAP a u 30 % pacientů s NAP.

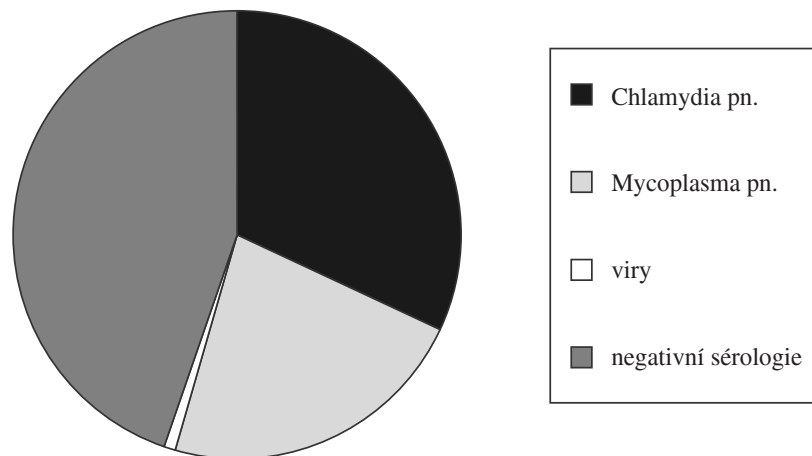
Před hospitalizací byla antibiotická terapie zahájena u 44 % nemocných. Nejčastěji byli nemocní ambulantně léčeni jedním antibiotikem (31 %), 10 % pacientů mělo již aplikovány dva typy antibiotik a 2 % nemocných měla před hospitalizací více antibiotik. Nejčastější skupinou podávaných antibiotik před hospitalizací jsou v našem regionu aminopeniciliny s nebo bez inhibitoru betalaktamáz (43 % nemocných), dále makrolidy (19 % nemocných), chinolony (16 % nemocných), cefalosporiny, převážně 1. generace (11 % nemocných), Biseptol (9 % nemocných) a tetracykliny (2 % nemocných). Jiná antibiotika nebyla praktickými lékaři a ambulantními pneumology indikována (graf 2).

Počet antibiotik podaných za hospitalizace byl: 1 antibiotikum u 36 % nemocných (u NAP pouze 12 %), 2 antibiotika u 27 % nemocných (u NAP 27 %), 3 antibiotika u 20 % nemocných (u NAP 18 %), 4 antibiotika u 10 % nemocných (u NAP 23 %), 5 a více antibiotik u 6 % nemocných (u NAP 23 %). Nejčastěji podávanými antibiotiky při hospitalizaci byly aminopeniciliny s inhibitorem betalaktamáz u 64 % nemocných (u NAP 70 %), většinou v kombinaci s aminoglykosidem u 32 % nemocných (u NAP 53 %). Druhou nejčastěji používanou skupinou antibiotik byly chinolonové preparáty u 53 % nemocných (u NAP 63 %), následovaly cefalosporiny – podány u 21 % nemocných (u NAP 40 %), poté makrolidy u 13 % pacientů (u NAP 15 %), Biseptol u 10 % nemocných (u NAP 22 %), antimykotika u 13 % (u NAP 40 %). Další antibiotika (Chloramfenicol, Colimicin, Meronem, Vancomycin, Clindamicin ad.) byla podána u méně jak 2 % nemocných.

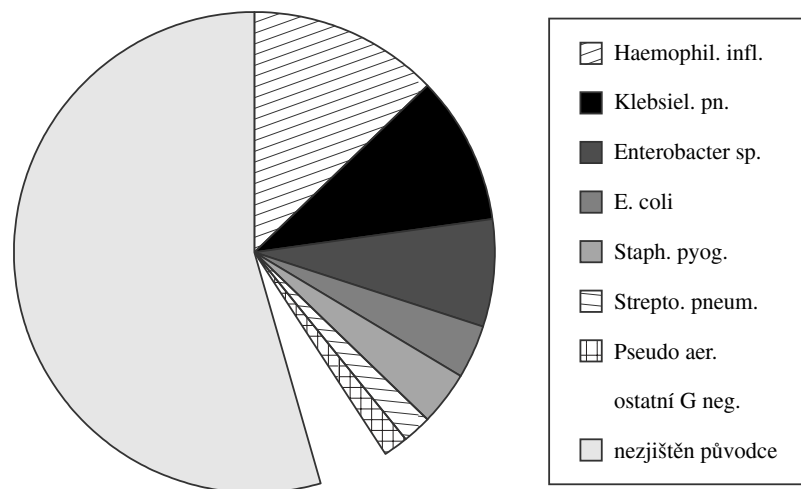
Průměrná délka užívání antibiotik činila 13 dní, medián podávání antibiotik 12 dní. U nemocných s NAP byla délka podávání antibiotik výrazně delší, a to v průměru okolo 28 dnů, dále byly častěji užívány dvojkombinace či trojkombinace antibiotik, nutnost výměny antibiotik byla též vyšší. Nemocní s NAP byli též častěji léčeni antimykotiky.



Graf 2: Spektrum ATB podávané před hospitalizací.



Graf 4: Sérologické vyšetření u CAP.



Graf 3: Kultivačně zjištěný původce CAP.

Z komplikací, které se vyskytly u našich nemocných léčených s pneumonií, se nejčastěji jednalo o rozvoj respirační insuficience 1. nebo 2. typu u 55 % nemocných (u NAP 60 %). Výpotek byl diagnostikován v 26 % (u NAP 28 %), výpotek splňující kritéria empyému byl stanoven u 13 % nemocných (NAP u 18 %). Plicní absces byl diagnostikován u 7 % nemocných (u NAP 13 %). Šokový stav se vyvinul u 6 % nemocných (u NAP 8 %). Nutnost překlady na jednotku intenzivní péče k invazivní ventilaci si vyžádal klinický stav u 8 % pacientů (u NAP 12,5 %). K úmrtí došlo pouze u 15 (5 %) pacientů (u NAP 8 %). U 4 zemřelých pacientů, kde pneumonie komplikovala základní nádorové onemocnění, nebyla provedena pitva. Zbylých 11 pacientů bylo pitváno, z nich u 4 byl pitvou prokázán karcinom, který nebyl v době léčby pneumonie znám. Zbylých 7 nemocných zemřelo na rozvoj těžkého šokového stavu s rozvojem sepse a multiorgánového selhání. U 5 z těchto 7 nemocných se původce nepodařilo prokázat, u zbylých dvou byl původcem *Staphylococcus aureus* a *Klebsiella pneumoniae*.

Původce pneumonie se podařilo zjistit u 52 % nemocných (u NAP 60 %). Kultivačními metodami byl původce určen ve 40 %. Nejčastějšími původci CAP, stanovenými kultivačními metodami, byly *Haemophilus influenzae* u 14 % nemocných, *Klebsiella pneumoniae* u 11 %, *Enterobacter sp.* u 8 %, *Escherichia coli* u 4 %, *Staphylococcus aureus* u 4 %, *Streptococcus pyogenes* jen u 3 %, *Streptococcus pneumoniae* jen u 2 %, *Pseudomonas aeruginosa* ve 2 %, ostatní gram-negativní bakterie u 5 % nemocných. Dva původci byli kultivačně současně zjištěni u 15 % nemocných (graf 3).

Sérologické vyšetření bylo prováděno pouze u 26 % nemocných s CAP (omezená dostupnost sérologických vyšetření v roce 1999 a 2000). Celkem bylo toto vyšetření pozitivní u 54 % sérologicky vyšetřených nemocných. U 11 % pacientů byl zjištěn součas-

ný záchyt positivity na chlamydie a mykoplazmata. Pozitivní sérologie na *Mycoplasma pneumoniae* byla prokázána u 23 % nemocných, na *Chlamydia pneumoniae* u 33 % nemocných. RS virus jsme zjistili u dvou nemocných, cytomegalovirus také u dvou nemocných (graf 4).

U NAP jsme prokázali původce u 60 % nemocných. Nejčastějším původcem byly *Klebsiella pneumoniae* (20 %), dále *Pseudomonas aeruginosa* (13 %), *Escherichia coli* (10 %), *Enterobacter sp.* (8 %), *Haemophilus influenzae* (8 %), *Proteus mirabilis* (5 %), ostatní gram-negativní bakterie (5 %), *Staphylococcus aureus* (5 %), *Streptococcus pneumoniae* (2 %). Současný záchyt kultivací více původců byl zjištěn u 25 % nemocných. Sérologická vyšetření u nemocných s NAP byla provedena pouze v 15 %, proto výsledky nezveřejňujeme.

Výtěžnost jednotlivých kultivačních metod realizovaných za účelem získání původce pneumonie byla na našem pracovišti následující: odběr sputa byl prováděn u každého nemocného, tj. ve 100 %, i když nemocný neudával hlenovou produkci. Pokud nebyl nemocný schopen vykašlat sputum spontánně, odebírali jsme sputum indukované. Pozitivní kultivační nález ze sputa byl u našich nemocných ve 34 %. Odběr hemokultury byl proveden u 28 % nemocných, pozitivita hemokultury byla 13 %. Výpotek byl punktován u 72 % nemocných se současně přítomným výpotkem, přičemž kultivace byla pozitivní ve 25 %. Bronchoskopické vyšetření s odběrem bronchiálních sekretů či bronchoalveolární laváž byla provedena u 42 % nemocných hospitalizovaných s pneumonií, kultivační vyšetření bylo pozitivní ve 33 %.

Průměrná doba trvání hospitalizace nemocného s pneumonií na naší klinice byla 13,3 dne, medián doby hospitalizace činil 12 dnů. Průměrná doba hospitalizace nemocného s CAP byla 11 dnů, průměrná doba hospitalizace nemocného s NAP byla 29 dnů.

Nejčastějšími přidruženými chorobami našich nemocných byly ischemická choroba srdeční u 32 % (NAP u 43 %), diabetes mellitus u 20 % (NAP u 25 %), renální insuficience u 13 % (u NAP 23 %) pacientů, hepatopatie u 8 % (NAP u 8 %), malignita u 11 % (NAP u 13 %) nemocných.

Diskuse

Z analýzy našich výsledků vyplývá předpokládaná rozdílnost zjišťovaných původců CAP a NAP, tak jak je uváděno v literatuře (1,6,7,10,20).

Výtěžnost jednotlivých metod používaných ke stanovení původce onemocnění byla u kultivačních vyšetření vyšší než v celorepublikové multicentrické studii (15) (kultivace sputa 34 % versus 22 %, bronchiální sekret 33 % versus 5 %, hemokultura 13 % versus 4 %, pleurální výpotek 25 % versus 1 %). Vyšší výtěžnost kultivačních vyšetření je pravděpodobně dána naší snahou o co nejčasnější odběr materiálů (pokud možno ještě před nasazením ATB terapie) a jeho rychlým zpracováním v laboratořích, i když nelze zcela vyloučit v některých případech možnost kontaminace či kolonizace, a tím zvýšení procenta záchytu mikroba. S cílem omezit množství případných kontaminací preferujeme v současné době indukci sputa před jejich klasickým odběrem. Vzhledem k nižší invazivitě vyšetření dáváme přednost též indukci sputa před bronchoskopickým získáním se-

krětů z dolních dýchacích cest. Mikroskopické vyšetření sputa jsme nehodnotili, protože dané vyšetření jsme přestali rutinně provádět z důvodů velmi nízké výtěžnosti a validity vyšetření v našich laboratořích. Sérologická výtěžnost na našem pracovišti odpovídá nálezům v okolních zemích, i když je o něco nižší než v celorepublikové studii, 54 % versus 69 % (15).

V naší práci jsme zjistili velmi nízký záchyt tzv. typických patogenů u CAP (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*) a naopak vysoký podíl tzv. atypických patogenů (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*). Na daných výsledcích se částečně podílí neúmyslná selekce nemocných, kteří jsou hospitalizováni s pneumoniemi. V ambulantní léčbě jsou nejčastěji používána betalaktamová antibiotika, která jsou na tzv. atypické pneumonie primárně neúčinná. Pokud právě tato antibiotika selžou, nemocní jsou často hospitalizováni. Naše zkušenosti jsou v souladu s pracemi prezentovanými v posledních letech (9,12,13,15,16, 17) a s výsledky provedené multicentrické národní studie v letech 2001 a 2002 v České republice. Naopak se nám opakovaně nepodařilo prokázat výskyt tzv. klasických původců pneumonií, o kterých je pojednáváno ve starší pneumologické a mikrobiologické literatuře, a kteří jsou i dnes často označováni za hlavní původce pneumonií (2,3,7,8,10,19,20).

