

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

DITA KRÝSLOVÁ

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B 5345

Dita Krýslová

Studijní obor: Zdravotní laborant Z16B0106P

SERÓZNÍ A PURULENTNÍ MENINGITIDA: TEORIE A PRAXE

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Pavel Brož

PLZEŇ 2019

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 27. 3. 2019

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Dita Krýslová

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Serózní a purulentní meningitida: teorie a praxe

Vedoucí práce: MUDr. Pavel Brož

Počet stran – číslované: 65

Počet stran – nečíslované: 13

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 50

Klíčová slova: meningitida, serózní meningitida, purulentní meningitida, likvor, novorozenec

Vlastní text:

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou purulentní a serózní meningitidy v novorozenecké populaci. Práce se skládá ze dvou částí, z části teoretické a z části praktické. V teoretické části je popsána historie onemocnění a odběr mozkomíšního moku, charakteristika serózní a purulentní meningitidy. Zejména novorozenecké purulentní meningitidě je věnována kapitola zvlášť. Práce obsahuje rovněž krátkou kapitolu týkající se některých parametrů vyšetřovaných u novorozenců. Data zpracovávána v praktické části pochází z období mezi léty 2013 a 2018. Praktická část se zabývá zejména statistickým vyhodnocením dat s ohledem na purulentní meningitidu, zejména parametry užívané v její diagnostice a běžně publikované rizikové faktory.

Abstract

Surname and name: Dita Krýslová

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and a Public Health

Title of thesis: Serous and purulent meningitis: theory and practice

Consultant: MUDr. Pavel Brož

Number of pages – numbered: 65

Number of pages – unnumbered: 13

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 50

Key words: meningitis, serous meningitis, purulent meningitis, cerebrospinal fluid, neonate

Main text:

This Bachelor's thesis deals with the issue of purulent and serous meningitis in the population of neonates. The thesis is divided into two parts, theoretical and practical. In the theoretical part are described the history of meningitis, lumbar puncture and characteristics of serous and purulent meningitis. Especially neonatal purulent meningitis is described more cautiously. This thesis also includes a short chapter about some parameters examined in newborns in the routine clinical practice. The data analysed in practical part were collected between years 2013 and 2018. The practical part is focuses mainly on statistical evaluation of data involved in purulent meningitis, especially parameters used in daily practice in diagnosis of purulent meningitis. Additionally, risk factors as Apgar score and gestational age are statistically analysed.

PŘEDMLUVA

Toto téma jsem si vybrala proto, že není mnoho publikací, které by se touto problematikou zabývalo. Cílem této práce bylo definovat rozhodovací mez pro určení purulentní meningitidy a najít rizikové faktory pro rozvoj této život ohrožující choroby. Chtěla bych poděkovat mému vedoucímu práce MUDr. Pavlu Brožovi, který se mnou měl trpělivost. Poskytl mi potřebné materiály, pomohl mi se zpracováním praktické části, byl velmi tolerantní a poskytl potřebnou podporu.

Poděkování:

Děkuji MUDr. Pavlu Brožovi za odborné vedení práce, poskytování rad a materiálních podkladů.

Obsah

SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ	11
SEZNAM TABULEK	12
SEZNAM ZKRATEK	13
ÚVOD.....	14
1 MENINGITIDA OBECNĚ	16
1.1 Historie onemocnění	16
2 LIKVOR.....	18
2.1 Vznik a funkce	18
2.2 Lumbální punkce	19
3 SERÓZNÍ MENINGITIDA	21
4 PURULENTNÍ MENINGITIDA	23
4.1 Primární purulentní meningitida	23
4.2 Sekundární purulentní meningitida	24
4.3 Hlavní původci.....	24
4.3.1 Neisseria meningitidis	24
4.3.2 Streptococcus pneumoniae	24
4.3.3 Haemophilus influenzae	25
4.3.4 Staphylococcus aureus.....	25
4.4 Patogeneze	25
4.4.1 Neisseria meningitidis	25
4.4.2 Streptococcus pneumoniae	25
4.5 Klinický obraz.....	26
4.5.1 Neisseria meningitidis	26
4.5.2 Streptococcus pneumoniae	26
4.5.3 Haemophilus influenzae	26
4.6 Diagnostika	27
4.6.1 Neisseria meningitidis	27
4.6.2 Streptococcus pneumoniae	27
4.6.3 Haemophilus influenzae	28
4.7 Léčba.....	28
4.7.1 Neisseria meningitidis	28

4.7.2	Streptococcus pneumoniae	28
4.7.3	Haemophilus influenzae	28
4.8	Prevence	29
4.8.1	Neisseria meningitidis	29
4.8.2	Streptococcus pneumoniae	29
4.8.3	Haemophilus influenzae	29
5	NOVOROZENECKÁ PURULENTNÍ MENINGITIDA	30
5.1	Vyšetření novorozence po porodu	31
5.1.1	Vyšetření novorozence po porodu	31
5.1.2	Hypertrofický x hypotrofický novorozenec	31
5.1.3	Apgar skóre	32
5.1.4	pH pupečnickové krve	32
5.2	Obecná charakteristika hlavních původců	32
5.2.1	Streptococcus agalactiae	32
5.2.2	Escherichia coli	33
5.2.3	Listeria monocytogenes	33
5.3	Patogeneze	33
5.4	Klinický obraz	34
5.5	Diagnostika	35
5.5.1	Biochemické vyšetření	35
5.5.1.1	KEB	36
5.5.1.2	Proteinorachie	36
5.5.1.2.1	Kvocient sérového albuminu	37
5.5.1.3	Glykorachie	37
5.5.1.4	Laktát	38
5.5.1.5	CRP	38
5.5.2	Cytologické vyšetření	39
5.5.2.1	Stanovení počtu buněk	39
5.5.2.2	Kvalitativní hodnocení cytologického preparátu	39
5.5.2.2.1	Fyziologický nález	40
5.5.2.2.2	Patologická oligocytóza	40
5.5.2.2.3	Pleocytóza	42
5.5.2.2.4	Cytologický obraz u purulentní meningitidy	42

5.5.3	Mikrobiologické vyšetření.....	43
5.5.4	Vyšetření počtu leukocytů v krvi.....	43
5.6	Léčba.....	44
5.6.1	Režimová opatření.....	44
5.6.2	Monitorování léčby	44
5.7	Následky	44
PRAKTICKÁ ČÁST		45
6	CÍL PRÁCE.....	46
7	VÝZKUMNÉ PROBLÉMY	47
7.1	Výzkumný problém 1	47
7.2	Výzkumný problém 2	47
7.3	Výzkumný problém 3	47
8	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU	48
9	METODIKA PRÁCE.....	52
9.1	Sběr dat	52
10	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ	54
10.1	Statistická analýza.....	54
10.2	Výsledky	55
11	DISKUZE	68
12	ZÁVĚR.....	71
13	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	72
14	SEZNAM PŘÍLOH	77

SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ

Obrázek 1 Poloha novorozence při odběru.....	20
Obrázek 2 Cytologický obraz purulentní meningitidy.....	43
Graf 1 Srovnání hodnot proteinorachie pacientů s purulentním zánětem a pacientů bez purulentního zánětu	59
Graf 2 Srovnání hodnot glykorachie pacientů s purulentním zánětem a pacientů bez purulentního zánětu	60
Graf 3 Srovnání hodnot laktátu pacientů s purulentním zánětem a pacientů bez purulentního zánětu	61
Graf 4 Srovnání hodnot KEB pacientů s purulentním zánětem a pacientů bez purulentního zánětu	62
Graf 5 ROC křivka proteinorachie pro pacienty s purulentním zánětem	63
Graf 6 ROC křivka glykorachie pro pacienty s purulentním zánětem	64
Graf 7 ROC křivka laktátu pro pacienty s purulentní meningitidou	65
Graf 8 ROC křivka KEB pro pacienty s purulentní meningitidou	66
Schéma 1 Přehled průběhu vyřazení vzorků	49

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Přehled nejčastějších původců serózní meningitidy	21
Tabulka 2 Přehled koncentrací bílkoviny v likvoru	37
Tabulka 3 Přehled koncentrací glukózy v likvoru	38
Tabulka 4 Přehled koncentrací laktátu v likvoru	38
Tabulka 5 Přehled rozdělení patologické oligocytózy	41
Tabulka 6 Přehled rozdělení pleocytózy	42
Tabulka 7 Přehled pacientů	50
Tabulka 8 Celkový přehled základních údajů o pacientech	51
Tabulka 9 Přehled biochemických parametrů	55
Tabulka 10 Přehled sledovaných základních parametrů novorozenců	56
Tabulka 11 Srovnání parametrů pacientů s purulentním zánětem a bez purulentního zánětu	57
Tabulka 12 Srovnání parametrů pacientů s purulentním zánětem a bez purulentního zánětu	58
Tabulka 13 Výsledky ROC křivky pro proteinorachii	63
Tabulka 14 Výsledky ROC křivky pro glykorachii	64
Tabulka 15 Výsledky ROC křivky pro laktát	65
Tabulka 16 Výsledky ROC křivky pro KEB	66
Tabulka 17 Souhrnný přehled výsledků ROC analýzy	67

SEZNAM ZKRATEK

CNS – centrální nervový systém

GIT – gastrointestinální trakt

IgA – imunoglobulin třídy A

IgG – imunoglobulin třídy G

Q_{alb} – kvocient albuminu

Q_{glu} – kvocient glukózy

PCR – polymerázová řetězová reakce

ÚKBH FN Plzeň – ústav klinické biochemie a hematologie fakultní nemocnice Plzeň

ORL – ušní, nosní, krční oblast

tzn. – to znamená

popř. – popřípadě

např. – například

KEB – koeficient energetické bilance

CRP – C-reaktivní protein

g – gram

ml – mililitr

hod – hodina

min. – minimum

max. – maximum

med. – medián

cm – centimetr

μl – mikrolitr

atd. – a tak dále

tzv. – takzvaně

ÚVOD

Pokud se řekne serózní a purulentní meningitida, jen málokdo ví, o co se doopravdy jedná. Proto jsem se také rozhodla toto téma napsat, sama jsem totiž měla jen velmi omezené informace o tom, co přesně tento pojem znamená. Studií zabývajících se tímto tématem není mnoho a většina z nich pochází ze zahraničí. Každý, kdo si tuto práci přečte, by měl získat alespoň minimální přehled o tom, co to vlastně purulentní a serózní meningitida jsou.

Ve starších literaturách se uvádí, že bylo toto onemocnění jedno z nejzávažnějších a mělo za následek největší počet úmrtí. V dnešní době, kdy je medicína úplně na jiné úrovni, už toto neplatí. Meningitida je sice stále závažným a život ohrožujícím onemocněním, ale vzhledem k pokroku v medicíně už nezpůsobuje tak vysoký počet úmrtí, jak tomu bylo dříve. I přes to je ovšem její výskyt stále velmi častý. Obecně platí, že nejohroženější skupinou jsou novorozenci. Novorozenci nemají ještě dostatečně vyvinutý imunitní systém a také hematoencefalickou bariéru. Díky tomu je pro bakterie (nejčastější původci purulentní meningitidy) a viry (nejčastější původci serózní meningitidy) snadné proniknout do centrální nervové soustavy.

Cílem této práce bylo provést analýzu dat a porovnat výsledky s dostupnou literaturou. Na základě těchto dat se pak pokusit stanovit rozhodovací meze. Současně se také pokusit stanovit některé rizikové faktory, které mohou vést ke vzniku zánětu mozkových plen.

Teoretická část této práce bude věnována obecným popisům jednotlivých typů meningitid, jejich původcům, příznakům onemocnění, terapii a následkům. Nejdůležitější je laboratorní diagnostika. Na základě výsledků z laboratoře se dá daleko snáze určit, zda se jedná opravdu o purulentní nebo serózní zánět.

Praktická část se pak bude zabývat zpracováním získaných dat, porovnáním mezi skupinami a zhodnocením výsledků.

TEORETICKÁ ČÁST

1 MENINGITIDA OBECNĚ

Meningitida patří mezi zánětlivé onemocnění mozkomíšních blan, které může být způsobeno bakteriemi, viry a vzácně i parazity (Mocková, 2013). Mozek a mícha při postižení tímto onemocněním otékají. Následkem je snížený přívod kyslíku a živin do postižené nervové tkáně (Meningitida - zánět mozkových blan, ©2001-2019).

Meningitida může vznikat primárně, nebo jako komplikace jiné nemoci, tedy sekundárně. V dnešní době představuje meningitida velmi závažné onemocnění ohrožující jak dospělé, tak i děti, které zároveň patří do nejohroženější skupiny. Při pozdě zahájené léčbě může končit smrtí, nebo způsobit vážné následky (Horažďovský, 2001; Mocková, 2013).

Řadí se mezi nejčastější infekce nervového systému (Uiterwijk a Koehler, 2012).

1.1 Historie onemocnění

Meningitida se dá zařadit mezi relativně nová onemocnění. První zmínky pochází z 19. století, kdy Gaspard Vieusseux popsal první zaznamenané ohnisko v Ženevě v roce 1805. Jako pravděpodobně první lékař popsal typické klinické příznaky. O rok později, nejenže onemocnění zasáhlo většinu Evropy, ale rozšířilo se také do Severní Ameriky. Hlavní původce nemoci byl izolován z mozkomíšního moku a popsán až v roce 1887 Antonem Weichselbaumem, kdy u mrtvého pacienta objevil diplokoky vypadající jinak než klasický pneumokok. Pojmenoval ho *Diplococcus intracellularis meningitidis* (později *Neisseria meningitidis*). Naneštěstí bylo nově objeveného patogenu možno identifikovat pouze po smrti pacienta. Proto v roce 1891 Heinrich Quincke popsal techniku lumbální punkce, která přinesla zvrát v podobě možnosti získat mozkomíšní mok od žijícího pacienta a tím i zlepšení diagnostiky meningitidy, hlavně mezi lety 1904 a 1909, kdy vypukla celosvětová pandemie (celosvětová úmrtnost ve zmíněném období činila asi 70%). Na základě vysoké úmrtnosti probíhalo hlubší zkoumání původce nemoci a následné pokusy na zvířatech pro vytvoření antisér. Vytvořená antiséra byla první účinnou terapeutickou metodou. Opravdový průlom však přinesl až objev antibakteriálního účinku sulfonamidů v roce 1932. Díky tomu nabrala léčba nový směr. V roce 1937 tento objev radikálně ovlivnil léčbu onemocnění, což mělo za následek i pokles úmrtnosti. Jako další lék se v 60. letech začal používat penicilin (do této doby se používal pouze v případech selhání sulfonamidu), když se vyskytla sulfonamidová rezistence. Díky penicilinu i

v dnešní době tedy mohou být pacienti s tímto onemocněním vyléčeni (Uiterwijk a Koehler, 2012).

2 LIKVOR

Likvor neboli mozkomíšní mok je transcelulární čirá, bezbarvá tekutina chudá na buňky. Přibližně polovina likvoru vzniká ultrafiltrací krevní plazmy. Obsahuje asi 200x méně proteinů než v plazmě. Také má, v porovnání s plazmou, odlišný obsah iontů, avšak iontové složení je stálé. Za fyziologických podmínek se nachází intracerebrálně v komorovém systému mozku (20 % celkového objemu) a extracerebrálně v subarachnoidálním prostoru (80 % celkového objemu) (Zima 2013; Racek 2006).

Cytobiochemické vyšetření likvoru má v dnešní době vysokou výpovědní hodnotu. Je základem pro neurologickou diagnostiku řady onemocnění. Díky neustálému zdokonalování a rozšiřování cytosedimentačních a cytocentrifugačních technik se kvalitativním vyšetřením likvoru zvyšuje diagnostická výtěžnost (Zima, 2013).

2.1 Vznik a funkce

Tvorba likvoru probíhá intraventrikulárně a subarachnoidálně. Asi 50-70 % celkového objemu likvoru tvoří buňky choroidálních plexů a sekrece ependymu komor. Zbylý objem se tvoří ultrafiltrací krevní plazmy přes choroidální kapiláry (Racek, 2006; Lavříková a Fontana, 2015).

Za den se vytvoří 500–600 ml mozkomíšního moku. U dospělého člověka se objem mozkomíšního moku pohybuje od 150 až 180 ml (Racek 2006). U novorozenců se nachází větší část likvoru v páteřním kanále, u dospělých je to pouze čtvrtina z celkového objemu. Objem likvoru je závislý na váze novorozence (Rochette et al., 2016).

Z postranních komor likvor cirkuluje do třetí komory mozkové. Skrze *aquaeductus Sylvii* následně prochází do čtvrté komory a z ní odtéká do subarachnoidálního prostoru. Část objemu likvoru přechází ze čtvrté komory do centrálního kanálu míchy (Lavříková a Fontana, 2015).

Likvor je resorbován v arachnoidálních klcích zasahujících do nitrolebečních žilních splavů. Díky tomu je umožněn jeho odtok do krevní cirkulace (Lavříková a Fontana, 2015).

Důležitá je rovnováha mezi tvorbou a vstřebáváním mozkomíšního moku. Při nerovnováze mezi tvorbou a sekrecí (popř. při poruše v cirkulaci), dochází k hromadění likvoru v některých částech systému. Následně může docházet ke vzniku hydrocefalu (Lavříková a Fontana, 2015).

Likvor má několik funkcí. Mezi nejdůležitější patří mechanická ochrana mozku a míchy. Dále plní funkci ochrannou, brání invazi patogenů. Další z funkcí je funkce metabolická, kdy odvádí zplodiny metabolismu a zároveň přivádí živiny. Slouží k udržování stálého prostředí, tedy homeostázy v centrálním nervovém systému (Racek, 2006).

2.2 Lumbální punkce

Při podezření na onemocnění meningitidou se indikuje odběr likvoru nejčastěji lumbální punkcí. Méně často se odebírá punkcí subokcipitální nebo ventrikulární. Během odběru se posuzuje jeho vzhled a také tlak (Racek, 2006).

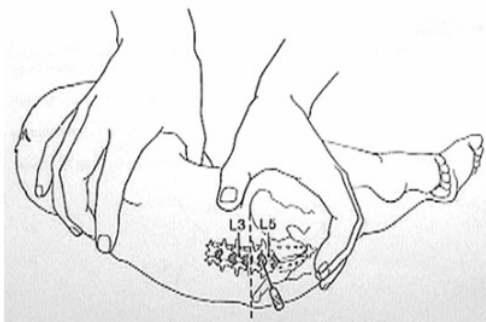
U dospělých se odebírá 10-15 ml likvoru. Používá se atraumatická jehla u sedícího nebo ležícího pacienta. Odběr se provádí v oblasti trnů od L1/L3 po L5/S (na těchto místech se už nevyskytuje mícha). Jehla na odběr se zavádí mezi vyhmatané sousední trny směrem lehce šikmo dolů do hloubky 4-8 cm. Během odběru se měří tlak likvoru. Po odběru musí pacient ležet 1-2 hodiny na břiše (Zima, 2013).

Novorozencům se rozšiřuje páteř směrem dolů a odběr by se měl provádět v nebo pod úrovní L4 (viz obrázek 1). Dítě leží na boku a sestra drží ramena a nohy vpřed. Alternativně lze také provést punkci vsedě. Při určitém stupni ohybu se otevírají meziprostory mezi obratli. Hloubka odběru je 0,5 cm. Odebírají se minimálně 2 zkumavky. K vyšetření je potřeba alespoň 10 kapek likvoru do jedné zkumavky (Lumbal puncture (LP) for neonates, ©2019).

Lumbální punkce se provádí u každého novorozence, který má podezření na meningitidu nebo sepsi. Měla by být opakována po 24 až 48 hodinách, pokud je výsledek sporný. Odběr se opakovaně provádí i po nasazení léčby. Cílem je zjistit, zda je likvor sterilní. U novorozenců je odběr obtížný, stejně tak interpretace výsledků (Baud a Aujard, 2013).

U bakteriální meningitidy je likvor zakalený. Síla zákalu je úměrná množství leukocytů (Racek, 2006).

Obrázek 1 Poloha novorozence při odběru



Zdroj: Autor neuveden. Dostupný na

WWW: <https://drclintonb.files.wordpress.com/2012/07/lumbar-puncture.jpg>

3 SERÓZNÍ MENINGITIDA

Serózní meningitida je nejčastěji způsobená virem, vzácně ji však mohou způsobit i bakterie (přehled viz tabulka 1) (Smíšková a Marešová, 2009). Oproti purulentní meningitidě je nehnisavá a její výskyt je častější (Roháčová, 2006). Ve většině případů neohrožuje život, k uzdravení stačí symptomatická léčba, ale rovněž se mohou vyskytovat případy s velmi vážnými následky (Roháčová, 2006; Smíšková a Marešová, 2009).

Serózní zánět mozkových blan jde často ruku v ruce společně se zánětem mozku. V tomto případě se pak jedná o meningoencefalitidu. Ve své akutní fázi mohou být přítomny poruchy hybnosti, poruchy smyslových funkcí a může též docházet ke vzniku dlouhodobých poruch (Roháčová, 2006; Rozsypal, 2001).