Současný kultivační záchyt více patogenů u jednoho nemocného (u 15 % nemocných) může být způsoben více příčinami. Většinou se jednalo o rozdíly kultivačně zjištěných původců ze sputa, výplachů bronchů, hemokultur či pleurálního výpotku. Často se jednalo o gram-negativní původce, kde lze připustit i smíšenou flóru, hlavně u nemocných, u kterých se na etiologii vzniku onemocnění mohla podílet aspirace. Zůstává otevřena i možnost nepřesného zařazení gram-negativního původce mikrobiologem a pravděpodobně nejčastější příčina současné positivity více původců – kontaminace materiálu, které se v praxi hlavně při provádění samotného odběru nedá zcela zamezit. V takovýchto případech jsme se řídili výsledky získanými z bronchoskopie či indukovaného sputa. Vliv zde může mít i odběr vzorků v určitém časovém rozmezí, kdy při podávání určitého antibiotika může docházet k přerůstání zbylé, na dané antibiotikum rezistentní flóry.

Vysoké procento pozitivních sérologických výsledků na *M. pneumoniae* a *Ch. pneumoniae* je dáno zejména neúmyslnou selekcí nemocných, kteří jsou hospitalizováni po antimikrobiální terapii betalaktamy, jež dominuje v ambulantní léčbě pneumonií. Uplatňuje se zde i vliv nových diagnostických metod, které umožňují lepší záchyt tzv. atypických patogenů, a potvrzuje se celosvětový trend vyššího záchytu těchto původců (9,15,17,18). Současná sérologická pozitivita na *M. pneumoniae* a *Ch. pneumoniae* u 11 % nemocných odpovídá zjišťovaným výsledkům i u jiných autorů (16), někteří autoři udávají hodnoty až okolo 20 % (17).

Z našich zkušeností o výskytu jednotlivých původců pneumonií vyplývá i volba antibiotik. Nejčastější kombinací antibiotik u našich nemocných, kde nebyl předpokládán atypický původce, byla kombinace aminopenicilinu s inhibitorem betalaktamáz (případně cefalosporin) v kombinaci s aminoglykosidem. Tato kombinace se nám jeví výhodná vzhledem k vyššímu výskytu gram-negativních původců. U nemocných – kde předpokládáme atypického původce, nebo byla-li již podána betalaktamová antibiotika

v ambulantní péči, která selhala – indikujeme většinou fluorochinolon. Upřednostnění těchto preparátů před makrolidy je dáno hlavně ekonomickou dostupností parenterálních fluorochinolonů před parenterálními makrolidy a jejich spektrem účinnosti. Na jiných pracovištích bývají u těchto nemocných preferovány makrolidy (12,14). Upřednostňování fluorochinolonových preparátů před makrolidy je na naší klinice vyuceno také stoupajícím procentem nemocných užívajících makrolidů již v primární péči.

Spektrum nemocných s NAP bylo na našem pracovišti odlišné od nemocných s CAP. Většinou to byli nemocní ve vyšším věku, s přidruženými chorobami, často šlo o polymorbidní pacienty. Léčba nemocných s NAP byla také výrazně delší a nákladnější než u CAP. U nemocných s NAP jsme byli často nuceni volit kombinace antibiotik podle citlivosti mikrobů k jednotlivým antibiotikům. Naše zkušenosti, i když s výrazně menší skupinou nemocných než u CAP, jsou obdobné jako u jiných autorů (2,6,10).

Výsledky dosažené v léčbě našich nemocných jsou srovnatelné s výsledky na jiných pracovištích. Mortalita nemocných na našem pracovišti je 5 % (zahrnutí jsou i nemocní zemřelí na JIP jiných klinik, přeložení z naší kliniky k intenzivní léčbě), což je hodnota nižší než udávaná jinými autory (2,4,6,10). Tento lepší výsledek je dán nejenom kvalitou naší péče, ale i spektrem nemocných hospitalizovaných na naší klinice. Nejvyšší mortalita je u nemocných nad 80 let, kteří jsou v naší nemocnici často hospitalizováni na gerontologické klinice, a u nedonošených novorozenců, kteří jsou výhradně hospitalizováni na dětské klinice. Průměrná doba hospitalizace u nás je 11 dnů, což odpovídá celorepublikovým statistikám. Relativně nízké počty překladů pacientů na jednotku intenzivní péče byly dány v minulých letech omezeným počtem lůžek na JIP, kterou naše klinika v dané době pouze sdílela s II. interní klinikou FN HK. Z uvedeného důvodu někteří nemocní s pneumonií, kteří by byli podle guidelines indikováni k monitoraci a léčbě na jednotkách intenzivní péče (14), byli sledováni a léčeni na našem oddělení.

Literatura

1. Bednář M, Fraňková V, Schindler J et al. Lékařská mikrobiologie. Praha: Marvil, 1996:137-334.
2. Berkow R, Fletcher AJ, Bondy PK et al. Merk manual - kompendium klinické medicíny. New Jersey: Merck&Co., 1996:603-18.
3. Čertíková G, Havlík J, Kašák V et al. Zásady diagnostiky a racionální terapie infekcí dolních cest dýchacích. Praha: Medioforum, 2001:11-23.
4. Daneš L. Nehospitalizované pneumonie. Medicina 1999;10:16-7.
5. Džurík R, Trnovec T, Balažovjeh I et al. Standardné terapeutické postupy. Martin: Osveta, 1997:182-8.
6. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al. Fishman(s) Pulmonary Disaeses and Disorders. New York: McGraw-Hill, 1998:1883-2430.
7. Havlík J, Göpfertová D, Marešová V et al. Infekční nemoci. Praha: Galén, 1998:79-88.
8. Havlík J. Typické a atypické bakterie - typické a atypické pneumonie. Hradec Králové: Nucleus HK, 2002:31-2.
9. Hrubá D. Chlamydiové infekce. Med Rev 2001;6:1-4.
10. Klener P, Brodanová M, Friedmann B et al. Vnitřní lékařství díl II. Praha: Karolinum, 1998:270-5.
11. Kolek V. Antimikrobiální léčba plicních zánětů. Praha: Triton, 1997:51-83.
12. Kolek V. PCR-pneumonie v České republice, předběžné výsledky studie. Jawa 2001;11:853-4.
13. Kolek V. Pneumonie v České republice. Bulletin ČPF 2001;11:27-9.
14. Kolek V. Standard diagnostiky a léčby pneumonie. Respirace 1998;2:3-7.
15. Kolek V. Pneumonie - diagnostika a léčba. Praha: Triton, 2003:18-123.
16. Marel M, Fila L. Atypické pneumonie. Hradec Králové: Nucleus HK, 2002:32-3.

17. Toršová V, Medková Z. Mykoplazmata a chlamydie v etiologii respiračních onemocnění. Pediatr Prax 2000;3:118-21.
18. Turzíkova J, Fuchs M, Pohunek P et al. Legionella pneumophila-původce pneumonie v dětském kolektivu. Alergie 2000;2:1-4.
19. Votava V. Pneumologie v praxi. Praha: Galén, 1996:87-104.
20. Zatloukal P, Fiala P, Votruba J a kol. Vnitřní lékařství díl III.a - Pneumologie. Praha:Galén, 2001:80-92.

*MUDr. Vladimír Bartoš,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Plicní klinika, Pospíšilova třída 365,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: bartos@fnhk.cz*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

**VÝVOJ MORTALITY U DĚTÍ S PORODNÍ HMOTNOSTÍ
DO 1500 g NA JIP DĚTSKÉ KLINIKY FAKULTNÍ
NEMOCNICE V HRADCI KRÁLOVÉ
- PĚTILETÁ RETROSPEKTIVNÍ STUDIE**

Kateřina Kynkorová¹, Hana Skalská², Eva Pařizková³, Eva Šimáková⁴

Nemocnice Liberec: Dětské oddělení¹; Univerzita Hradec Králové: Fakulta informatiky a managementu²; Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Dětská klinika³, Fingerlandův ústav patologie⁴

Summary: Mortality rate in very low birth weight infants hospitalized at NICU, Teaching Hospital in Hradec Králové (Czech Republic) – a five-year retrospective study.

The aim of this study was to evaluate mortality rate in VLBW infants in our tertiary perinatology center and to identify the most important risk factors associated with mortality. Design: A total of 333 VLBW infants were treated between January 1, 1997 and December 31, 2001 in Teaching Hospital in Hradec Králové (Czech Republic). Data of 48 cases of death were analysed retrospectively. Results: Mortality rate in our VLBW sample was 14,4 % (48 cases). The main causes of death were sepsis (45,8 %) and IVH grade IV (33,3 %). From a total of 284 infants born in the Teaching Hospital died 41 neonates (14,4 %), from a total of 49 infants transported postnatally from other hospitals died 7 neonates (14,3 %). The main risk factors associated with mortality were low Apgar score in 1, 5 and 10 minutes and acidosis less than 7,1 on admission. Our mortality rate in VLBW infants is comparable with those of recently published studies.

Key words: *Mortality; Very low birth weight infants (VLBW)*

Souhrn: Cíl: Cílem práce bylo zhodnotit vývoj mortality dětí s velmi nízkou porodní hmotností a identifikovat rizikové faktory ovlivňující mortalitu těchto dětí. Soubor a metodika: V retrospektivní studii jsme analyzovali údaje od 48 zemřelých dětí s porodní hmotností do 1500 g. Byly součástí sledovaného souboru 333 dětí hospitalizovaných na JIP Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové v letech 1997–2001. Výsledky: Mortalita v našem souboru 333 dětí činila 14,4 % (48), bez vrozených vad 12,3 % (43). Hlavními příčinami úmrtí byla sepse (45,8 %) a IVH IV. stupně (33,3 %). Z 284 dětí

narozených ve fakultní nemocnici zemřelo celkem 41 dětí (14,4 %), ze 49 dětí transportovaných ze spádových porodnic zemřelo 7 dětí (14,3 %). Jako statisticky vysoce významné faktory ovlivňující mortalitu se jeví nízké Apgar skóre v 1., 5., 10. minutě a acidóza pod 7,1 po přijetí. Závěr: Mortalita našeho souboru dětí s velmi nízkou porodní hmotností odpovídá obdobným údajům uváděným ve vyspělých zemích.

Úvod

Od roku 1990 byla v České republice zavedena některá léčebná, ale též organizační opatření v porodnictví a zejména v neonatologii, která vedla k výraznému poklesu úmrtnosti novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností. Česká republika se tak dostala na úroveň srovnatelnou s nejvyspělejšími zeměmi. Od roku 1990 dochází k plynulému vzestupu incidence novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností a jejich přežívání se v letech 1990–2000 zdvojnásobilo. Rozšíření péče o novorozence na hranici viability plodu i snižování mortality novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností se příznivě projevilo ve snížení rizika dlouhodobého postižení novorozenců s porodní hmotností 1000–1499 g. Incidence hodnocených diagnóz u těchto novorozenců v ČR se ve druhé polovině 90. let neliší od údajů uváděných perinatologickými centry ve vyspělých západních zemích. Zároveň se ale nezvýšilo procento těch novorozenců, kteří mají zvýšené riziko dlouhodobého postižení (14).

Souběžně s tímto celkově pozitivním obrazem v posledních letech na celém světě stoupá počet studií, které se snaží prozkoumat péči o novorozence s hmotností pod 1500 g velmi detailně. Zajímají se nejen o mortalitu, ale především o morbiditu těchto novorozenců ve vztahu k léčebné i preventivní péči. Mezi desítkami faktorů hledají ty, které jsou klíčové pro další zkvalitňování péče.