Tabulka 1 Přehled nejčastějších původců serózní meningitidy (Smíšková a Marešová, 2009)

Viry	Bakterie
Virus klíšťové encefalitidy	Borrelia burgdorferi
Enteroviry	
Herpetické viry	Leptospira spp.
Chřipka	
Virus parotitidy	Mycoplasma pneumoniae

Zdroj: Tabulku sestavila autorka sama

Přenos infekce probíhá obvykle vzdušnou cestou (Roháčová, 2006). Místem vstupu infekce je tedy nejčastěji sliznice respiračního traktu, mezi další obvyklou bránu vstupu patří místo, kde má pacient přisáté klíště. Na těchto místech se virus, popřípadě bakterie, pomnoží, překoná obranné mechanismy organismu a krví se začne šířit dále. Po překonání hematoencefalické bariéry dojde ke vstupu viru nebo bakterie do CNS. Přítomnost patogenu vyvolá odpověď imunitního systému a ten začne produkovat T lymfocyty, dále pak B lymfocyty, které začnou produkovat specifické imunoglobuliny (Smíšková a Marešová, 2009).

Nástup onemocnění je pozvolný, mezi typické projevy patří chřipkové příznaky, bolest hlavy a zvýšená teplota. Časem se příznaky stupňují a dovedou pacienta až k návštěvě lékaře, kde je mu následně odebrán mozkomíšní mok. Laboratorní nález v likvoru je oproti purulentní meningitidě chudý. Pro serózní zánět je typické množství

buněk (tzv. pleocytóza) kolem desítek až stovek na 1 μ l s charakteristickou převahou monocytů. Glukóza (dále glykorachie) a laktát je normální, bílkovina (dále proteinorachie) může být lehce zvýšená (Roháčová, 2006).

Léčba, jak je již výše zmiňováno, je spíše symptomatická a prognóza onemocnění je velmi dobrá (Rozsypal, 2001).

4 PURULENTNÍ MENINGITIDA

Purulentní meningitida, také známá jako hnisavá nebo bakteriální meningitida, je život ohrožující onemocnění šířící se nejčastěji krevním řečištěm do mozkových nebo míšních obalů a likvoru. Zrovna tak postihuje i okolní mozkovou tkáň. Bez léčby končí smrtí, proto zde hraje velkou roli včasná diagnostika a okamžitá léčba. Největší význam má hlavně u novorozenců a imunosupresivních jedinců, kde její úmrtnost bez včasné léčby činí až 100 % (Roháčová 2006; Peng et al., 2018; Džupová et al., 2017a; Havránek et al. 2009; Zima 2013).

Můžeme jí rozdělit na primární, kdy poškození nervové tkáně vzniká následkem primární bakterémie, nebo sekundární, kdy se infekce do nervové tkáně dostává z blízkého či vzdáleného zdroje. Mezi blízké zdroje lze zařadit sinusitidy, otitidy a mastoiditidy. Vzdálený zdroj může být například embolizace při infekční endokarditidě aortální chlopně. Zvláštní kategorie spadající do purulentní meningitidy je novorozenecká meningitida, která se liší nejen klinickým obrazem, ale také odlišnými patogeny, které mají za následek onemocnění novorozenců touto chorobou (Roháčová, 2006).

Nejčastějšími původci tohoto onemocnění jsou *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* dále pak méně časté *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* nebo *Listeria monocytogenes* (Džupová et al., 2017b).

4.1 Primární purulentní meningitida

Jak je již zmiňované, primární purulentní meningitida vzniká následkem primární bakterémie a nejčastěji postihuje děti, mladé dospělé a imunokompromitované osoby (Hobstová, 2001). V případě zániku sleziny jsou predispozice pro rozvoj onemocnění mnohonásobně vyšší. K přenosu dochází vzdušnou cestou. Bakterie se pomnoží, nejčastěji v nosohltanu, přestoupí do krevního řečiště a touto cestou se dostávají do subarachnoidálního prostoru. Složky bakteriální stěny spustí mechanismy vedoucí k zánětlivé odpovědi hostitele. Na základě těchto mechanismů dochází k porušení hematoencefalické bariéry a přenosu na mozkové pleny, možný je také přímý přenos přes *lamina cribiformis*. Následkem toho vzniká edém mozku a zhoršuje se cirkulace. Přitom se v těle nenachází zánětlivé ložisko, toto platí jen pro sekundární purulentní meningitidu (Roháčová, 2006; Havránek et al., 2009). Rozvoj onemocnění je velice rychlý, dochází k prudkému zhoršení zdravotního stavu, často z plného zdraví. Objevuje se horečka,

nemocný zvrací (projev nitrolební hypertenze), nastupuje prudká bolest hlavy a dochází ke ztrátě vědomí (Roháčová, 2006; Hobstová, 2001).

Hlavní patogen patřící do této skupiny je jednoznačně *Neisseria meningitidis*. Mezi další patogeny způsobující purulentní zánět patří *Haemophilus influenzae* nebo *Streptococcus pneumoniae* (Roháčová, 2006).

4.2 Sekundární purulentní meningitida

U sekundárních meningitid se zánět na mozkové pleny dostává ze vzdáleného zánětlivého ložiska (infekční endokarditida, sinusitida a další), popřípadě po provedení neurochirurgického zákroku (Hobstová, 2001; Roháčová, 2006). Rozvoj onemocnění bývá pomalejší, potíže mohou trvat až několik dní než dojde k poruše vědomí (Roháčová, 2006).

Hlavními patogeny patřící do této skupiny jsou *Haemophilus influenzae* typu b, *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* (možný výskyt i *Staphylococcus epidermidis*). Vzhledem k vysoké proočkovanosti dětí se *Haemophilus influenzae* v příslušných zemích vyskytuje velmi ojediněle (Roháčová, 2006; Džupová et al., 2009a).

4.3 Hlavní původci

4.3.1 *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis (dále meningokok) je gramnegativní, lehce zploštělý diplokok. Tvar může připomínat kávové zrno (Votava, 2010). Patří mezi původce primární purulentní meningitidy u kojenců, 1-4 letých dětí a dospívajících (Plíšek et al., 2011). Takto mladé pacienty dokáže meningokok usmrtit během několika hodin a to z plného zdraví. Zároveň se vyskytuje asi u 10 % zdravých osob v horních cestách dýchacích, tito lidé jsou bezpříznakoví a označováni jako nosiči (Křížová, 2001a). Při vyšetření likvoru nacházíme diplokoky uvnitř leukocytů (intracelulárně) (Votava, 2010). Do současnosti bylo odlišeno 13 séroskupin (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W – 135, X, Y, Z). Nejvýznamnější séroskupiny způsobující toto onemocnění jsou A, B, C, W – 135, Y a X (Plíšek et al., 2011).

4.3.2 *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae (dále pneumokok) je opouzdřený grampozitivní, lancetovitý kok, vyskytující se nejčastěji uspořádaný ve dvojicích, tedy diplokok řadící se do řetízků. Na krevním agaru způsobuje charakteristickou viridaci. Při průkazu v likvoru

mikroskopickým vyšetřením se nachází extracelulárně (Votava, 2010; Havránek et al. 2009).

Je původcem zánětu plic a velmi často způsobuje u starších osob, a díky očkování proti hemofilům také u dětí mladších 2 let, právě meningitidu. Nejčastější ložiska pro rozvoj pneumokokové meningitidy jsou v ORL oblasti, dále pak mohou být zdrojem ložiska v plicích, srdci nebo kloubech (Votava, 2010; Petroušová a Rožnovský, 2013).

4.3.3 Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae (dále jen hemofilus) je gramnegativní fakultativně anaerobní tyčinka. Vyvolává spousty onemocnění, mezi která patří i meningitida, kterou způsobuje u dětí a kojenců, u dospělých vzniká následkem jiného onemocnění. Díky očkování se ale v souvislosti s tímto onemocněním dnes vyskytuje zřídka (Votava, 2010). Nachází se v nosohltanu u zdravých dětí. Z infekce nosohltanu se stejně jako u výše popsaných bakterií může dostat do krevního oběhu a následně způsobit zánět mozkových blan (Leoš a kolektiv, 2017).

4.3.4 Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (dále stafylokok) je kulatý grampozitivní kok, který se slučuje do hloučků (Votava, 2010). Meningitida způsobená stafylokokem je vzácná, nejčastěji vzniká po neurochirurgických zákrocích nebo traumatech hlavy, dále také při nozokomiálních nákazách (Votava, 2010; Pedersen et al., 2006). I přes vzácný výskyt je v případě onemocnění stafylokokovou meningitidou velmi vysoká úmrtnost (Pedersen et al., 2006).

4.4 Patogeneze

4.4.1 Neisseria meningitidis

Velkou roli pro rozvoj meningitidy způsobenou právě meningokokem hraje stav jedince, pokud je oslaben (např. fyzická aktivita u netrénovaného jedince, sliznice narušená kouřením), dochází k plnému rozvoji onemocnění (Votava, 2010). Podle některých výzkumů je za rizikový faktor považováno kouření rodičů a nízká socioekonomická úroveň rodiny (Křížová, 2001a).

4.4.2 Streptococcus pneumoniae

Pneumokok je chráněn před fagocytózou polysacharidovým pouzdrem, bez účinné opsonizace není fagocytóza možná. Pouze včas vytvořené protilátky proti antigenům

pouzdra dokáží spustit účinnou fagocytózu k odstranění opouzdřených kmenů (Votava, 2010).

Asi dvě třetiny zdravých dětí a dospělých jsou nosiči, mají pneumokoka v nosohltanu a netrpí žádnými potížemi. Z nosohltanu se může pneumokok dostat do Eustachovy trubice, následně do středního ucha, kde způsobí otitidu, dále může přejít v mastoiditidu, odkud může proniknout na mozkové pleny a způsobit sekundární purulentní meningitidu (Votava, 2010).

4.5 Klinický obraz

4.5.1 Neisseria meningitidis

K přenosu bakterie dochází kapénkami nebo kontaktem sliznic (líbání, kašel). Inkubační doba se pohybuje v rozmezí 1-8 dní (Votava, 2010; Křížová 2001a). Po inkubaci se začínají objevovat příznaky typické pro chřipku (horečka, bolestivost kloubů). Teplota postupně nabývá intenzity, objevuje se meningeální syndrom (bolest hlavy, světloplachost, zvracení, porucha vědomí, spavost) a vyrážka (Křížová, 2001a).

4.5.2 Streptococcus pneumoniae

Při pneumokokové meningitidě pozorujeme pozitivní meningeální syndrom, dále také křeče a ztrátu vědomí. Tyto příznaky se projevují různými stupni. Oproti ostatním původcům tohoto onemocnění je smrtelnost u pneumokokové meningitidy největší a pohybuje se v rozmezí 15-20 % (Petroušová a Rožnovský, 2013).

V anamnéze pátráme po otitidách, sinusitidách, popřípadě neurochirurgických zákrocích a úrazech hlavy (Blechová, 2006b).

4.5.3 Haemophilus influenzae

Rozvoji onemocnění předchází nějaké zánětlivé ložisko, což může být v případě hemofila například sinusitida (Rozsypal, ©2004). Zánět mozkových blan způsobuje typ b (Křížová et al., 2017b).

Postihuje zejména kojence a malé děti. Projevuje se horečkou, nechutenstvím, zvracením, bolestí hlavy, ospalostí atd. U kojenců mohou být příznaky nespecifické a může dojít k vyboulení fontanely (The immunisation advisory centre, 2017).

4.6 Diagnostika

4.6.1 *Neisseria meningitidis*

Při podezření na primární purulentní meningitidu je pacientovi odebrán likvor a současně i krev na hemokultivaci, velkou roli hraje rychlá diagnostika. Likvor bývá při výrazném cytologickém nálezů na první pohled zakalený (Zima, 2013; Votava, 2010).

V rámci biochemického vyšetření (podrobněji popsáno v kapitole 5.5.1) likvoru se počítají elementy ve Fuchs -Rosenthalově komůrce. Počítání se indikuje vždy, současně se zhotovuje cytologický preparát v základním barvení. Počet buněk je v řádech tisíců až desetitisíců/3 (podíl pak představuje počet elementů v 1 μ l). Charakteristická je v akutní fázi převaha neutrofilních granulocytů. Pro pozdní fázi jsou typické monocyty a makrofágy (Zima, 2013). Stanovuje se bílkovina, glukóza a laktát. Pro purulentní meningitidu je typická výrazně zvýšená proteinorachie ($>2,2$ g/l), výrazně snížená glykorachie ($<1,9$ mmol/l) a vždy zvýšená koncentrace laktátu ($>3,5$ mmol/l). Dále je snížený glukózový kvocient, poměr glukózy v likvoru a v krvi ($<0,5$). Biochemické vyšetření likvoru je základ, mikrobiologická diagnostika slouží k určení etiologie onemocnění (Džupová et al., 2017b).

Při mikrobiologické diagnostice se provádí zhotovení preparátu barveným základním barvením (barvení dle Grama, nacházíme gramnegativní diplokoky) a přímý průkaz antigenu latexovou aglutinací (Votava, 2010). Tyto metody patří mezi nejdůležitější, dále se pak užívá metoda PCR a také můžeme materiál kultivovat na kultivačních půdách, vždy před nasazením antibiotik (Pellantová, 2016). Kultivace je výtěžnější, ale nedoporučuje se vzhledem k dlouhému růstu meningokoka na čokoládovém agaru (Havránek et al., 2009; Votava, 2010). Méně často se může současně vyšetřit výtěr z nosohltanu (Křížová, 2001a).

4.6.2 *Streptococcus pneumoniae*

Materiál odebíraný na vyšetření je krev na hemokultivaci, likvor a sputum (Petroušová a Rožnovský, 2013). Pro mikrobiologické vyšetření se zhotovuje mikroskopický preparát (Gramovo barvení, pozorujeme grampozitivní diplokoky), kultivace, průkaz antigenu latexovou aglutinací a PCR. Použití PCR má jednu velkou výhodu a tou je rychlost. Často můžeme také pomocí PCR stanovit původce i po podání antibiotik (Votava, 2010; Petroušová a Rožnovský, 2013). Pneumokok roste velmi dobře na krevním agaru se stafylokokovou čarou a zvýšeným oxidem uhličitým. Podezřelé

kolonie se dále určují optochinovým testem, testem rozpustnosti ve žluči nebo latexovým testem (Votava, 2010).

Pro biochemické vyšetření platí to samé jako pro meningokoka (viz kapitola 4.6.1).

4.6.3 Haemophilus influenzae

Diagnostika se opírá jen o přímý průkaz. Odebírá se klasicky krev na hemokulturu a likvor. Provádí se mikroskopické vyšetření (barvení Gramem, vidíme krátké gramnegativní tyčinky), aglutinace na nosičích (průkaz polysacharidových antigenů), kultivace na krevním agaru se stafylokokovou čarou a kultivace na čokoládovém agaru (Votava, 2010).

Biochemické vyšetření viz kapitola 4.6.1.

4.7 Léčba

4.7.1 Neisseria meningitidis

Lékem volby jsou cefalosporiny 3. generace, při odebrání hemokultury se pro obnovu krevního řečiště používají infúze. Antibiotika se obvykle nasazují po odběru materiálu. V případě dobré citlivosti na penicilin, měníme léčbu cefalosporinů na penicilin G (Votava, 2010; Pellantová, 2017). Doba léčby je různá, obvykle trvá 10 dní. Jelikož se jedná o závažný, život ohrožující stav, jsou pacienti s meningokokovou meningitidou pod dohledem na specializovaných pracovištích s jednotkou intenzivní péče (Pellantová, 2016). Monitorují se jejich základní životní funkce a léčba musí být komplexní, kromě antibiotik se podávají další podpůrné látky (snižující edém mozku a letalitu) (Pellantová, 2016; Votava, 2010).

4.7.2 Streptococcus pneumoniae

U nás jsou stále kmeny pneumokoka dobře citlivé na penicilin, proto je to lék první volby (Votava, 2010).

4.7.3 Haemophilus influenzae

Při potvrzení hemofila v likvoru nebo v hemokultuře je vhodné nasadit odpovídající antibiotickou léčbu na základě stanovení citlivosti. Užívají se cefalosporiny 3. generace (ceftriaxon) (Blechová, 2006a).

Při onemocnění meningitidou, kterou způsobuje hemofilus, dochází často k poškození VII. hlavového nervu. Následkem může být dočasná nebo trvalá ztráta sluchu. Proto se doporučuje v rámci vyšetření zkontrolovat sluch (Blechová, 2006a).

4.8 Prevence

4.8.1 *Neisseria meningitidis*

Jako prevenci před meningokokem se využívá očkování cílené na ohroženou část populace, tzn. děti a mladí dospělí (Votava, 2010). Proti typu B ovšem očkovací látka neexistuje (Roháčová, 2006).

4.8.2 *Streptococcus pneumoniae*

K dispozici jsou 2 vakcíny, 23valentní a 13valentní. Očkují se především pracovníci u dlouhodobě nemocných. Pro děti, které nedokážou tvořit protilátky proti antigenům v polysacharidovém pouzdře, byla vyvinuta oktavalentní vakcína (Votava, 2010; Petroušová a Rožnovský, 2013).

4.8.3 *Haemophilus influenzae*

V dnešní době se již proti hemofilovi typu b očkuje a patří to k rutinním záležitostem (hexavakcína) (Votava, 2010)

5 NOVOROZENECKÁ PURULENTNÍ MENINGITIDA

Novorozenecká meningitida představuje velmi vážné onemocnění, které má za následek vysoké počty úmrtí po celém světě. Vyskytuje se v prvních 28 dnech života (Heath et al, 2010). Stálý výskyt novorozenecké meningitidy je také spojován s omezeným přístupem k lékařské péči v rozvojových zemích (Baud a Aujard, 2013). Je charakterizována především postižením CNS. Novorozenci jsou ze všech věkových skupin nejohroženější skupinou a často tomuto onemocnění podléhají. Celosvětová incidence činí 0,22 až 2,66 na 1000 novorozenců (Heath et al, 2010). Nejvyšší incidence je v již zmíněných rozvojových zemích (úmrtnost téměř 60 %). S rozvojem meningitidy také úzce souvisí rizikové faktory (například nízká porodní váha zvyšuje incidenci 10-15 krát) (Baud a Aujard 2013; Heath et al., 2010; Ku et al. 2015).

Hlavními původci novorozenecké purulentní meningitidy jsou *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* a *Streptococcus agalactiae*. Novorozenecká meningitida může vznikat přenosem infekce přes matku v případě jejího onemocnění (transplacentární nákaza krevní cestou, porodní cesty), nebo vdechnutím patogenu plícemi novorozence (Džupová et al., 2017b; Blechová, 2006a). Vzhledem k nezralosti centrální nervové soustavy, imunitního systému a GIT (gastrointestinální trakt), je průběh novorozenecké meningitidy velmi specifický (oproti jiným neuroinfekcím objevujících se v pozdějším věku) a tím je také obtížnější včasná diagnostika. Nezralé makrofágy mají za následek zvýšenou vnímavost novorozence k virovým infekcím, je snižena schopnost opsonizace a fagocytóza polymorfonukleárních leukocytů. U nedonošených novorozenců platí, čím méně zralý novorozenec, tím je méně specifický obraz a tím je obtížnější diagnostika. Novorozenec je díky nezralosti svého imunitního systému chráněn protilátkami třídy IgG, což jsou mateřské protilátky a chrání ho po dobu 3-6 měsíců (Blechová, 2006a).

Pokud dojde během těhotenství k selhání matčiných obranných mechanismů, zvyšuje se pravděpodobnost onemocnění dítěte. Jako rizika pro rozvoj novorozenecké meningitidy sem můžeme zařadit vrozené poruchy CNS, rozštěpové vady páteře (*spina bifida*), hypotrofické novorozence, nedonošené novorozence, porodní traumata a nesterilní porodní cesty (Blechová, 2006a).

Asi v 60 % je původcem meningitidy u novorozenců *Streptococcus agalactiae*, na druhém místě je pak *Escherichia coli* (kmeny s K1 kapsulárním polysacharidovým

antigenem). Společně mají za následek dvě třetiny všech případů (Džupová et al., 2017b; Blechová 2006a; Heath et al., 2010).

Při přenosu porodními cestami dochází k rozvoji onemocnění v prvním týdnu života (do cca 2 dnů), při vdechnutí patogenu dochází k rozvoji během druhého až šestého týdne života (Džupová et al., 2017b; Heath et al., 2010).

Udává se, že až 50 % novorozenců s diagnostikovanou purulentní meningitidou bývá neurologicky postiženo. Úmrtnost v posledních letech klesá, nicméně morbidita zůstává stále stejná (Ku et al., 2015).

Rozhodující je vždy rychlé zahájení odpovídající léčby (Gordon et al., 2017).

5.1 Vyšetření novorozence po porodu

Fyziologický novorozenec je po porodu eutrofický, donošený a narozený do 38. týdne těhotenství. Za novorozence je považováno každé dítě ode dne narození do 28. dne života. Dle klasifikace by měl mít fyziologický novorozenec váhu nad 2 500 g. Má charakteristické somatické znaky. Projev chování závisí na aktuálním stavu novorozence. Nejdůležitější je odpověď na hlad či krmení. Většinu dne prospí. Pohybová aktivita je vyjadřována spíše reflexy (Kučerovská et al., 2013).

Pokud proběhne porod dříve jak před 38. týdnem těhotenství, hovoří se o novorozenci nedonošeném (Kučerovská et al., 2013).