Cílem práce bylo zhodnotit mortalitu dětí s velmi nízkou porodní hmotností, identifikovat faktory ovlivňující úmrtnost těchto dětí a zmapovat trend mortality za období pěti let. Použili jsme retrospektivní studii, v jejímž rámci jsme sledovali vybrané faktory u novorozenců s porodní hmotností do 1500 g. Šlo o novorozence, kteří byli hospitalizováni na JIP Dětské kliniky FN v Hradci Králové v letech 1997–2001.

Seznam použitých zkratk:

BPD - bronchopulmonální dysplazie
 IVH - intraventrikulární hemoragie
 PVL - periventrikulární leukomalacie
 NEC - nekrotizující enterokolitida
 ROP - retinopatie nedonošených
 RDS - respiratory distress syndrom

Soubor a metodika

Do studie bylo zahrnuto celkem 333 dětí s porodní hmotností do 1500 g (gestační věk se pohyboval od 23 do 34 týdnů), které byly hospitalizovány na JIP Dětské kliniky

FN v Hradci Králové v období 1.1.1997–31.12.2001. Soubor tvořily děti, u nichž byla k dispozici kompletní dokumentace, a bylo tedy možné zjistit všechny potřebné údaje. Pro neúplnost údajů jsme vyřadili jen dvě děti.

Data byla získána z chorobopisů a zahrnovala celkem 111 údajů o každém dítěti. Údaje se týkaly porodní hmotnosti, gestačního stáří, pohlaví, transportu, způsobu porodu, stavu po porodu (Apgar skóre, acidóza po přijetí), klinických příznaků infekce, laboratorních ukazatelů (CRP, leukocyty, IT index, kultivace příjmové a během hospitalizace), ventilační podpory (typ ventilace, délka, závislost na kyslíku, pCO₂, maximální koncentrace O₂), BPD, IVH, hypotenze, PVL, ROP, transfuzí (celkové množství, počet, rychlost), NEC (klinické příznaky, způsob diagnózy, centrální katétr), infekce, diagnózy patologa při pitvě.

Z celkového počtu 333 dětí se 284 dětí (85,3 %) narodilo na gynekologicko-porodnické klinice v Hradci Králové, 49 novorozenců (14,7 %) bylo transportováno z porodnic ve východočeském regionu.

Statistická analýza byla provedena statistickým programem SPSS, vyhodnocení statistické významnosti jednotlivých parametrů bylo provedeno Fisherovým přesným testem a Pearsonovým chi-kvadrát testem.

Výsledky

V retrospektivně sledovaném souboru všech 333 dětí činila celková specifická novorozenecká úmrtnost s vrozenými vývojovými vadami (VVV) 14,41 % (48 dětí), bez VVV 12,3 % (43 dětí). Z 284 dětí narozených ve FN zemřelo 41 (14,4 %). Ze 49 dětí, které byly transportovány ze spádových porodnic, zemřelo 7 (14,3 %). Průměrná koncentrace rizikových porodů činila 85,3 %. Vývoj koncentrace porodů velmi nezralých novorozenců viz tab. 1.

Tab. 1: Vývoj koncentrace porodů velmi nezralých novorozenců ve východočeském regionu.

Rok	Počet transportovaných dětí	Procento koncentrace porodů
1997	5	91,7 %
1998	10	83,9 %
1999	7	87,7 %
2000	17	77,9 %
2001	5	87,0 %

Časná specifická novorozenecká úmrtnost s VVV byla 4,5 % (15 dětí, z toho 4 transportované). Časná specifická novorozenecká úmrtnost bez VVV činila 3,3 % (11 dětí). Pozdní specifická novorozenecká úmrtnost s VVV činila 8,7 % (29 dětí), z toho byly 3 děti transportovány ze spádových porodnic. Pozdní specifická novorozenecká úmrtnost bez VVV byla 8,4 % (1 dítě s VVV). Ponovorozenecká specifická úmrtnost činila 1,2 % (4 děti). Podle jednotlivých let a podle hmotnostních kategorií se úmrtnost vyvíjela takto (viz tab. 2).

Tab. 2: Vývoj úmrtnosti podle hmotnostních kategorií a jednotlivých let. Za plus je uveden počet dětí s vrozenými vývojovými vadami (VVV), v závorkách celkový počet dětí.

	Pod 499 g	500–749 g	750–999 g	1000–1249 g	1250–1499 g	1500 g	Celkem za rok
1997	0	5	0	0	0+1	0	6 (60) 10 %
1998	0	6	3	0	1	0	10 (62) 16,1 %
1999	1	3	3	1+1	1	0	10 (57) 17,5 %
2000	0	6	6	1+1	0	0+1	15 (77) 19,5 %
2001	1	1	3	0	1+1	0	7 (77) 9,1 %
Celkem ve hmot. kategoriích	2 (4)	21 (39)	15 (82)	4 (92) s VVV 2 (92)	5 (103) s VVV 3 (103)	1 (13) s VVV 0 (13)	

Z údajů v posledním sloupci tab. 2 je zřejmé, že úmrtnost sledovaného souboru dětí měla v letech 1997–2000 lineární, mírně stoupající trend. V roce 2001 došlo k obratu a úmrtnost se výrazně snížila.

Tab. 3: Rozdělení úmrtnosti podle příčiny úmrtí.

IVH IV. stupně jednostr.	10	20,8 %
IVH IV. stupně oboustr.	6	12,5 %
ČAS + IVH III. stupně	4	8,3 %
Sepse	22	45,8 %
VVV	5	10,4 %
Hematom jater	1	2,1 %
Celkem	48	100,0 %

Z uvedených 22 dětí zemřelých na sepsi bylo jedno dítě s časnou sepsí, ostatních 21 se sepsí pozdní (95,5 %) a z toho 10 dětí s enterogenní sepsí po NEC (3 děti měly NEC bez perforace). Jedno dítě s jednostrannou formou IVH IV. stupně a jedno dítě s oboustrannou formou měly zároveň NEC s perforací, kdy došlo k progresi krvácení s následným úmrtím. Mezi vrozenými vývojovými vadami byly dva případy Edwardsova syndromu, jeden případ atřezie ilea s enterogenní sepsí po provedené operaci, jeden případ velké meningomyelokély a jeden případ hypertrofické obstrukční kardiomyopatie. Jako poslední je uveden případ s hematodem jater, ke kterému došlo v.s. po resuscitaci na porodním sále spádové nemocnice (viz tab. 3).

Ze sledovaných klinických faktorů se jako statisticky vysoce významné pro mortalitu v našem souboru novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností jeví tyto faktory:

- Příznak NEC - vzednutí břicha ($p=0,002$)
- Příznak diseminované intravaskulární koagulace (DIC) při sepsi - krvácivé projevy ($p=0,001$)
- Příznak postižení CNS - křeče ($p=0,0056$)

Diskuse

Novorozenecká úmrtnost v České republice plynule klesala od poloviny 70. let minulého století, kdy byla konstituována v ČR perinatologická centra. Tento příznivý trend se ještě zrychlil počátkem 90. let. Specialisté toto zlepšení připisují zavedení surfaktantu do léčby RDS a zlepšení péče o novorozence velmi nízké porodní hmotnosti koncepčními kroky (kontrace rizikových porodů do perinatologických center). Kromě výše zmíněných vlivů se na příznivém vývoji podílí také zlepšená prenatální diagnostika VVV. Nyní se novorozenecká úmrtnost v ČR blíží ukazatelům nejvyspělejších západních zemí. Statistické údaje demonstrují, že se ukazatele novorozenecké úmrtnosti zlepšují i v rámci jednotlivých krajů ČR a snižují se rozdíly mezi kraji (12).

Skupina novorozenců s nízkou porodní hmotností je sice relativně malá vzhledem k celkovému počtu novorozenců, ale významně ovlivňuje perinatální a novorozeneckou úmrtnost i morbiditu. Zlepšující se technické vybavení a celková péče o tyto novorozence na jedné straně umožňuje přežití i novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností (do 750 g), na druhé straně nás přivádějí před problémy dlouhodobé péče o tyto děti (9,18,20).

Koncentrace předčasných porodů do perinatologického centra zlepšuje výsledky mortality i morbidity u dětí velmi nízké porodní hmotnosti. V našem souboru byla koncentrace 85,3 %, což je velmi dobrý výsledek spolupráce mezi spádovými porodnicemi a naším centrem. V tomto ukazateli jsou naše výsledky nad celostátním průměrem 83 % (13).

Nejvyšší mortalita u novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti bývá uváděna ve skupině 501–750 g. Stevenson et al. (16) uvádějí 51 %, v naší studii mortalita u dětí této hmotnosti činila 53,8 %. V hmotnostním intervalu 750–999 g jsou naše výsledky v porovnání s USA poněkud horší (18,3 % versus 15 %), v hmotnostním intervalu 1000–1249 g jsou naše hodnoty dokonce příznivější (4,3 % versus 7 %).

Straňák et al. (17) uvádějí u souboru 514 dětí do 1500 g hospitalizovaných v ÚPMD Praha tyto údaje: mortalita 9,5 %, přičemž u dětí do 1000 g byla mortalita 23 %, u dětí 1000–1499 g byla 1,2 %.

Plavka (13) prezentuje ve svém přehledu novorozenecké úmrtnosti v České republice za rok 1999 tyto údaje: celková mortalita dětí do 1500 g činila 14,6 % (bez VVV), u dětí do 1000 g 27,9 %, u dětí s hmotností 1000–1499 g pak 6,1 %.

V našem souboru představovala mortalita u dětí do 1500 g 12,3 % (bez VVV), u dětí do 1000 g 30,4 %, u dětí s porodní hmotností 1000–1499 g 2,4 % (bez VVV). Naše výsledky u menšího souboru dětí (333 versus 514) jsou v porovnání s výzkumem Straňáka mírně horší. V porovnání s celorepublikovými údaji pak lepší u hmotnostní kategorie 1000–1499 g, ale u nejnižší hmotnostní kategorie je celorepublikový průměr poněkud lepší.

Obecně se konstatuje, že před zavedením preventivního podávání surfaktantu u velmi nezralých dětí byl hlavní příčinou úmrtí RDS, nyní se na první místo dostává sepsa a IVH. U souboru dětí z ÚPMD v Praze (17) jsou uvedeny příčiny úmrtí u dětí do 1000 g: sepsa 49 % versus 50 % v našem souboru, IVH III-IV. stupně 20 % versus 39 % v našem souboru. Celorepublikově uvádí Plavka (13) jako hlavní příčinu úmrtí v časném období IVH III-IV. stupně (58 %), na druhém místě infekci (22 %). V pozdním novorozeneckém období se dostává na první místo infekce (33 %). Indická studie uvádí sepsi na prvním místě (41 %), na druhém místě nezralost (24 %) (11).

Většina případů úmrtí na sepsi byla v našem souboru na sepsi pozdní (95,5 %); bude proto nutné se v budoucnosti více zaměřit na prevenci nozokomiálních infekcí, tedy na přísné dodržování hygienicko-epidemiologického režimu na JIP. Devět případů (47 %) sepsy u dětí do 1000 g bylo ve spojitosti s NEC, je tedy vhodné zaměřit se na screening rizikových dětí pro NEC a jejich včasnou léčbu. Vyšší úmrtnost u našeho souboru na IVH III-IV. stupně byla hlavně ve skupině do 750 g, u 2 dětí ve spojitosti s NEC. Bude tedy nutné se zaměřit na zlepšení celkové péče zvláště u dětí nejnižších hmotnostních kategorií.

Běžné rozmezí mortality uváděné v literatuře u *všech* dětí s porodní hmotností nižší než 1500 g se pohybuje mezi 4–20 % (3,4,5,8,19). V poslední době tento ukazatel klesá díky zlepšené kvalitě péče a její organizaci – centralizaci rizikových dětí. V naší studii byla celková specifická novorozenecká úmrtnost s VVV 14,41 %, bez vrozených vad 12,3 %, což odpovídá uváděnému rozmezí. Potěšitelné je, že se neblíží horním hodnotám tohoto intervalu, je mírně nad jeho středem.

Pokud jde o vývojový trend, konstatovali jsme po předchozím mírném stoupání mortality v našem sledovaném souboru výrazný pokles v r. 2001 – přibližně na polovinu předchozích ukazatelů. Zlepšení lze připsat změně strategie ventilování novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností a podávání surfaktantu novorozenci ihned na porodním sále.