5.1.1 Vyšetření novorozence po porodu

Důležité je po porodu zajistit vhodné podmínky. Na porodním sále by měla být teplota 25°C. Po narození dítěte je důležité zabránit jeho tepelným ztrátám. Tomu poslouží rychlé osušení. Zajištění pupečnicku probíhá buď svorkou, nebo se používá prádlová guma. Novorozenec se zváží, změří, označí, obleče a je přiložen k prsu matky. Dalším vyšetřením je posouzení gestačního věku, vyšetření kůže, vyšetření hlavy, krku, hrudníku, břicha, genitálu a končetin. Následuje neurologické vyšetření, do kterého patří vyšetření polohy, svalového napětí, reflexů a spontánní hybnosti. Screeningová vyšetření poté slouží k zjištění vrozených vývojových vad. (Černá a Šaňáková, 2015).

5.1.2 Hypertrofický x hypotrofický novorozenec

Dle porodní váhy a gestačního věku se novorozenci rozdělují na eutrofické (fyziologický novorozenec), hypertrofické a hypotrofické (Kučerovská et al. 2013).

Hypertrofický novorozenec má poporodní váhu vyšší než jaká odpovídá gestačnímu věku (Černá a Šaňáková, 2015).

Hypotrofický novorozenec má poporodní váhu menší než jaká odpovídá gestačnímu věku (Černá a Šaňáková, 2015).

5.1.3 Apgar skóre

Apgar skóre je prvním fyzikálním vyšetřením novorozence po porodu. Hodnotí se v 1., 5. a 10. minutě po porodu. Pokud jsou během vyšetření zjištěny nízké hodnoty, zvyšuje se riziko morbidit a mortality. Apgar skóre se hodnotí pomocí bodů (0, 1 a 2). Boduje se dýchání, srdeční akce, barva, reakce na podráždění a tonus. Součet bodů by měl dát dohromady 30. Normální novorozenec by měl mít za každý vyšetřovací blok minimálně 8 – 10 bodů (Černá a Šaňáková, 2015).

5.1.4 pH pupečnickové krve

pH pupečnickové krve by fyziologicky mělo být 7,25. Pokud má novorozenec pH menší než 7,25 je ohrožen fetální acidózou (Armstrong a Stenson 2007).

5.2 Obecná charakteristika hlavních původců

Mezi hlavní původce řadíme hlavně dva mikroorganismy a těmi jsou *Escherichia coli* a *Streptococcus agalactiae*. *Listeria monocytogenes* se vyskytuje u novorozenců zřídka, má uplatnění spíše u imunokompromitovaných pacientů (Džupová et al., 2017b).

5.2.1 *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae je beta-hemolytický kok sérologické skupiny B (Votava, 2010).

Jeho polysacharidové pouzdro je důležitým faktorem virulence. Jelikož se vyskytuje asi u čtvrtiny rodiček v pochvě, dochází často během porodu k přenosu na novorozence (Votava, 2010).

Při mikroskopickém vyšetření se nedá odlišit od ostatních beta-hemolytických streptokoků. Rostou dobře na krevním agaru. Pro identifikaci se taky využívá CAMP test nebo latexová aglutinace (rychlejší). Likvor se vyšetřuje latexovou aglutinací bez předchozích testů. Vzhledem k jeho výskytu v pochvě u žen se využívají speciální selektivně diagnostické půdy (půdy se škrobem, vidíme oranžové kolonie) (Votava, 2010).

U novorozenců se projeví mezi 7-30 dnem životem. Pro léčbu užíváme cefalosporiny 3. generace a ampicilin (Blechová, 2006a).

5.2.2 *Escherichia coli*

Escherichia coli je gramnegativní tyčinka, která je součástí běžné střevní mikroflóry. Za normálních okolností brání průniku patogenů a podílí se na tvorbě vitamínu K (Votava, 2010).

Na novorozence se může dostat z porodních nebo močových cest matky (u většiny žen je součástí běžné mikroflóry). Vstupními branami bývají dýchací cesty nebo pupečník, popřípadě porodní trauma (Blechová, 2006a).

Po osídlení novorozence se infekce šíří krevní cestou a následně postihuje mozkové pleny. Inkubační doba se pohybuje v rozmezí řádů několika hodin až dní (obvykle 6-7 dnů) (Blechová, 2006a).

Jsou dobře viditelné na Endově půdě (laktáza pozitivní, kovový lesk), lze užít také biochemické testy (Votava 2010).

Pro terapii stačí ampicilin nebo cefalosporiny (Votava, 2010).

5.2.3 *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes (dále listerie) je grampozitivní tyčinka. Je nebezpečná pro těhotné ženy a novorozence, jinak se vyskytuje bez příznaků. Napadá ostatní buňky. V buňkách se množí, avšak je schopna se množit i vně (Votava, 2010).

Při poškození buněčně zprostředkované imunity u těhotných žen může listerie proliferovat a způsobit infekci. Nejčastější výskyt je v době třetího trimestru. Meningitida vzniká při nakažení vaginálním přenosem, tedy při porodu. Asi ve 22 % způsobuje ztrátu plodu, nebo úmrtí novorozence (Weinstein et al., 2017).

K její diagnostice se využívá jak mikroskopický průkaz (Gramovo barvení), tak kultivace. Je schopna růst při nízkých teplotách. Protože na krevním agaru je velmi podobná koloniím *Streptococcus agalactiae*, využívají se k její diagnostice selektivní a selektivně diagnostické půdy (Votava, 2010).

Pro léčbu se používá ampicilin. U novorozeneckých meningitid se indikuje naslepo, zlikviduje listerie a také případného *Streptococcus agalactiae*. Těhotné ženy by se měly vyhnout syrovému masu, měkkým sýrům a čerstvému mléko, kde se listerie může vyskytovat (nízká chladničková teplota jí v množení nezabrání) (Votava, 2010).

5.3 Patogeneze

Novorozenci nemají ještě dostatečně vyvinutou buněčnou imunitu, velkou roli hrají hlavně fagocyty, které nejsou ještě schopny naplno vykonávat svoji funkci. Humorální

imunita není ještě plně dovyvinuta a neplní svojí funkci na 100 %. Protože imunoglobuliny třídy IgA, ale i např. IgG, prochází přes placentu až ve 32. týdnu gestace, jsou předčasně narození novorozenci nejohroženější skupinou právě z důvodu chybění potřebných protilátek. S tím se pojí nedostatečnost vrozené imunity, jakou je například slizniční bariéra (Heath et al., 2010).

Invaze mikroorganismů a následně sepse může přijít z jakéhokoliv místa, ale nejčastěji obchází obranné mechanismy pokožky, mukózní bariéry (endotracheální odsávání, pupeční katetrizace, venepunkce nebo fetální odběry skalpů), nebo přichází při narušení sliznic virovými infekcemi. Dochází k již výše zmiňovaným mechanismům, jako jsou přestup bakterie do krve, následné překonání hematoencefalické bariéry a napadení mozkových plen. Tam se bakterie mohou nekontrolovaně množit, protože v CNS není v době narození dostatečný počet imunitních buněk. Při množení bakterie dochází k vylučování produktů z její bakteriální stěny. To následně vyvolá reakci prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů. Tyto cytokiny jsou důležité pro ochranu hostitele. Tento mechanismus obrany je paradoxně hlavní příčinou poškození mozku (za jeho poškození při onemocnění meningitidou mohou ale také změny v cirkulačních poměrech mozku včetně případného edému, trombóza, vazospasmus). Je dokladován škodlivý vliv volných radikálů (Heath et al., 2010).

5.4 Klinický obraz

Klinický obraz u této věkové skupiny není specifický, často je velmi obtížné ho odlišit od sepse (Blechová, 2006a). Díky nezralosti imunitního systému reagují novorozenci zcela jinak než například dospělí (Heath et al., 2010).

Příznaky mohou nastoupit velmi rychle, nebo může mít charakter onemocnění naopak vleklý průběh. Z počátku můžeme registrovat například jen problém s krmením, tzv. líné sání. Novorozenci mohou trpět různě vyjádřenou poruchou vědomí, rovněž však poruchou dýchání (Blechová, 2006a). Oproti horečce, kterou častěji vidáme spíše u kojenců a dospělých, u novorozenců pozorujeme poruchy termoregulace s hypotermií (Blechová 2006a; Džupová et al., 2017b). Dále se objevují poruchy svalového tonu charakteru hypotonie nebo hypertonie. Novorozenci mohou být letargičtí, ospalí, nebo naopak podráždění (udává se, že jejich pláč zní jako bolestivý kočičí křik). Jejich kůže může být bledá, nebo mít šedožlutý nádech (prolongovaný ikterus) (Blechová, 2006a).

Později nastupují příznaky (není vždy podmínkou) podráždění mozkových plen, vyklenutí fontanely, zvracení, křeče, vzácně opistotonus (Blechová, 2006a).

Komplikacemi novorozeneckých meningitid jsou rozvoj sepse, septického šoku s následným rozvojem multiorgánové dysfunkce, hydrocefalus, křeče, edém mozku nebo absces mozku (Džupová et al., 2017b).

5.5 Diagnostika

Stejně jako u kojenců a dospělých, platí i u novorozenců, že diagnostika musí být rychlá a přesná. Vždy se provádí cytologické a biochemické vyšetření mozkomíšního moku, které odhalí purulentní nález (Havránek et al., 2009). U novorozenců však může být nález velmi nespecifický, často může být normální nebo jen lehce patologický (Džupová et al., 2017b). Pro potvrzení se využívá mikrobiologického průkazu (platí pro všechny věkové kategorie) (Havránek et al., 2009). Vyšetření se provádí nejčastěji z likvoru odebraného lumbální punkcí (viz kapitola 2.2), současně je odebírána krev na hemokultivaci a to vždy před nasazením antibiotické léčby. Dále se provádí odběry krve pro krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů. Pokud je na první pohled likvor silně opalescentní až zakalený, nečeká se na biochemické a cytologické výsledky. Terapie se v těchto případech zahajuje ihned (Džupová et al., 2017b; Havránek et al. 2009).

Je velmi těžké rozhodnout, zda se jedná o purulentní meningitidu či nikoliv jen na základě hodnot bílkoviny nebo glukózy. Proto se za zlatý standard považuje kultivace likvoru (Ku et al., 2015).

5.5.1 Biochemické vyšetření

Biochemické vyšetření je nutné provést ideálně do 1 hodiny po odběru likvoru. Pokud materiál stojí dlouho na oddělení, dochází k falešnému poklesu koncentrace glukózy a k falešnému vzestupu koncentrace laktátu. Současně může docházet k rozpadu elementů (Racek, 2006). Pro dospělé pacienty jsou hodnoty jasně dané. Novorozenci mají rozdílné referenční meze u všech stanovovaných parametrů. Pro předčasně narozené existují omezené informace o správných referenčních mezích (Majumdar et al., 2013). Provádí se stanovení laktátu, bílkoviny a glukózy (Racek, 2006). U předčasně narozených dětí jsou, díky více nedovyvinuté hematoencefalické bariéře, odlišné hodnoty glukózy a bílkoviny, než u narozených ve správném termínu (Baud a Aujard, 2013).