Závěry

V průběhu devadesátých let se dále zlepšovala péče o matku a novorozence v České republice. Díky systémovým opatřením a zkvalitnění léčby rychle klesala novorozenecká úmrtnost a na přelomu století se dostala na úroveň vyspělých západních zemí. Klíčovou skupinou dětí, která se na mortalitě podílí nejvíce, jsou děti s velmi nízkou porodní hmotností. Neonatologové proto doporučují: a) zlepšit systémová opatření na všech třech stupních regionální diferencované péče o tyto novorozence; b) koordinační perinatologická centra by měla provádět pravidelné rozbory úmrtí v rámci jednotlivých regionů (13).

Naše retrospektivní studie souboru 333 dětí s porodní hmotností do 1500 g hospitalizovaných ve FN v Hradci Králové se řadí do tohoto proudu. Zjistila, že:

– Celková specifická novorozenecká mortalita činila v našem souboru 14,4 %; bez vrozených vad pak 12,3 %. Mortalita dětí s hmotností 500–749 g byla 53,8 %, s hmotností do 1000 g byla 30,4 %, v kategorii 1000–1500 g činila celkem 4,8 % (bez vrozených vad 2,4 %). Časná specifická novorozenecká úmrtnost bez VVV byla 3,3 %. Pozdní

specifická novorozenecká úmrtnost bez VVV dosáhla 8,4 %. V porovnání s celorepublikovými údaji jsou naše údaje lepší u hmotnostní kategorie 1000–1499 g, ale u nejnižší hmotnostní kategorie je naopak celorepublikový průměr poněkud lepší.

- Úmrtnost sledovaného souboru dětí měla v letech 1997–2000 lineární, mírně stoupající trend. V roce 2001 došlo k obratu a úmrtnost se výrazně snížila na 7,8 %.
- Hlavními příčinami úmrtí byla sepsa (45,8 %, z toho 95,5 % sepsy pozdní) a IVH IV. stupně (33,3 %).

Hodnocení významnosti faktorů vztahujících se k mortalitě ukazuje, že dalšího zlepšení péče by bylo možné dosáhnout ve spolupráci s porodníky, a to zlepšením kolempodní péče zvláště u dětí s porodní hmotností do 1000 g, jakož i důslednou prevencí nozokomiálních infekcí, příp. včasnou diagnostikou a léčbou těchto infekcí a NEC.

Literatura

1. Audibert F, Vial M, Taylor S et al. Regionalization of perinatal care and in utero referrals. *Presse Medicale* 1999;28(38):2109–12.
2. Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
3. Balling K, Eschen CC, Verder H. Neonatal mortality and morbidity in gestational age shorter than 30 weeks for babies treated primarily in central hospital. Follow-up studies of an unselected, consecutive patient group. *Ugeskr Laeger* 2001;163(8):1058–61.
4. Emilova Z, Iarukova N, Popivanova A, Vakrilo L, Sluncheva B. The Structure of Morbidity in Very Low Birth Weight Premature Infants. *Akusher Ginekol* 1997;36(3):23–6.
5. Finnström O, Olausson PO, Sedin G et al. The Swedish National Prospective Study on Extremely Low Birthweight (ELBW) Infants. Incidence, Mortality, Morbidity and Survival in Relation to Level of Care. *Acta Paediatr.*1997;5:503–11.
6. Fowle PW, Gould CR, Tarnow-Mordi WO, Strang D. Measurement Properties of the Clinical Risk Index for Babies – Reliability, Validity Beyond the First 12 Hours, and Responsiveness Over 7 Days. *Crit Care Med* 1998;26(1):163–8.
7. Kokštein Z, Podholová M et al. Novorozenecká úmrtnost ve Východočeském regionu v r. 1998. Hradec Králové: Dětská klinika FN, 2000.
8. Lagercrantz H, Katz-Salamon M, Forsberg H. The Stockholm Neonatal Project: Neonatal Mortality and Morbidity at the Children's Centre, Karolinska Hospital. *Acta Paediatr Suppl* 1997;419:11–5.
9. Loh M, Osborn DA, Lui K. NSW Neonatal Intensive Care Unit Study (NICUS) group: Outcome of very premature infants with necrotising enterocolitis cared for in centres with or without on site surgical facilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(2):F114–8.
10. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality Among Newborn Infants. *N Engl J Med* 1999;340(16):1234–8.
11. Narayan S, Aggarwal R, Upadhyay A, Deorari AK, Singh M, Paul VK. Survival and morbidity in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Indian Pediatr* 2003;40(2):130–5.
12. Plavka R. Novorozenecká úmrtnost v České republice v letech 1993–1996. *Neonatal Listy* 1997;3(2):88–106.
13. Plavka R. Novorozenecká úmrtnost v České republice v letech 1998–1999. *Čes Gynek* 2000;65(Suppl 1):42–6.
14. Plavka R. Mortalita a morbidita extrémně nezralého novorozence na přelomu století. In: Doležal A, Emmerová M, Eds. *Zdraví v novém miléníu. Sborník příspěvků z interdisciplinárního semináře*. Praha: Parlament ČR a Poslanecká sněmovna, 2002:50–3.
15. Sankaran K, Chien LY, Walker R, Seshia M, Ohlsson A. Canadian Neonatal Network: Variations in mortality rates among Canadian neonatal intensive care units. *CMAJ* 2002;166(2):173–8.
16. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA et al. Very Low Birth Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January Through December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998;176(6):1632–9.
17. Straňák Z, Velebil P, Štembera Z. Změny v příčinách úmrtí u novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti. *Čes Gynekol* 2002;67(Suppl 1):46–9.

18. Sutton L, Bajuk B. Population-based Study of Infants Born at less than 28 Weeks' Gestation in New South Wales, Australia, in 1992-3. New South Wales Neonatal Intensive Care Unit Study Group. Paediatr Perinat Epidemiol 1999;13(3): 288-301.
19. Tommiska V, Heihonen K, Ikonen S et al. A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. Pediatrics 2001;107(1):E2.
20. Tsao PN, Wu TJ, Teng RJ, Tang JR, Yau KI. Comparison of outcome of extremely-low-birth-weight infants between two periods. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui La Zhi 1998;39(4):233-6.

*MUDr. Kateřina Kynkorová,
Krajská nemocnice Liberec,
Dětské oddělení,
Husova 10, Liberec 1.
e-mail: Katerina.Kynkorova@nemlib.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(1-2):51-57

ORIGINÁLNÍ PRÁCE
SRDEČNÍ MYXOMY

Martin Tuna, Miroslav Brtko, Jan Dominik

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Kardiologická klinika

Summary: Cardiac myxomas.

Cardiac myxoma is not a very frequent disease with variable symptoms and a risk of severe complications and mortality. At present, its diagnostics is rather simple thanks to generally well available echocardiography. Surgical treatment is an effective medical method with good long-term prognosis, risk of tumor recidiva is very low. The authors present a group of 19 patients suffering from cardiac myxoma, operated and then observed within a period of 10 years.

Key words: Cardiac tumors; Myxomas

Souhrn: Srdeční myxom je málo častým onemocněním s variabilní symptomatologií a rizikem závažných komplikací i úmrtí pro jejich nositele. Jeho diagnostika je v současnosti snadná pomocí všeobecně dobře dostupné echokardiografie. Chirurgická léčba je efektivním léčebným postupem s dobrou dlouhodobou prognózou, riziko recidivy tumoru je velmi nízké. Autoři prezentují soubor 19 pacientů vyšetřených, operovaných a dále sledovaných s diagnózou srdečního myxomu za období 10 let.

Úvod

Srdeční myxom je benigní tumor s odhadovanou incidencí 0,5 případu na 1 milion obyvatel za 1 rok (2,12,13). Přibližně 75-80 % myxomů je lokalizováno v levé síni, 10-20 % v pravé síni a 5-10 % v obou síních, v levé nebo pravé komoře (2,8,12,14). Gelatinózní tumor vyrůstá na krátké stopce ze síňového septa u 50 % pacientů, úpon myxomu se ale může nacházet na různých místech síní i komor; vzácné jsou případy myxomů vyrůstajících na stopce z některé ze srdečních chlopní (2,5,13,14). U mladších pacientů (průměrný věk 20 let) existuje familiární forma onemocnění s autozomálně dominantním přenosem, s mnohočetnými myxomy v srdečních oddělech, modrými kožními névy, my-

xoidními neurofibromy kůže, postižením čočky a tumory s endokrinní aktivitou (pituitární adenomy, testikulární tumory) – tzv. Carneyův syndrom. Protože symptomy jsou atypické a velice měnlivé, diagnóza byla v minulosti nejistá; v éře echokardiografie je diagnostika poměrně snadná.

Soubor

Předkládaný soubor zahrnuje 19 pacientů vyšetřených, operovaných a sledovaných na našem pracovišti s diagnózou srdečního myxomu za období 10 let (1993–2003). V souboru bylo 7 žen (37 %) a 12 mužů (63 %), průměrný věk v době stanovení diagnózy činil 58 let (31–72 let). Mimo základní klinické a laboratorní vyšetření byli všichni pacienti vyšetřeni echokardiograficky; u všech nemocných nad 40 let byla předoperačně doplněna koronarografie k vyloučení koronární nemoci. U všech operovaných pacientů byla diagnóza potvrzena histologickým vyšetřením exstirpovaného tumoru.

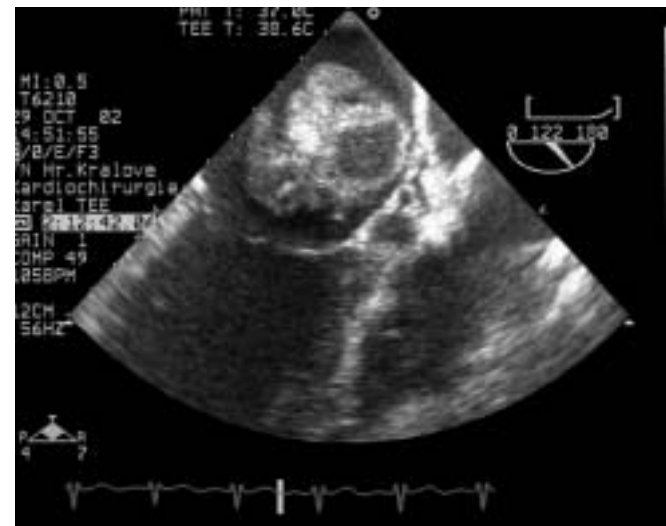
Výsledky

Lokalizace myxomu byla u naprosté většiny pacientů v levé síni (18 pacientů, 95 %); ve všech těchto případech se myxom upínal stopkou na síňovém septu v typické oblasti fossa ovalis. Jednou byl myxom nalezen v pravé síni (5 %) s úponem k její laterální stěně. U žádného nemocného nebyl zaznamenán mnohočetný výskyt myxomu nebo jeho lokalizace v srdečních komorách. U 18 pacientů se jednalo o primární záchyt onemocnění, u 1 nemocného o recidivu myxomu po operaci před 4 lety. Průměrná velikost myxomu byla dle echokardiografického vyšetření 56 mm (21–80 mm).

Ze symptomatologie byla nejčastější námahová dušnost (11 pacientů, 58 %); u většiny těchto pacientů byla zjištěna větší velikost myxomu s obturací mitrálního ústí (8 pacientů, 42 %). Systémovou embolizaci jsme zaznamenali u 4 pacientů (21 %); u všech se jednalo o embolizaci do CNS s cévní mozkovou příhodou nebo jinou neurologickou symptomatologií.

Tři pacienti udávali palpitace, z nich pouze u jednoho byly před operací prokázány paroxysmy fibrilace síní. V celém souboru byla zaznamenána paroxysmální nebo permanentní fibrilace síní u 3 pacientů. U jednoho pacienta byla diagnóza stanovena při vyšetřování pro horečnatý stav se systémovými mikroembolizacemi. U žádného pacienta nebyl zjištěn synkopální stav. Dva pacienti (11 %) měli v anamnéze ischemickou chorobu srdeční, při koronarografii však bylo významné aterosklerotické postižení věnčitých tepen zjištěno u 6 nemocných (32 %). Čtyři pacienti (21 %) byli zcela asymptomatictí a echokardiografické vyšetření vedoucí k diagnóze myxomu u nich bylo provedeno z důvodu jiného onemocnění.