5.5.1.1 KEB

KEB neboli koeficient energetické bilance slouží ke kvantifikaci zánětlivého onemocnění CNS. Hodnotí se spotřeba glukózy a koncentrace laktátu. Vzorec pro výpočet KEB: $KEB = 38 - 18 * (\text{laktát}_{\text{csf}} / \text{glukóza}_{\text{csf}})$ (Kelbich et al., 2013).

5.5.1.2 Proteinorachie

Hladina celkové bílkoviny v likvoru se nazývá proteinorachie. Za fyziologického stavu je množství celkové bílkoviny v likvoru asi 200 krát nižší než v plazmě. Z větší části (80 %) jsou bílkoviny sérového původu. Přestup přes hematoencefalickou bariéru probíhá pinocytózou. Tento přestup lze zprostředkovat pomocí specifických přenašečů. Pro přestup je důležitá molekulová hmotnost, sérová koncentrace, náboj, stav hematoencefalické bariéry a rozpustnost v tucích. Zbývající část bílkovin (20 %) je mozkového původu (intratékální syntéza, modifikace sérových proteinů). Asi 2 % bílkovin v likvoru tvoří strukturální bílkoviny (Racek, 2006).

Koncentrace celkové bílkoviny u zdravých novorozenců je dvakrát až třikrát vyšší než u dospělých. Množství bílkoviny závisí tedy na věku, během života koncentrace bílkoviny v likvoru klesá. Proto není vhodné aplikovat hodnoty dospělých pacientů na novorozence a děti. Nejrychlejší pokles je v prvních šesti měsících života. To je dáno postupným dozráváním hematoencefalické bariéry. Koncentrace bílkoviny v likvoru také závisí na koncentraci bílkovin v séru a na intaktnosti hematoencefalické bariéry (Shah et al., 2011). Předčasně narozené děti mají koncentraci bílkoviny výrazně zvýšenou (díky nezralosti hematoencefalické bariéry) (Majumdar et al., 2013). Předčasně narozené dítě může mít koncentraci celkové bílkoviny až 2,03 g/l (Srinivasan et al., 2012). Průměrná hodnota bílkoviny u novorozence ve věku ≤ 28 dní je 1,15 g/l (Shah et al., 2011). Referenční rozmezí pro novorozence je 0,20 – 1,10 g/l (viz tabulka 2) (Wong et al., 2000).

U purulentní meningitidy může koncentrace bílkoviny vzrůst až na 20 g/l (přehled koncentrací viz tabulka 2) (Racek, 2006). Novorozenci s bakteriální meningitidou mají hodnotu bílkoviny vyšší než 1 g/l, ale může být i zcela normální (Džupová et al., 2017b).

Tabulka 2 Přehled koncentrací bílkoviny v likvoru (Racek 2006; Wong et al., 2000)

	Novorozenci	Dospělí
Fyziologická koncentrace bílkoviny v likvoru (g/l)	0,20–1,10	0,15–0,40

Zdroj: Tabulku autorka vytvořila sama

5.5.1.2.1 Kvocient sérového albuminu

Mezi rutinní vyšetření se současně se stanovením proteinerachie provádí stanovení kvocientu sérového albuminu (Qalb). Získává se podílem koncentrace albuminu v likvoru a koncentrace sérového albuminu. Zvýšené hodnoty indikují porušení hematoencefalické bariéry. Hodnoty Qalb nejsou závislé na intratékální syntéze jako v případě celkové bílkoviny (Hegen et al., 2015).

5.5.1.3 Glykorachie

Hladina glukózy v likvoru se označuje jako glykorachie. Její koncentrace je oproti glykémii za normálních okolností nižší. Transport glukózy je zajišťován speciálním transportním systémem v buňkách plexus chorioideus (Racek, 2006).

Koncentrace glukózy v likvoru je závislá na glykémii a také na věku. Předčasně narození novorozenci mají kvůli nezralosti hematoencefalické bariéry zvýšenou glykorachii (Zima, 2013; Baud a Aujard, 2013). Lepší ukazatel pro posouzení snížené hladiny glukózy je poměr glykorachie a glykémie (kvocient glukózy)(Racek, 2006). Fyziologicky je tento poměr 0,42-1,10. Referenční rozmezí glykorachie pro novorozence je 1,90-5,60 mmol/l (viz tabulka 3) (Leen et al., 2012).

Odběr likvoru lumbální punkcí by měl být proveden po 4 hod od vyšetření glykémie. Při purulentní meningitidě se koncentrace glukózy v mozkomíšním moku výrazně snižuje. Glykorachie může být u purulentní meningitidy i nulová (aglykorachie). Nízké hodnoty glukózy během meningitidy mají za následek leukocyty a bakterie, které jí spotřebovávají (Racek, 2006).

Tabulka 3 Přehled koncentrací glukózy v likvoru (Leen et al., 2012)

	Novorozenci (0–4 týdny)	Dospělí (18–30 let)
Fyziologické hodnoty glykorachie (mmol/l)	1,90–5,60	2,70–4,40
Fyziologický poměr glykorachie a glykémie (Q_{glu})	0,42–1,10	0,46–0,90

Zdroj: Tabulku autorka vytvořila sama

5.5.1.4 Laktát

Nejdůležitějším vyšetřením je stanovení koncentrace laktátu. Při současném stanovení glukózy nám může pomoci odlišit serózní meningitidu od purulentní. Jeho koncentrace nezávisí na hladině laktátu v krvi (Zima, 2013). Je to dáno tím, že laktát není schopen přecházet přes hematoencefalickou bariéru. Malé množství se v CNS tvoří při anaerobní glykolýze. Jeho odsun je pomalý. Nehodí se pro kontrolu léčby (Racek, 2006).

Významná je právě vyšší hladina laktátu. Napomáhá odlišit purulentní meningitidu od serózní. Posouzení hladiny laktátu je citlivější než glykorachie. Zvýšenou hodnotu je možné zaznamenat ještě před výskytem pleocytózy. Přítomné bakterie zvyšují hladinu laktátu díky anaerobní glykolýze. Menší vliv na zvýšenou koncentraci laktátu mají leukocyty (Racek, 2006).

Pro lepší interpretaci je vhodnější uvádět referenční hodnoty specifické pro věk (stejně jako u glykorachie). Pro novorozence se koncentrace laktátu pohybuje v rozmezí 0,90–2,50 mmol/l (viz tab. 4) (Leen et al., 2012).

Tabulka 4 Přehled koncentrací laktátu v likvoru (Leen et al., 2012)

	Novorozenci (0–4 týdny)	Dospělí (18–30 let)
Fyziologické hodnoty laktátu (mmol/l)	0,90–2,50	1,20–2,20

Zdroj: Tabulku autorka vytvořila sama

5.5.1.5 CRP

CRP neboli C-reaktivní protein je důležitým parametrem, který říká, zda u infekce použít antibiotika (Štefánek, ©2011).

CRP je tvořeno v játrech. Patří do skupiny bílkovin akutní fáze. Má vysokou citlivost. Jeho fyziologická hodnota je <6 mg/l. koncentrace >30 mg/l odpovídá bakteriální infekci (Štefánek, ©2011).

5.5.2 Cytologické vyšetření

Základní cytologické vyšetření likvoru by mělo být provedeno vždy. I při normálním počtu elementů se doporučuje zhotovit alespoň jeden preparát obarvený základním barvením (Zima, 2013). Je nutné ho provést nejpozději 1 hod po odběru (Racek, 2006).

5.5.2.1 Stanovení počtu buněk

Stanovení počtu buněk je jedním z hlavních vyšetřovacích postupů při podezření na infekci CNS. Při hodnocení buněk pod mikroskopem se buňky rozdělují na erytrocyty, polymorfonukleární leukocyty a mononukleární leukocyty (Bremell et al., 2014).

Pro stanovení počtu buněk se využívá Fuchs-Rosenthalova komůrka. Její objem je přibližně 3 μ l. Počet buněk se udává ze zlomku děleným třemi. Tento podíl pak představuje počet buněk v 1 μ l (Zima, 2013).

Erytrocyty se počítají v nativním preparátu. Jaderné elementy, tzn. polymorfonukleární a mononukleární leukocyty, se počítají v dočasném preparátu, který je barvený roztokem kyselého fuchsinu nebo methylenovou modří popř. toluidinovou modří (Zima, 2013).

Fyziologické rozmezí je 0-4/ μ l pro dospělé pacienty (Zima, 2013). Takový počet buněk se označuje jako oligocytóza. Pokud je počet buněk vyšší než 4/ μ l jedná se o patologický nález, pleocytózu. Ovšem i při normálním počtu se může jednat o patologii. Je to v případě, kdy je přítomna patologická buněčná skladba. V těchto případech se jedná o patologickou oligocytózu. Pro tento případ je nutné zhotovit trvalý preparát (Racek, 2006).

U novorozenců ve věku 0-28 dní je fyziologické rozmezí 0-19 elementů na 1 μ l (Kestenbaum et al., 2010). Při purulentní meningitidě u novorozenců tvoří většinu buněk polymorfonukleární leukocyty (Blechová, 2006a).

5.5.2.2 Kvalitativní hodnocení cytologického preparátu

Při kvalitativním hodnocení cytologického preparátu se hodnotí jednak zastoupení buněčných typů a pak také jejich morfologie. Z morfologie se usuzuje funkční stav jednotlivých buněk (Zima, 2013).

Pro obarvení se používá barvení podle Pappenheima. K základnímu barvení je třeba v některých případech vhodné doplnit další speciální barvení, např. barvení na průkaz lipidů a železa (krváčení) (Racek, 2006).

5.5.2.2.1 Fyziologický nález

Za normální nález se považuje, jsou-li přítomny lymfocyty (50–80 %), monocyty (20–50%). Oba typy přítomných buněk by měly být převážně v klidové formě. Neměly by se vyskytovat lymfoplazmocyty, zralé plazmatické buňky, lipofágy a segmenty. U novorozenců se do 3 měsíců připouští ojedinělý výskyt segmentů (Zima, 2013).

5.5.2.2.2 Patologická oligocytóza

Za patologickou oligocytózu se považuje normální počet buněk ve Fuchs-Rosenthalově komůrce, ale buňky mají patologickou skladbu (Zima, 2013).

Rozděluje se na lymfocytární oligocytózu, monocytární oligocytózu, smíšenou mononukleární oligocytózu, smíšenou oligocytózu, granulocytární oligocytózu a nádorovou oligocytózu (viz tabulka 5) (Zima, 2013).