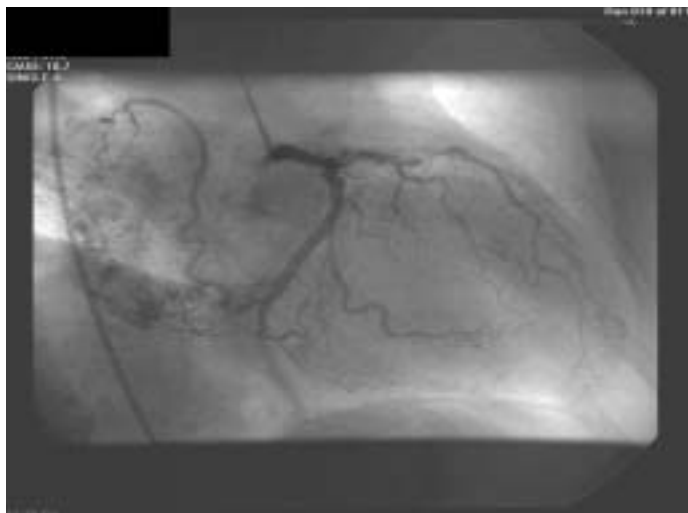
Kompletní chirurgická exstirpace myxomu včetně stopky s myokardem v místě úponu byla provedena u 17 nemocných. Dva pacienti nebyli operováni; jeden nemocný operaci odmítl, jedna 72letá pacientka nebyla k operaci indikována vzhledem k vysokému operačnímu riziku při přidružených onemocněních (manifestní ICHS s pokročilým difúzním nerevaskularizovatelným postižením koronárního řečiště). U nemocných s prokázanou koronární nemocí byla provedena mimo exstirpaci myxomu zároveň chirurgická



Obr. 1: Myxom v levé síni u 31letého pacienta. Je dobře patrný nehomogenní vzhled tumoru s nekrózami a cystickými projasněními (snímek z transezofageálního ultrazvukového vyšetření).



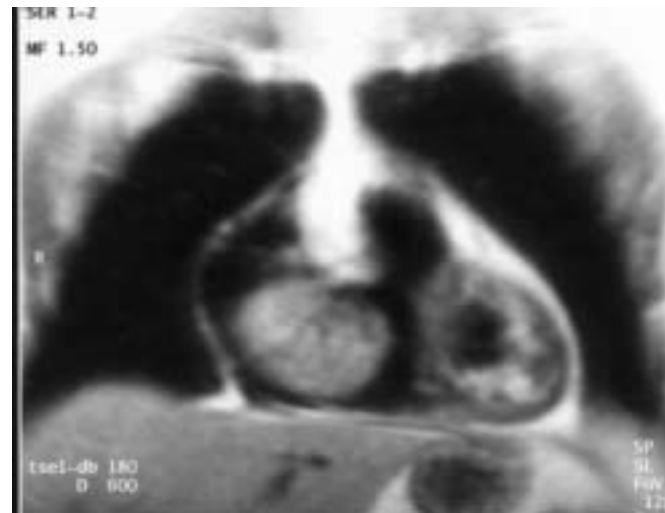
Obr. 2: Diastolické prolabování myxomu mitrálním ústím do levé komory z vyšetření u stejného pacienta.



Obr. 3: Silná síňová větev vycházející z ramus circumflexus s obrazem patologické vaskularizace v oblasti levé síně. Vedlejším nálezem je významná stenóza na ramus interventricularis anterior za odstupem diagonální větve.



Obr. 4: Obrovský myxom vyplňující celou pravou síň a obturující trikuspidální ústí (snímek z transtorakálního ultrazvukového vyšetření).



Obr. 5: Nález z vyšetření magnetickou rezonancí u stejného pacienta s myxomem v pravé síni.

revaskularizace myokardu. Perioperačně a v časném pooperačním období nedošlo k žádnému úmrtí. V časném pooperačním období se vyskytla fibrilace síní u 7 pacientů (37 %). U všech se podařilo fibrilaci síní konvertovat zpět na sinusový rytmus. U 1 pacienta byla nutná implantace kardiostimulátoru pro AV blokádu III. stupně. Z pozdních komplikací byla zaznamenána 1x osteomyelitida sternu (s nutností odstranění drátěných klíček ze sternu), 1x postperikardiotomický syndrom s perikardiálním a pleurálním výpotkem.

Všichni pacienti byli echokardiograficky kontrolováni v naší ambulanci 3 měsíce po operaci a dále dispenzarizováni v naší kardiologické ambulanci nebo v kardiologické ambulanci v místě bydliště. U žádného operovaného pacienta v našem souboru jsme v dlouhodobém sledování do současné doby nezaznamenali případ recidivy myxomu (6 měsíců - 10 let).

Diskuse

Symptomatologie srdečních myxomů je velmi různorodá a nespecifická (1,2,3,5, 12,14). U většiny pacientů je tato diagnóza zjištěna, až když části tumoru embolizují; nejčastěji do CNS s obrazem cévní mozkové příhody, ale i do končetinových, koronárních, renálních a jiných tepen (4,7,11,15,16), nebo když tumor větších rozměrů prolabuje do mitrálního ústí (při nejčastější lokalizaci v levé síni), které obturuje, a imituje tak mitrální stenózu (4,12,17). Hlavním symptomem je potom námahová dušnost při plicním městnání, může však docházet i k synkopálním stavům a možné je i náhlé úmrtí při úplné

obturaci mitrálního ústí. Jiná symptomatologie je dle našich zkušeností i dle literárních údajů neobvyklá (1,6,10,12). I při nálezů velmi velkého myxomu v některé ze srdečních dutin může být pacient zcela bez obtíží.

Prognóza pacientů po chirurgické resekcii myxomu je velmi dobrá. Úmrtnost při vlastní operaci je velmi nízká; pohybuje se v rozmezí 1–3 %, s vyšší mortalitou je nutno počítat u pacientů s interní komorbiditou (2,4,12). Po operaci je důležité pravidelné dlouhodobé echokardiografické sledování pro možnost rekurence tumoru (11,17). Dle literárních údajů dochází k recidivě tumoru až u 7 % chirurgicky léčených pacientů s odstupem několika měsíců až mnoha let po operaci (3 měsíce až 14 let; 2,8,9,11,14,17). Četnost rekurence je do jisté míry závislá na spolehlivé exstirpaci celého tumoru včetně excize části myokardu v místě úponu stopky. Riziko rekurence je významně vyšší u mladých pacientů, u nemocných, kteří mají pozitivní rodinnou anamnézu tohoto onemocnění, při multifokální lokalizaci myxomu a u pacientů s úponem tumoru jinde než v typickém místě v oblasti fossa ovalis síňového septa (2,4,8,11,13).

Závěr

Srdeční myxom je poměrně vzácné onemocnění. Histologicky je benigní povahy, ale svou lokalizací je maligně se chovajícím tumorem. Vzhledem k nespecifické symptomatologii jsou anamnéza a klinické vyšetření málo přínosné pro jeho záchyt; zcela suverénní je v jeho diagnostice echokardiografie. Optimálním léčebným postupem je kompletní chirurgická exstirpace. Perioperační úmrtnost je velmi nízká a další prognóza nemocných velmi dobrá. Vzhledem k možnosti recidivy tumoru nebo jeho výskytu v jiné lokalizaci je důležité dlouhodobé pooperační echokardiografické sledování.

Literatura

1. Bjessmo S, Ivert T. Cardiac myxoma: 40 years experience in 63 patients. *Ann Thorac Surg* 1997;63:697–700.
2. Castells E, Ferran V, Octavio MC et al. Cardiac myxomas: surgical treatment, longterm results and recurrence. *J Cardiovasc Surg* 1993;34:49–53.
3. Dein JR, Frist WH, Stinson EB et al. Primary cardiac neoplasm: Early and late results of surgical treatment in 42 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:502–511.
4. Dominik J. Srdeční nádory. In: Dominik J. Kardiologie. Praha: Grada Publishing, 1998:127–32.
5. Edwards FH, Hale D, Cohen A, Thompson L, Pezzela AT, Virmani R. Primary cardiac valve tumors. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1127–31.
6. Endo A, Ohtahara A, Kinugawa T, Ogino K, Hisatome I, Shigemasa C. Characteristics of cardiac myxoma with constitutional signs: a multicenter study in Japan. *Clin Cardiol* 2002;25(8):367–70.
7. Eriksen UH, Baandrup U, Jensen BS. Total disruption of left atrial myxoma causing a cerebral attack and saddle embolus of the iliac bifurcation. *Int J Cardiol* 1992;35:127–9.
8. Gray IR, Williams WG. Recurring cardiac myxoma. *Br Heart J* 1985;53:645–9.
9. Hashimoto H, Takahashi H, Fujiwara Y, Joh T, Tomino T. Acute myocardial infarction due to coronary embolization from left atrial myxoma. *Jpn Circ* 1993;57:1016–20.
10. Januška J, Kerekes R, Tosovsky J. Diagnostika a operační řešení myxomů srdce ve FN Ostrava. *Cardio* 3 2002;04:A01.
11. Jones DR, Warden HE, Murray GF et al. Biatial approach to cardiac myxomas: a 30-year clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1995;59:851–6.
12. Keeling M, Oberwalder P, Anelli-Monti M et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:971–7.
13. MacGowan SW, Sidhu P, Aherne T et al. Atrial myxom: national incidence, diagnosis and surgical man-

- ment. *Ir J Med Sci* 1993;162:223–6.
14. Miltgaler E, Lotan H, Schuger L et al. Cardiac myxomas – surgical experience with a multi-faceted tumor. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987;35:115–8.
15. Moriyama Y, Saigenji H, Shimokawa S, Toyohira H, Taira A. The surgical treatment of 30 patients with cardiac myxomas: a comparison of clinical features according to morphological classification. *Surg Today* 1994;24:596–8.
16. Sachithanandan A, Badmanaban B, McEneaney D, MacGowan SW. Left atrial myxoma presenting with acute myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(3):543.
17. Smith JA, Davis BB, Stirling GR et al. Clinicopathological correlates of cardiac myxomas: a 30years experience. *Cardiovasc Surg* 1993;1:399–402.

*MUDr. Martin Tuna,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Kardiologická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: martintuna@seznam.cz*

KARDIOSELEKTIVNÍ BETA BLOKÁTORY NEPŮSOBÍ POKLES PLICNÍCH FUNKCÍ ANI NEZHORŠUJÍ DUŠNOST U NEMOCNÝCH S CHRONICKOU OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCÍ

Beta blokátory jeno značně snižují mortalitu pacientů trpících hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční a srdečním selháváním. Tyto léky však tradičně byly kontraindikovány u pacientů s chronickou bronchiální obstrukcí. Autoři tohoto článku provedli analýzu 19 randomizovaných, zaslepených a kontrolovaných klinických studií, v nichž byl studován vliv kardioselektivních beta blokátorů na plicní funkce a klinickou symptomatologii u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Prokázali, že ani po jednorázovém podání, ani po dlouhodobé léčbě beta blokátory nedochází k poklesu FEV₁, ani ke zhoršení dušnosti či častějšímu výskytu akutních exacerbací. Podle autorů je bezpečné podávat beta blokátory nemocným s chronickou obstrukční plicní nemocí, u nichž je současně přítomna hypertenzní choroba nebo prodělaný infarkt myokardu, protože riziko je minimální a prospěch velký. Dávka beta blokátorů má být zpočátku nízká.

Salpeter SR et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med* 2003;97:1094-101.

B. Král

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(1-2):59-66

KASUISTIKA

JATERNÍ ABSCES PŘI PLICNÍ TUBERKULÓZE

*Zdeněk Šubrt¹, Marcela Kopáčová², Michal Pintér², Stanislav Rejchrt²,
Ilija Tachečt², Jan Bureš², Pavel Dvořák³, Lenka Plíšková⁴, Pavel Čermák⁵,
Božena Hájková⁶*

Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně v Hradci Králové¹; Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika², Radiodiagnostická klinika³, Ústav klinické biochemie a diagnostiky⁴, Ústav klinické mikrobiologie⁵, Klinika gerontologická a metabolická⁶

Summary: Liver abscess with pulmonary tuberculosis.

The authors present the case of a young female patient admitted to hospital with fever and right-side subcostal and lumbar pain. The abscess of right liver lobe was diagnosed and treated by transcatheter drainage with combined antibiotic and antimycotic therapy. Because of development of the right-side pleurisy and pneumonia with sanguinary exudate, pleural puncture was performed. The material was sent for culture. Culture investigation confirmed *Mycobacterium tuberculosis* infection. The liver abscess was successfully cured, the patient continued her treatment in the hospital of therapy of the tuberculosis and respiratory diseases in Žamberk.

Key words: Liver; Abscess; Tuberculosis

Souhrn: Autoři prezentují případ mladé pacientky přijaté k hospitalizaci pro febrilní stav a bolesti v pravém podžebří a pravé bederní krajině. Byl diagnostikován absces v pravém jaterním laloku, který byl řešen perkutánní drenáží a kombinovanou antibiotickou a anti-mykotickou léčbou. Pro rozvoj pravostranné pleuropneumonie s hemoragickým výpotkem byla provedena hrudní punkce. Punktát z pohrudniční dutiny byl odeslán ke kultivaci včetně kultivace na *Mycobacteria*. Kultivační záchyt z hrudního punktátu prokázal infekci *Mycobacterium tuberculosis*. Jaterní absces se úspěšně zhojil, plicní stránka byla řešena v Léčebně tuberkulózy a respiračních nemocí v Žamberku.

Úvod

Jaterní absces zůstává i přes pokroky v diagnostice a léčbě závažným, život ohrožujícím onemocněním. Incidence se pohybuje v závislosti na zeměpisné lokalitě mezi 0,006–2,2 % přijatých k hospitalizaci (8). Prognózu pacienta ovlivňuje kromě věku a přidružených chorob především včasnost diagnózy a zahájení léčby. I přes moderní metody diagnostiky a léčby zůstává letalita onemocnění 2–15 % u solitárního abscesu (4,9,10) a 22–47 % u mnohočetných abscesů (4,9).

Popis případu

Nemocná (33 let) byla hospitalizována od 5.–23.12.2002 na lůžkovém oddělení Komplementárního centra vnitřního lékařství II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Rodinná anamnéza byla nevýznamná. V osobní anamnéze udávala opakované infekce močových cest, 1/02 podstoupila cholecystektomii pro akutní cholecystitidu, 5/02 se při pádu z kola udeřila do hlavy s krátkodobým bezvědomím, úraz břicha negovala. Kouří od 13 let až dosud asi 20 cigaret denně.

Od 25.11.2002 se objevila bolest v pravé bederní krajině, teploty neměla. Pro pozitivní močový nález byla nejprve léčena ambulantně, po týdnu došlo ke zhoršení stavu s nauzeou, zvracením a febriliemi, které přesahovaly 39 °C, bez zimnice a třesavky. Bolest stále přetrvávala, rozšířila se i do pravého podžebří. Chirurg vyloučil náhlou příhodu břišní a po urologickém vyšetření byla přijata na Klinikou gerontologickou a metabolickou Fakultní nemocnice v Hradci Králové s diagnózou akutní pyelonefritidy. Na UZ vyšetření břicha se zobrazovaly močové cesty bez obstrukce a dilatace, jako vedlejší nález bylo zjištěno ložisko o průměru 9 cm v periférii pravého jaterního laloku. Rentgenologický nález na nitrohruďných orgánech byl bez zřejmých ložiskových či infiltrativních změn v plicním parenchymu, pozoruhodný byl pouze vyšší stav pravé bránice. Následně provedené CT vyšetření odhalilo jaterní absces a pod kontrolou CT byla zavedena zevní drenáž. Z drénu byl získán páchnoucí hnis, který byl odeslán na aerobní a anaerobní kultivaci. Pacientka byla léčena antibiotiky (ciprofloxacín) a následně přeložena na jednotku intenzivní péče komplementárního centra vnitřního lékařství.

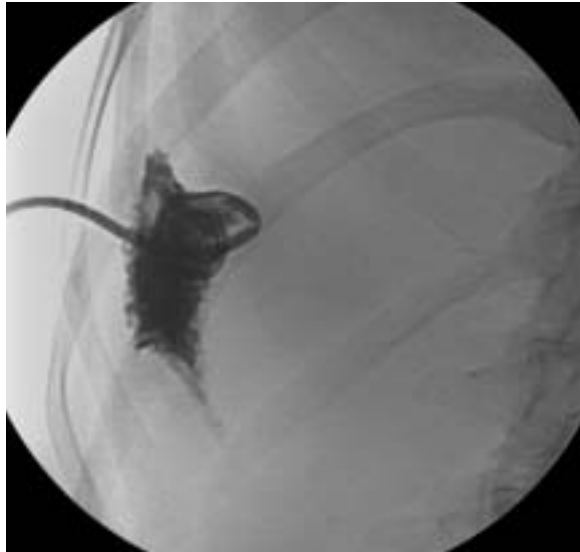
Při přijetí si pacientka stěžovala na silnou bolest v bedrech vpravo, počínající kašel, únavu, slabost, nechutenství a teploty. V objektivním nálezu dominovalo pokleповé ztemnění nad pravou plicí a poslechově oslabené dýchání vpravo bazálně. Břicho bylo měkké, palpačně citlivé v pravém hypochondriu, játra nezvětšena. Tapottement bylo vpravo pozitivní. Vedlejším fyzikálním nálezem byla zhojená jizva po cholecystektomii a „umělecká“ tetováž pravého předloktí. Ostatní fyzikální nález byl normální. Laboratorní vyšetření prokázalo známky zánětu: FW 80/100, CRP 89 mg/l, leukocytóza 17,1x10⁹/l, v diferenciálním rozpočtu převaha neutrofilních leukocytů (tyče 0,07 a segmenty 0,67, myelocyty 0,01), lymfopenie 0,18, anizocytóza, anizochromie a středně toxické zrnění, mírná normocytární anémie (erytrocyty 3.52x10¹²/l, hemoglobin 110 g/l, hematokrit 0,32, střední objem 90,9 fl). Z biochemických hodnot bylo zvýšené GMT 1,94 μ kat/l, hraniční hodnota alkalické fosfatázy 2,01 μ kat/l, hraniční bílkovina v séru 67 g/l a nižší hodnota albuminu 27 g/l, ostatní biochemické parametry v mezích normy.

Koagulační časy byly mírně prodlouženy: INR 1,35, APTT 1,17. V močovém nálezu byly známky uroinfekce (sediment: erytrocyty 13x10⁶/l, leukocyty 35x10⁶/l, epitelie 45x10⁶/l, bakterie 73x10⁶/l). Tuberkulinový test byl negativní. Na rentgenogramu hrudníku bylo popsáno menší množství tekutiny vpravo při vysokém stavu bránice a infiltrát v oblasti dolního laloku pravé plice. Kultivace z drénu prokázala *Streptococcus beta haemolyticus* sk. F, *Peptostreptococcus micros* a *Bacteroides ovatus*. Průkaz parazitů ve stolici byl negativní. Na základě výsledků kultivace byl do léčby přidán amoxiclavulanát.

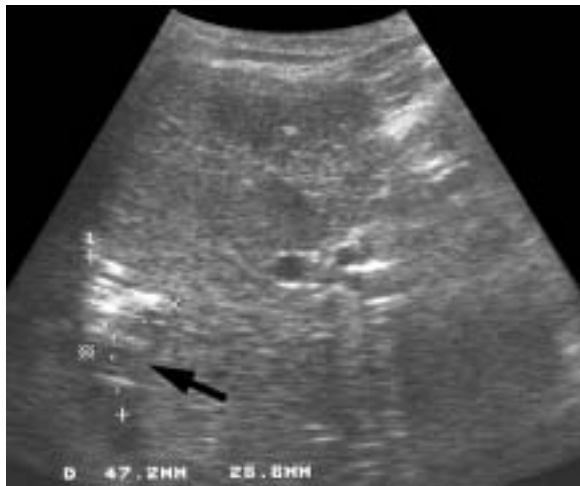
Podle kontrolního UZ vyšetření a skiaskopie došlo po 5 dnech ke zmenšení abscesové dutiny na 4x2x1 cm. Pro suspektní choledocholitázu dle UZ bylo provedeno ERCP s papilotomií a extrakcí sludge, s normálním nálezem na biliárním systému a bez prokázané komunikace s abscesovou dutinou. Pro další zhoršení stavu dne 11.12.2002 s febriliemi a progresí laboratorních známek zánětu (CRP 203 mg/l, leukocytóza 19.6x10⁹/l) byl do léčby přidán metronidazol. Byly odebrány veškeré kultivace včetně hemokultivací a dále se začaly provádět proplachy drénu 5% roztokem chloraminu. Kultivačně z laryngu zachycena *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* s citlivostí na podávanou antibiotickou terapii, ostatní kultivace byly negativní. Vzhledem k průkazu mykotické infekce (*Candida albicans* v kultivaci z laryngu) byl podáván fluconazol. Uvažovalo se i o dalším možném původu abscesového ložiska. Gynekologické vyšetření proběhlo s normálním nálezem. Při pátrání po etiologii byl zvažován i možný zdroj v tračníku. Proto bylo indikováno koloskopické vyšetření, které bylo plánováno ambulantně. Dne 16.12.2002 byla odstraněna zevní drenáž abscesu. Následně provedené CT břicha prokázalo již jen malé reziduum subkapsulárního abscesu jater.

Z důvodu progredujícího pravostranného výpotku se zhoršující se dušností a hrozcí respirační insuficiencí (pH 7,457, pCO₂ 4,8 kPa, pO₂ 6,7 kPa, BE 1,8 mmol/l, bikarbonát 25,8 mmol/l, saturace 87,1 %) byla provedena diagnostická a evakuační punkce, kterou bylo získáno asi 750 ml sangvinolentní tekutiny. Primokultivace aerobní a anaerobní flóry byla negativní, mikroskopické vyšetření neprokázalo acidorezistentní tyčky a předběžné hodnocení ve 3. týdnu kultivace na mykobaktéria bylo také negativní. Krevní obraz z punktátu byl hodnocen jako polymorfonukleární typ výpotku odpovídající zánettivé aktivaci, v cytologii obraz smíšeného zánětu. Patologické struktury nebyly zastíženy. V biochemii punktátu byla glukóza 6,03 mmol/l, chloridy 98 mmol/l, bilirubin 10 μ mol/l, laktátdehydrogenáza 18,03 μ kat/l, ALT 0,3 μ kat/l, AST 0,58 μ kat/l, amyláza 0,76 μ kat/l, cholesterol 2,54 mmol/l, protein 50 g/l, albumin 21 g/l. Vzhledem k přetrvávajícímu rentgenovému nálezu infiltrace v bazálních segmentech pravého dolního laloku a opětovnému doplnění výpotku byl pro identifikaci možného ložiskového postižení plice (zvažována pneumonie či tumor) učiněn pokus o bronchoskopii, který musel být přerušen z důvodu nespolupráce pacientky. CT vyšetření hrudníku prokázalo indukovanou pleuropneumonii vpravo.

Při pokračování v intenzivní kombinované antibiotické a antimykotické terapii došlo k ústupu laboratorních i klinických známek zánětu. Závěrečné kontrolní UZ vyšetření břicha prokázalo pouze hyperechogenní infiltrát v místě drénovaného abscesu na konvexitě pravého jaterního laloku 30x30x8 mm, bez přítomnosti volné tekutiny v dutině břišní, nebyl fluidotorax, žlučové cesty štíhlé. Pacientka byla propuštěna do domácí péče v celkově stabilizovaném stavu.



Obr. 1: Rentgenologické zobrazení dutiny abscesu nástřikem kontrastní látky zevním drénem.



Obr. 2: Ultrazvukový obraz abscesové dutiny (šipka) po zevní drenáži. Hyperechogenní (světlé) porce v abscesu o velikosti 47x29 mm jsou představovány bublinkami vzduchu.