Tabulka 5 Přehled rozdělení patologické oligocytózy (Zima, 2013)

Typ oligocytózy	Výskyt buněk	Hodnocení
Lymfocytární	Převaha lymfocytů (většina v aktivované formě), plazmocyty	Serózně-zánětlivé změny
Monocytární	Převaha elementů monocytární řady (většina v aktivované formě), specifické substráty fagocytózy (lipofágy, erytrofágy)	Přítomnost specifických substrátů fagocytózy (bez jejich přítomnosti u novorozenců často normální nález)
Smíšená mononukleární	Zároveň aktivované formy elementů monocytární a lymfocytární řady	Zánětlivý proces v likvorovém kompartmentu
Smíšená	Významné zastoupení granulocytů	Hnisavá či nehnisavá neuroinfekce (meningitida), eozinofily v případě alergické reakce
Granulocytární	Zřetelná převaha granulocytů	Vyšší pravděpodobnost hnisavé či nehnisavé neuroinfekce (meningitida)

Zdroj: Tabulku vytvořila autorka sama

5.5.2.2.3 Pleocytóza

Pleocytózou se označuje zvýšený počet buněk ve Fuchs-Rosenthalově komůrce. Rozděluje se do několika skupin (viz tabulka 6) (Zima, 2013).

Tabulka 6 Přehled rozdělení pleocytózy (Zima, 2013)

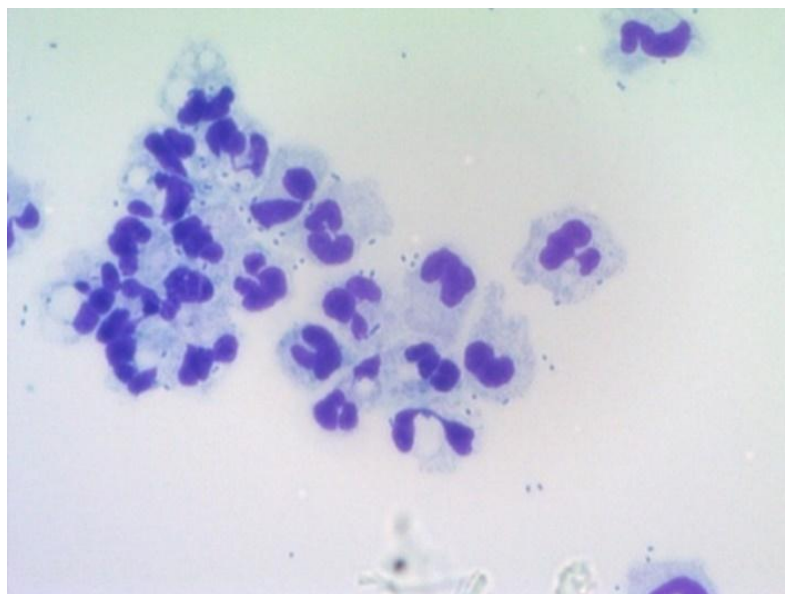
Typ pleocytózy	Výskyt buněk	Hodnocení
Lymfocytární	Počet elementů různý, převaha lymfocytů (většina v aktivované formě), plazmocyty	Serózně-zánětlivé změny
Monocytární	Počet elementů mírně zvýšený, převaha elementů monocytární řady, někdy přítomnost specifického substrátu fagocytózy	Etiologicky nespecifická
Smíšená mononukleární	Zároveň aktivované formy elementů monocytární a lymfocytární řady	Serózně-zánětlivé změny
Smíšená	Počet elementů různý, výrazné zastoupení granulocytů	Zánětlivé onemocnění CNS
Granulocytární	Zřetelná převaha neutrofilních granulocytů	Hnisavá neuroinfekce (meningitida)

Zdroj: Tabulku vytvořila autorka sama

5.5.2.2.4 Cytologický obraz u purulentní meningitidy

Na první pohled je likvor při probíhající bakteriální meningitidě zakalený (Zima, 2013). Počet elementů je výrazně zvýšen, stovky až tisíce buněk v 1 μ l. V cytologickém preparátu je vidět pleocytóza s charakteristickou převahou neutrofilních granulocytů (viz obrázek 2) (Džupová, et al., 2017b).

Obrázek 2 Cytologický obraz purulentní meningitidy



Zdroj: Archiv ÚKBH FN Plzeň

5.5.3 Mikrobiologické vyšetření

Zásadním vyšetřením při podezření na purulentní meningitidu je také kultivační vyšetření likvoru. Pokud se provádí před nasazením antibiotické léčby, je jeho senzitivita 60-90 %. Kultivace hemokultury se provádí při negativním kultivačním průkazu likvoru, nebo v případě kontraindikace lumbální punkce (Džupová, et al., 2017b).

Vždy se provádí také mikroskopický preparát barvený barvením dle Grama. Ten pomáhá k prvotnímu záchytu původce (Zima, 2013).

Při negativním nálezu na preparátu a během kultivace se využívá metoda PCR (polymerázová řetězová reakce) (Džupová et al., 2017b).

Dalším testem je latexová aglutinace. Aglutinace je rychlá a lehce dostupná. Má malou přidanou hodnotu a neovlivňuje úvodní léčbu. Senzitivita klesá po podání antibiotik (Džupová et al., 2017b).

5.5.4 Vyšetření počtu leukocytů v krvi

Leukocyty neboli bílé krvinky se účastní obranných a metabolických pochodů v organismu. Jsou to jaderné elementy. Fyziologicky má dospělý jedinec $4-10 \cdot 10^9/l$. Novorozenci mají hned po narození leukocytů $9-30 \cdot 10^9/l$. 12 hodin po narození se jim tento počet ještě zvyšuje. Zhruba po týdnu začne jejich počet klesat (Vaše laboratoře, © nedatováno).

5.6 Léčba

První volbou při léčbě purulentní meningitidy jsou cefalosporiny 3. generace. Pro pacienty do jednoho měsíce, tedy novorozence, se používá ampicilin/penicilin s cefotaximem, nebo ampicilin a aminoglykosidy. Zkrácení léčby meningitidy není doporučeno (Džupová et al., 2017b).

Prognózu pacienta ovlivňuje závažnost zánětu. Mezi podpůrné léky patří dexametazon. Dexametazon snižuje výskyt poruch sluchu a neurologických komplikací bez ohledu na etiologii meningitidy (Džupová et al., 2017b).

Jako další podpůrná léčba je podání hyperosmolárních roztoků. Cílem je snížit edém mozku. Pokud je prokázán edém mozku v prvních dnech, podává se v České republice manitol (Džupová et al., 2017b).

5.6.1 Režimová opatření

Pacient s meningitidou je umístěn na jednotku intenzivní péče. Tam je hospitalizován minimálně prvních 24 hod. Toto opatření se provádí kvůli nepředvídatelnému vývoji klinického stavu. Ten se může zhoršit i při adekvátní léčbě. Monitoruje se krevní oběh, ventilace, vědomí, bilance tekutin a teplota. Důležité je monitorovat krevní tlak a oxygenaci. Cílem je udržení normosaturace a normotenze (Džupová et al., 2017b).

5.6.2 Monitorování léčby

Zda je léčba účinná, se hodnotí podle vitálních funkcí. Další hodnocení je podle likvorového nálezu a v neposlední řadě se zkoumá dynamika zánětlivých ukazatelů. Kontrola ústupu zánětu v likvoru je vhodná za 4-7 dní od začátku léčby. Při zhoršení klinického stavu se kontrola likvoru provádí ihned (Džupová et al., 2017b).

5.7 Následky

Purulentní meningitida má za následek např. poruchy sluchu a neuropsychologické problémy. Nejčastější a nejzávažnější jsou následky právě u novorozenců. Postižení sluchu je většinou oboustranné. Neuropsychologické problémy mají za následek opožděný vývoj rozumových schopností. Pacienti by měli být sledováni i po odeznění následků (Džupová et al., 2017b).

PRAKTICKÁ ČÁST

6 CÍL PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je provést retrospektivní analýzu dat novorozenců hospitalizovaných ve FN Plzeň, u kterých byla provedena lumbální punkce při podezření na zánětlivé postižení CNS, a posoudit dostupné parametry z hlediska možné diagnostiky purulentní meningitidy.

7 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY

7.1 Výzkumný problém 1

Na základě výsledků mikrobiologického a cytologického vyšetření se pokusit určit vhodné cut-off hodnoty u sledovaných biochemických parametrů z hlediska diagnostiky purulentní meningitidy a porovnat výsledky s dostupnou literaturou.

7.2 Výzkumný problém 2

Posoudit další získané parametry z hlediska možné predikce přítomnosti purulentní meningitidy (Apgar skóre, porodní hmotnost, gestační stáří, pH pupečníku).

7.3 Výzkumný problém 3

Lze očekávat u nedonošených novorozenců pravděpodobněji purulentní meningitidu než u donošených?

8 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

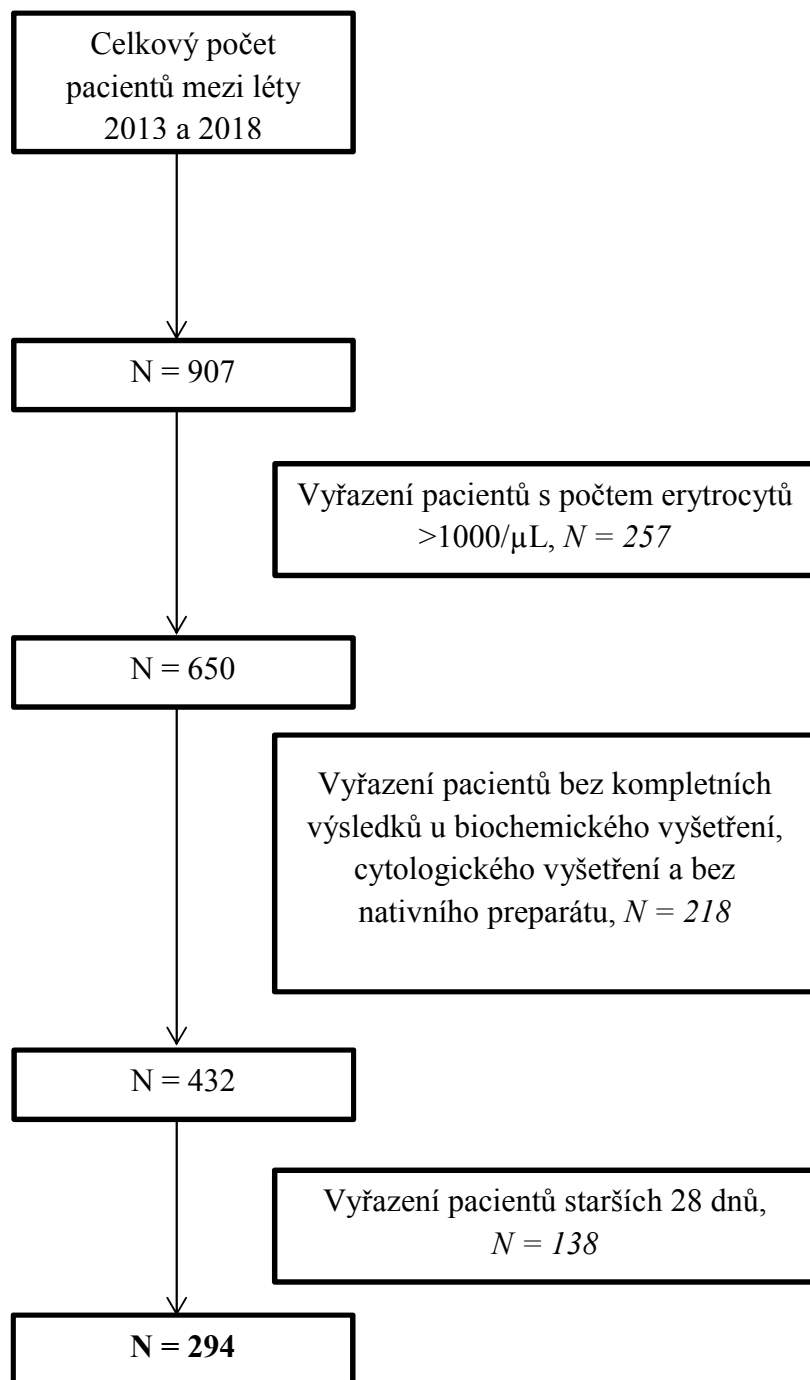
Zpracování dat jsme zaměřili na přítomnost purulentní meningitidy v novorozeneckém věku vzhledem k relativně vysokému výskytu v tomto věku a závažnosti onemocnění. Současně v novorozeneckém věku platí jiné referenční meze než v dospělém, situaci komplikuje ještě v poslední době nemalá četnost nedonošených novorozenců.