Výsledek detekce z hrudního punktátu v uzavřeném automatizovaném systému Bactec 960 MGIT (Beckton-Dickinson) při odečtu v 6. týdnu kultivace je hodnocen jako pozitivní, metodou PCR byla prokázána DNA *Mycobacterium tuberculosis*. Pacientka byla proto předána do péče plicní léčebny v Žamberku.

Diskuse

Diagnostický a léčebný přístup k jaternímu abscesu se změnil v posledních letech především díky rozvoji zobrazovacích metod a antibiotické terapie (4,9,11,14). Změna nastala i v oblasti etiologie, původců a spektra nemocných. Zatímco na začátku minulého století byl jaterní absces predominantně onemocněním mladých dospělých a byl obvykle spojen s infekcí *Entamoeba histolytica* nebo byl následkem pyelflebitidy z neléčené apendicitidy, v současnosti jsou tyto příčiny vzácné a narůstá počet starších nemocných ve spojitosti s onemocněním žlučových cest, malignitou či imunopresi (4,8,9,10). Právě u těchto nemocných může být jaterní absces první manifestací onemocnění a může být působen zcela atypickými původci, jako jsou *Mycobacteria* a plísně (9,13). Na amébovou infekci je však nutno stále pomýšlet u pacientů, kteří patří mezi imigranty či cestovatele z oblastí, kde je tato infekce endemická.

Infekce biliárního traktu nahradily infekce cestou portální žíly jako nejčastější zdroj jaterních abscesů. Klinické studie zkoumající velké skupiny pacientů s jaterním abscesem uvádějí tuto příčinu ve 25–45 % (4,8,10,12), častěji ve spojitosti s mnohočetnými abscesy. Mnohdy jejich vzniku předchází cholangitida spojená s litiázou, karcinomem, sklerozující cholangitidou, biliárními anomáliemi (4,10,12,14) či anamézou předchozí operace na žlučových cestách (4,12). Význam při vzniku portální pyelflebitidy a septických embolů mají infekce pánve a dutiny břišní, zejména divertikulitida až v 5–21 % (10), perforace střešní stěny a žaludku, rozpad intraabdominální malignity a velmi vzácně apendicitida a pankreatitida. Zajímavým a velmi vzácným zdrojem jsou nespecifické střevní záněty, kde může jaterní absces dlouho předcházet diagnóze základní choroby (6,10). Asi 20 % jaterních abscesů (10) vzniká následkem systémové bakteriémie, která většinou doprovází jiné závažné onemocnění, a u které jsou často přítomny i abscesy v jiných orgánech. Přímé šíření infekce do jaterního parenchymu je způsobeno přechodem zánětlivého procesu z okolí, předchozí jaterní operací či penetrujícím poraněním jater (4,8,9,10,11,12). Zvláštní skupinou vyskytující se v 5–10 % (10,11,12) jsou abscesy, které se rozvinou následkem nepenetrujícího poranění jater, a to i s odstupem více než 4 týdnů (10,12). Kontuze jater (i v případě, kdy kůže a jaterní pouzdro zůstaly neporušeny) vede k malým infarktům a kolekcím krve a žluči, které jsou vhodným místem pro bakteriální invazi, především smíšenou střevní flórou. Nově s rozvojem léčebných metod jaterních malignit se objevil jaterní absces jako komplikace perkutánní alkoholizace, chemoembolizace či mikrovlnné koagulace jaterních tumorů, vyskytující se asi v 0,5 % (12). Mnohdy se však i přes intenzivní vyšetřovací algoritmy nepodaří objasnit příčinu a tyto kryptogenní abscesy, které bývají většinou solitární, se vyskytují až v 33–58 % (4,8,9,10,11,12,14).

Původci jaterních abscesů mohou být ze skupiny bakterií, parazitů i hub. Nejčastější původci pyogenních jaterních abscesů jsou součástí střevní flóry, zejména *Escherichia*

coli, dále *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* a rod *Streptococcus* (2,6,8,9,10,11,12,14), z nichž velmi častým je zástupce ze skupiny F, *Streptococcus milleri*, součást normální flóry střeva a ústní dutiny (2,4,6,8). *Salmonella typhi* způsobuje recidivující pyogenní cholangitidy (14). V poslední době narůstá podíl anaerobních patogenů, které jsou mnohem častější v abscesech střevního původu, především *Bacteroides*, *Fusobacteroides*, *Clostridium* a *Actinomyces* (11,14). V 10–25 % bývá kultivačně smíšená flóra, která nás opět pomýšlet na zdroj v trávící trubici (11,12). Tuberkulózní postižení jater může být difúzní parenchymatózní, spojené s miliární nebo plicní tuberkulózou, difúzní parenchymatózní bez známek jiné lokalizace infekce, tzv. primární miliární tuberkulóza jater, a fokální postižení v podobě tuberkulomu nebo abscesu. Ty mohou být solitární nebo mnohočetné (1,5). Tuberkulózní jaterní absces je obvykle sekundární následkem plicní nebo střevní tuberkulózy, primární bez jiné lokalizace infekce byl dosud popsán jen asi v 10 případech (5). Jedná se většinou o imunokompromitované pacienty s HIV a mezi původci mohou být atypická mycobacteria (1,13). Většina mykotických abscesů se vyskytuje u pacientů s hematologickými malignitami a je způsobena *Candida albicans*. Vzácně může být původcem cryptococcus, histoplasma a mucormycosis (9). Infekce *Entamoeba histolytica* se vyskytuje zřídka, převážně v endemických oblastech Jižní Ameriky, Asie a Afriky. Jaterní absces je komplikací amébové dyzentérie ve 3–9 % (3,9). Až v 50 % mohou být jaterní abscesy sterilní v důsledku předchozí antibiotické léčby nebo při užití nevhodných kultivačních technik (5,10,14) a až ve 20 % případů může dojít k superinfekci specifického abscesu pyogenní flórou z oblasti gastrointestinálního traktu (11).

Klinická manifestace je značně variabilní a necharakteristická. Jsou to zejména celková slabost, anorexie ve 27–65 %, nauzea a zvracení ve 33–68 %, úbytek hmotnosti (31–74 %) a febrilie septického charakteru s třesavkami a zimnicí v 81–98 % (8,9,11). Více než u 50 % pacientů dominuje bolest v pravém hypochondriu (51–97 %), je přítomna hepatomegalie a palpační bolestivost jater. Ikterus bývá přítomen asi ve 22–27 %, především u pacientů s abscesem biliární etiologie. Většina pacientů s amébovým abscesem mívá v anamnéze průjemy, často doprovázené příměsí krve (3). Až u poloviny všech pacientů (8,11) bývají abnormální změny v oblasti parenchymu pravé plic ve smyslu pleurálního výpotku či plicních infiltrátů. Zde se může jednat jak o reaktivní výpotek, tak o přechod infekce přes bránici do pleurální dutiny a na plicní parenchym (4,8,9,10,11).

Laboratorní nálezy jsou většinou nespecifické. Jedná se o především o leukocytózu až v 57 %, mírnou anémii v 50–65 %, zvýšenou plazmatickou koncentraci alkalické fosfatázy v 49–55 % nebo AST v 58 % případů. Výrazná hyperbilirubinémie je většinou spojena s abscesem biliární etiologie. Může být přítomno prodloužení koagulačních časů. Hypergamaglobulinémie a hypoalbuminémie (ve 33–45 %) je spojena s horší prognózou pacienta (4,7,8,10). Sérologické metody a kultivace ze stolice jsou významné pro odlišení amébové infekce (3). Až v 50 % jsou přítomny změny na rentgenogramu hrudníku, jedná se především o vyšší stav pravé bránice, fixovanou bránici, bazální infiltráty, jednostranný pleurální výpotek nebo plyn pod bráničními oblouky. Největší diagnostický přínos mají ovšem zobrazovací vyšetření: abdominální UZ, jehož senzitivita se pohybuje kolem 94 %, a především CT s podáním kontrastní látky, jejíž vysoká citlivost umož-

ňuje diagnostikovat až 100 % abscesů jater (4,8,9,10,11). Současně lze pod kontrolou UZ či CT provést perkutánní drenáž abscesového ložiska jako léčebnou metodu. CT vyšetření může přispět k diagnostice tuberkulózního abscesu jater zobrazením mikroabscesů a kalcifikací v periportálních a retroperitoneálních uzlinách (5).

Základem léčby je drenáž abscesového ložiska a dále neodkladně zahájení antimikrobiální terapie. V případě, že se jedná o pyogenní absces, je na místě podání širokospektrých antibiotik s účinností především na střevní flóru. V léčbě amébového abscesu je lékem volby metronidazol (3) a u mykotického abscesu systémová antimykotika. Medikamentózní léčba tuberkulózního abscesu je stále velmi diskutována. Někteří autoři jsou toho názoru, že systémově podávaná antituberkulotika nejsou schopna pronikat širokou fibrózní membránou abscesu a je nutno je instilovat lokálně do abscesové dutiny. Navíc samotná antituberkulotika mohou svou hepatotoxicitou vést k dalšímu poškození jater (1). Drenáž lze provést dvojím způsobem: buď perkutánní cestou, nebo klasicky chirurgickou cestou. Perkutánní drenáž je díky moderním zobrazovacím metodám považována za efektivní a jednoduchou terapeutickou metodu volby. Je prováděna daleko menším počtem komplikací, z nichž nejčastější je krvácení po punkci a rozvoj septického stavu, a dále menší letalitou (do 2,5 %) oproti chirurgické léčbě (12,5–26 %) (14). Největší úspěšnosti je dosahováno u solitárních abscesů pravého laloku. Chirurgická intervence je indikována při selhání perkutánní léčby, většinou v případě mnohočetných abscesů, viskózního hnisu či komunikace s biliárními cestami (9,10,11,12,14). V případě biliární obstrukce je nutné následně provést přídatný léčebný zákrok v podobě ERCP k uvolnění odtoku (12).

U naší pacientky vedlo k diagnostice jaterního abscesu CT vyšetření jater. Nejprve jsme uvažovali v diferenciální diagnostice o biliárním původu vzhledem k anamnestickému údaji cholecystektomie pro akutní cholecystitidu, kultivačnímu záchytu střevní flóry v ložisku a podezření na drobnou choledocholitiázu dle UZ vyšetření. Provedené ERCP s papilotomií a extrakcí sludge však ukázalo normální nález na biliárním systému a neprokázalo komunikaci žlučových s abscesem, která bývá přítomna u 65 % (12) abscesů biliární etiologie. Změny v plicním parenchymu, ve smyslu ložiskového zastření parenchymu a výpotku, ověřené i CT vyšetřením, byly zpočátku pokládány za reaktivní pleuropneumonii při zánětlivém podbráničním procesu. Po punkci hemoragického výpotku pro rozvoj respirační insuficience a jeho opětovném rychlém doplnění byla zvažována i plicní malignita nebo specifický plicní zánět. Kultivační záchyt odhalil infekci *Mycobacterium tuberculosis*. Otázkou tedy zůstává původ jaterního abscesu, který se podařilo zvládnout perkutánní drenáží a kombinovanou antimikrobiální terapií. Mohlo se jednat o náhodnou koincidenci plicní tuberkulózy a pyogenního jaterního abscesu nebo mohlo jít i o specifický absces, který vznikl sekundárně na podkladě plicní tuberkulózy a byl následně kontaminován pyogenní flórou. Tyto případy jsou velmi raritní (1,5). Primární tuberkulózní postižení jater je velmi vzácné a vyskytuje se především u imunokompromitovaných pacientů s HIV infekcí (1,13). Obvykle se na tuto vzácnou komplikaci nepomyslí, pokud je jaterní ložisko diagnostikováno jako první. Tuberkulózní abscesy se mohou zhojit při perkutánní drenáži i bez antituberkulotické léčby, mohou však následně recidivovat (5). V našem případě bohužel nebyl materiál z abscesu zaslán ke kultivaci na mykobaktéria. Vyšetření na případnou pozitivitu HIV jsme u nemocné

neprovedli, tuberkulóza byla diagnostikována až po propuštění nemocné do domácího ošetření. Pacientka byla po stanovení infekce *Mycobacterium tuberculosis* předána do péče plicní léčebny v Žamberku, kde byla zajištěna iniciální antituberkulotickou terapií. Ta by měla zabránit i případné recidivě jaterního abscesu za předpokladu, že se jednalo o specifický zánět.

Závěr

Jaterní absces je závažným, život ohrožujícím onemocněním. Na prognóze pacienta se podílí především včasnost diagnózy a zahájení léčby. Klinický a laboratorní nálezy bývá většinou necharakteristický a v diagnostice má rozhodující roli UZ a CT zobrazovací vyšetření. Iniciálně by měl být léčen perkutánní drenáží v kombinaci s podáváním antimikrobiální terapie na základě výsledků kultivace vlastního původce.

V našich podmínkách se v současnosti setkáváme s tuberkulózním postižením jater velice zřídka. Přesto s rostoucí migrací osob v celosvětovém měřítku, nárůstu počtu imunosuprimovaných osob či jedinců žijících ve špatných sociálních podmínkách je nutné i u nás na toto onemocnění myslet.

Literatura

1. Balsarkar D, Joshi MA. Isolated tuberculous hepatic abscess in a non-immunocompromised patient. *J Postgrad Med* 2000;46:108-9.
2. Fowler VG, Eloubeidi M. Image of the month. *Gastroenterology* 1998;115:524.
3. Frey FC, Zhu Y, Suzuki M, Isaji S. Liver abscesses. *Surg Clin North Am* 1989;69:259-71.
4. Fong Ch, Shyr-Ming SCh, Yaw-Sen Ch, Mao-Chan Ch. Single and multiple pyogenic liver abscesses: clinical course, etiology, and results of treatment. *World J Surg* 1997;21:384-9.
5. Jain R, Sawhney S, Gupta RG, Acharya SK. Sonographic appearance and percutaneous management of primary tuberculous liver abscess. *J Clin Ultrasound* 1999;27:159-63.
6. Narayanan S, Madda JP, Molly J, Prakash B, Koshy A. Crohn's disease presenting as pyogenic liver abscess with review of previous case reports. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2607-9.
7. Nerad V, Černík F, Skaunic V, Řehoř J. Příspěvek k laboratorní diagnostice tuberkulózy jater. *Vnitř Lék* 1965;11-12:1176-81.
8. Perez JAA, Gonzalez JJ, Baldonado RF et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg* 2001;181:177-86.
9. Ralls WS. Focal inflammatory disease of the liver. *Radiol Clinics North Am* 1998;36:377-89.
10. Rubin RH, Morton N, Schwarz MN, Matt R. Hepatic abscess: changes in clinical, bacteriologic and therapeutic aspects. *Am J Med* 1974;57:601-10.
11. Stenson FW, Eckert T, Avioli AL. Pyogenic liver abscess. *Arch Intern Med* 1983;143:126-8.
12. Sugiyama M., Atomi Y. Pyogenic hepatic abscess with biliary communication. *Am J Surg* 2002;183:205-8.
13. Tortoli E, Bartoloni A, Erba ML et al. Human infections due to *Mycobacterium lentiflavum*. *J Clin Microbiol* 2002;40:728-9.
14. Volfová M, Hůlek P, Vacek Z, Michl A, Vítek J. Léčení jaterních pyogenních abscesů perkutánní transparenční drenáží. *Sb Lék* 1989;91:63-6.

*MUDr. Zdeněk Šubr,
E. Beneše 1557 / 18,
500 12 Hradec Králové 12.
e-mail: subrt@email.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(1-2):67-

ZE ŽIVOTA FAKULTY

**Prof. MUDr. JAROSLAV PROCHÁZKA, DrSc.
15.1.1913 - 29.12.2003**



Dne 8.1.2003 jsme se rozloučili s emeritním II. přednostou chirurgické kliniky v Hradci Králové prof. Jaroslavem Procházkou. Rozloučení se účastnily přední lékařské osobnosti naší republiky, představitelé univerzity i čelní představitelé našeho veřejného života - města, kraje a státu.

Profesor MUDr. Jaroslav Procházka, DrSc. nastoupil na královéhradeckou chirurgii po své promoci na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze v roce 1939. Po úmrtí

akademika Jana Bedrny byl jmenován přednostou chirurgické kliniky. Úspěšně pokračoval v díle svého učitele a vybudoval v Hradci Králové moderní pneumochirurgické a později i kardiochirurgické středisko, obě na světové úrovni. Byl moudrým pedagogem, excelentním chirurgem, odvážným průkopníkem v oboru hrudní chirurgie, vynikajícím kardiochirurgem. Neobyčejně významná byla i odborná činnost prof. Procházky v rámci celého kraje i státu. Byl členem a čestným členem mnoha domácích i zahraničních odborných společností.

Prof. Procházka vychoval několik generací chirurgů a patřil k předním a vynikajícím osobnostem české a československé chirurgie, plicní chirurgie a kardiochirurgie. Jeho odborná, vědecká i pedagogická činnost vtiskla nesmazatelnou pečeť královéhradecké chirurgické školy a značnou měrou přispěla k vybudování základů naší moderní medicíny.

Za své velké zásluhy byl dekorován zlatou medailí UK a zlatou medailí LF UK v Hradci Králové, byl laureátem ceny J. E. Purkyně, nositelem prestižní ceny Josefa Hlávky, nositelem Maydlovy medaile a řady dalších vyznamenání. Město Hradec Králové mu udělilo cenu dr. F. Ulricha a při příležitosti jeho 90. narozenin mu jako projev úcty udělilo čestné občanství města.

Všichni - jeho pacienti, spolupracovníci i žáci - se skláníme před památkou tohoto velkého člověka, učitele a lékaře.

Zbyněk Vobořil

POKYNY AUTORŮM

Lékařské zprávy uveřejňují práce, které slouží k informovanosti a k dalšímu vzdělávání lékařů v celém našem státě, zejména v oblasti léčebně-preventivního působení lékařské fakulty v Hradci Králové. Jejich cílem je seznamovat lékařskou veřejnost především s výsledky teoretické a klinické činnosti pracovníků této fakulty. Záměrem redakce je publikovat hlavně taková sdělení, která budou mít význam pro práci odborných lékařů v nemocnicích i v terénu, praktických a posudkových lékařů, a která napomohou dalšímu sblížení lékařů v praxi s lékařskou fakultou. Proto práce teoretických i klinických pracovníků mají být koncipovány s tímto zřetelem.

Do časopisu Lékařské zprávy se přijímají původní klinické, experimentální a teoretické práce, kasuistická sdělení, souborné referáty vyžádané redakcí a drobné zprávy. Současně s prací je třeba odevzdat prohlášení o původnosti díla podepsané všemi autory.

1. PŮVODNÍ PRÁCE

Největší přípustný rozsah je 8 stran včetně tabulek, grafů a literárních odkazů, kterých nesmí být více než 20. Práce má obsahovat:

- jasně a stručně formulovaný **souhrn** (i v angličtině)
- klíčová slova (key words)** v angličtině (maximálně 5)
- stručný a výstižný **úvod** s jasnou formulací problému a cíle práce
- materiál a metody** s přesným definováním klinického či experimentálního souboru s popisem použitých metod
- výsledky** obsahující pouze zjištěná fakta s použitím tabulek nebo grafů
- diskusi** k uvedeným výsledkům s vlastní interpretací a polemikou s jinými pracemi

2. KASUISTICKÁ SDĚLENÍ

Největší přípustný rozsah je 5 stran včetně tabulek, grafů a literárních odkazů, kterých nesmí být více než 10. Práce má obsahovat:

- souhrn** (i v angličtině) jako u původní práce
- klíčová slova (key words)** v angličtině
- úvod** – jako u původní práce
- klinická data** s uvedením pouze těch výsledků, které mají pro danou problematiku význam
- diskusi**

3. SOUBORNÉ REFERÁTY

Největší přípustný rozsah je 12 stran včetně významných literárních odkazů (maximálně 20). Je vhodné referát členit do kapitol se stručným nadpisem. I zde prosíme uvést **klíčová slova a souhrn** i v angličtině.

4. DROBNÉ ZPRÁVY

Podávají stručnou a výstižnou informaci o životě a práci na lékařské fakultě (zprávy z konferencí, sjezdů, studijních pobytů, příležitostně články k životním jubileím apod.). Největší přípustný rozsah jsou 2 str., autor se podepisuje plným jménem pod zprávu.

ÚPRAVA RUKOPISU

Text rukopisu dodávejte na disketě i ve vtištěné formě (2 exempláře).

Dodržujte jednotný formát stránky (textový editor Word, typ písma Times New Roman, velikost písma 12, řádkování 1,5).

Nedělte slova. Nezarovnávejte okraje. Enter se používá pouze na ukončení odstavce! První řádek odstavce neodsazujte.

Zvýraznění vašeho textu se provede při sazbě. Všechna zvýraznění vyznačte ve vtištěném textu (kurzíva – podtrhnout vlnkou, tučné – podtrhnout čarou, hierarchií nadpisů označujte dle své představy, vždy jednotně v celém textu – např. různými barvami).

Klíčová slova anglicky (podle systému Index Medicus).

Pravopis – redakce se řídí Akademickými pravidly českého pravopisu a dodatky k PČP.

GRAFICKÁ ÚPRAVA

- a) název práce
- b) plná jména a příjmení všech autorů bez titulů
- c) oficiální název pracoviště
- d) souhrn (summary včetně názvu práce)
- e) klíčová slova (key words – 5 hesel maximálně)
- f) vlastní text
- g) literatura
- h) kontaktní adresa prvního autora s tituly

Seznam literárních odkazů se uvádí pod nadpisem „Literatura“ v **abecedním** pořadí podle příjmení prvního autora: příjmení autora(ů), zkratky křestních jmen, tečka, název práce, tečka, mezinárodní zkratka časopisu (dle Index Medicus), rok. Středník, svazek, dvojtečka, strana od-do. Literární odkazy v textu se udávají číslem citace v závorce. Uvádějí se všichni autoři, pokud jejich počet není vyšší než šest. Při větším počtu autorů se uvedou první při s dodatkem „et al.“:

Příklady správných citací:

1. Standardní články

You Ch, Lee KY, Chey RY, Manguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-4.

2. Práce v Supplementech

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). *Blood* 1979;54(suppl 1):26a.

3. Knihy a jiné monografie

Elsen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974:406.

4. Kapitola v knize

Weinstein L, Swatz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974:457-72.

5. Disertace

Cairns RB. *Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (Dissertation)*. Berkeley, California: University of California, 1965. 156pp.

DOKUMENTACE

Tabulky začleňujte na závěr práce, číslujte arabskými číslicemi. Žádané grafické členění vyznačte v tištěné předloze.

Grafy, obrázky, fotografie nebo **diapozitivy** a **pérovky** (schémata, kresby) se číslují arabskými číslicemi tužkou na zadní straně dokumentace spolu se jménem autora.

Na zvláštní příloze musí obsahovat výstižnou **legendu**.

Stejně vyznačit po pravé straně rukopisu umístění dokumentace v textu.

Obrazovou dokumentaci lze zaslat i v elektronické podobě na disketě s příponami TIF, EPS, JPG, PCX, rozlišení 300 DPI.

Barevnou dokumentaci lze zařadit pouze v případě, že autor zajistí finanční krytí nákladů spojených s tiskem.

Neuvádějte jména nemocných ani jejich iniciály a registrační čísla.

Adresa redakce:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, redakce,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové,
tel.: 495 816 532, e-mail: machackovam@lfhk.cuni.cz

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2004;49(1-2)

**LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Vydala Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum,
Ovocný trh 3, 116 36 Praha 1, pro Lékařskou fakultu v Hradci Králové

Editor: prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Redakční rada: předseda: prof. MUDr. B. Král, CSc.

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Horáček, CSc.,
doc. MUDr. J. Jandík, CSc., doc. MUDr. J. Mokřý, Ph.D., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,
MUDr. I. Tůma, CSc., doc. MUDr. L. Vodičková, CSc.,
prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Mgr. Marcela Macháčková

Adresa redakce:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, redakce,

Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

Tel.: 495 816 532

e-mail: machackovam@lfhk.cuni.cz

Grafická úprava, lito: Jiří Procházka – JPA (603 446 774)

Polygrafická výroba: Libor Dvořák, Hradec Králové (606 795 154, tisk.dvorak@wo.cz)

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v dubnu 2004