Pro praktickou část této práce mi byla poskytnuta data z Ústavu klinické biochemie a hematologie ve FN Plzeň.

Byli vybráni jen pacienti, kteří byli hospitalizováni na Neonatologii FN v Plzni. Jednalo se pouze o novorozence, kteří se buď narodili na Gynekologicko-porodnickém oddělení FN Plzeň, nebo byli přeloženi z oddělení mimo FN Plzeň. Sběr dat byl za období mezi léty 2013 a 2018. Byla analyzována data 907 hospitalizovaných pacientů.

Z uvedeného počtu 907 pacientů byli vybráni ti, u kterých byla provedena lumbální punkce do 28 dnů věku. Současně byli vyřazeni pacienti s krvavými vzorky mozkomíšního moku, u kterých byl počet erytrocytů $>1000/\mu\text{L}$ (likvor je v tomto případě obtížně hodnotitelný). Konečná analýza byla provedena u 294 pacientů (viz schéma 1).

Schéma 1 Přehled průběhu vyřazení vzorků ($N =$ počet pacientů)



Zdroj: vlastní

Celkový přehled počtu pacientů shrnuje tabulka 7.

Tabulka 7 Přehled pacientů

Pacienti	Počet
Celkový počet zařazených pacientů	907
Konečný počet k analýze	294
Počet donošených pacientů	137
Počet nedonošených pacientů	157
Počet pacientů bez purulentní meningitidy	280
Počet pacientů s purulentní meningitidou	14

Zdroj: vlastní

Základní údaje pacientů shrnuje tabulka 8.

Tabulka 8 Celkový přehled základních údajů o pacientech

Základní parametry	Medián (min. -max.)	1. kvartil	3. kvartil
Gestační věk (den)	252 (168 – 287)	217	273
Porodní hmotnost (g)	2410 (460 – 5000)	1505	3240
Stáří v době odběru likvoru (den)	6 (0 – 29)	2	12
Porodní délka (cm)	45,5 (26 – 55)	40	49
Apgar skóre – součet	26 (11 – 30)	24	30

Zdroj: vlastní

Legenda k tabulce 8 :

min..... minimum

max..... maximum

9 METODIKA PRÁCE

Tato práce se zabývá kvantitativním výzkumným šetřením. Byla provedena retrospektivní analýza. Zkoumala jsem informace o novorozencích narozených nebo hospitalizovaných ve FN Plzeň mezi léty 2013 a 2018. Potřebná data mi byla poskytnuta Ústavem klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnice Plzeň.

9.1 Sběr dat

Pro praktickou část této práce byla poskytnuta data z Ústavu klinické biochemie a hematologie ve FN Plzeň. Data byla vyhledána, stažena a převedena do Microsoft Excelu (verze 2010) ze systému STAPRO Open LIMS. Z tohoto systému se převedla identifikace pacienta, datum narození, datum odběru likvoru, hodnoty proteinorachie, glykorachie, laktátu, KEB, polymorfonukleární a mononukleární leukocyty v likvoru, erytrocyty v likvoru a vzhled likvoru. Hodnoty proteinorachie, glykorachie, laktátu a KEB byly stanoveny na rutinním analyzátoru ÚKBH FN Plzeň. Elementy byly hodnoceny kvalitativně a kvantitativně. Kvantitativní hodnocení se provedlo ve Fuchs-Rosenthalově komůrce, kde se počet elementů vyjádřil jako počet buněk v 1 μ l.

Klíčovým slovem pro výběr byla lumbální punkce při podezření na zánětlivé onemocnění CNS. Mým úkolem bylo seznámit se s nemocničním systémem WinMedicalc. S jeho pomocí byly, díky identifikaci pacienta a data odběru likvoru, doplněny u každého pacienta chybějící údaje, které se nepřenesešly ze systému STAPRO Open LIMS, nebo v něm nebyly obsaženy. Těmito údaji byly typ porodu, porodní váha, porodní délka, mikrobiologické vyšetření likvoru a krve, CRP v séru, počet leukocytů v krvi, zabarvení plodové vody, pH pupečnickové krve, cytologický preparát, Apgar skóre, gestační věk a závěrečné diagnózy v propouštěcí zprávě. Následně se z tohoto počtu vybrali pouze ti, kteří splňovali požadovaná kritéria (věk <28 dní, počet erytrocytů <1000/ μ l).

Po získání kompletního souboru dat byli pacienti rozděleni na skupinu s purulentní meningitidou a na skupinu bez purulentní meningitidy. Toto rozdělení bylo na základě pozitivní kultivace a počtu elementů nad 100/ μ l s převahou neutrofilních granulocytů. Další rozdělení bylo na donošené a nedonošené pacienty.

Kompletní data převedená do Microsoft Excel (verze 2010) jsem zpracovala. Byl vypočten medián, 1.kvartil a 3.kvartil u proteinorachie, glykorachie, laktátu, KEB, počtu polymorfonukleárních a mononukleárních leukocytů v likvoru, erytrocytů v likvoru,

porodní hmotnosti, gestačního věku, Apgar skóre (po součtu jednotlivých hodnot), pH pupečnickové krve, CRP v séru a u počtu leukocytů v krvi.

10 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

10.1 Statistická analýza

Základní popis dat byl proveden za pomoci programu Microsoft Excel (verze 2010), statistická analýza dat byla provedena pomocí softwaru MedCalc (MedCalc Software, verze 16.4.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgie). K posouzení dat z hlediska normality rozložení jsme užili testu Kolmogorov-Smirnova. Pomocí Wilcoxonova neparametrického testu pro nezávislé vzorky byly ve skupině bez purulentní meningitidy a ve skupině s purulentní meningitidou posouzeny rozdíly mezi hodnotami vybraných parametrů (proteinorachie, glykorachie, laktát v likvoru, KEB, CRP v séru, leukocytóza, Apgar skóre, porodní hmotnost, gestační stáří, pH pupečníku). U skupin se statisticky významnými rozdíly ve vyšetřovaných skupinách byla vždy sestrojena ROC křivka s určením cut-off hodnoty vhodné k určení pacientů s purulentní meningitidou, současně byla určena odpovídající diagnostická senzitivita a specifická. Bylo posouzeno relativní riziko přítomnosti purulentní meningitidy u donošených a nedonošených novorozenců. Za mezní hodnotu statistické významnosti byla zvolena hodnota $\alpha = 0,05$.

10.2 Výsledky

Důležitými parametry pro zhodnocení praktické části byly proteinorachie, glykorachie, laktát v likvoru, KEB, CRP v séru a počet leukocytů v krvi.

Tabulka 9 Přehled biochemických parametrů

	Medián	1.kvartil	3.kvartil	Počet vyšetřených pacientů
Proteinorachie (g/l)	1,005	0,71	1,34	292
Glykorachie (mmol/l)	2,8	2,4	3,45	292
Laktát (mmol/l)	1,8	1,4	2,35	292
KEB	27	21,5	30	293
CRP v séru (mg/l)	13	2	37,5	223
Leukocyty v krvi ($10^9/l$)	13,7	8,9	19,0	208

Zdroj: vlastní

Tabulka 10 Přehled sledovaných základních parametrů novorozenců

	Medián	1.kvartil	3.kvartil	Počet vyšetřených pacientů
Apgar skóre – součet	27	24	30	292
Porodní váha (g)	2410	1505	3240	294
pH pupečnickové krve	7,35	7,29	7,39	248
Gestační věk (den)	252	217	273	294

Zdroj: vlastní

Tabulka 11 Srovnání parametrů pacientů s purulentním zánětem a bez purulentního zánětu

	Pacienti s purulentní meningitidou			Pacienti bez purulentní meningitidy			p
	Med.	1.kvartil	3.kvartil	Med.	1.kvartil	3.kvartil	
Proteinorachie (g/l)	2,14	0,71	1,34	1,01	0,71	1,34	<0,0001
Glykorachie (mmol/l)	1,6	2,4	3,48	2,8	2,4	3,45	0,002
Laktát (mmol/l)	3,6	1,4	2,38	1,8	1,4	2,35	<0,0001
KEB	-4,5	21	30	27	21,5	30	<0,0001
CRP v séru (mg/l)	33,5	2	35	13	2	37,50	0,11
Leukocyty v krvi (10⁹/l)	11,2	8,71	19,44	13,7	8,91	19,00	0,24

Zdroj: vlastní

Legenda k tabulce 11:

Med..... medián

Hodnoty celkové bílkoviny, glykorachie, laktátu a KEB byly statisticky významně odlišné při porovnání skupiny s purulentní meningitidou a bez purulentní meningitidy. Koncentrace CRP v séru a počet leukocytů se u pacientů ve skupině s purulentní meningitidou statisticky významně nelišily od pacientů ve skupině bez purulentní meningitidy.

Tabulka 12 Srovnání parametrů pacientů s purulentním zánětem a bez purulentního zánětu

	Pacienti s purulentní meningitidou			Pacienti bez purulentní meningitidy			p
	Med.	1.kvartil	3.kvartil	Med.	1.kvartil	3.kvartil	
Apgar skóre – součet	24	24	30	27	24	30	0,06
Porodní hmotnost (g)	2275	1490	3220	2410	1505	3240	0,74
pH pupečnickové krve	7,35	7,29	7,39	7,35	7,29	7,39	0,84
Gestační věk (dny)	245	217	273	252	217	273	0,26

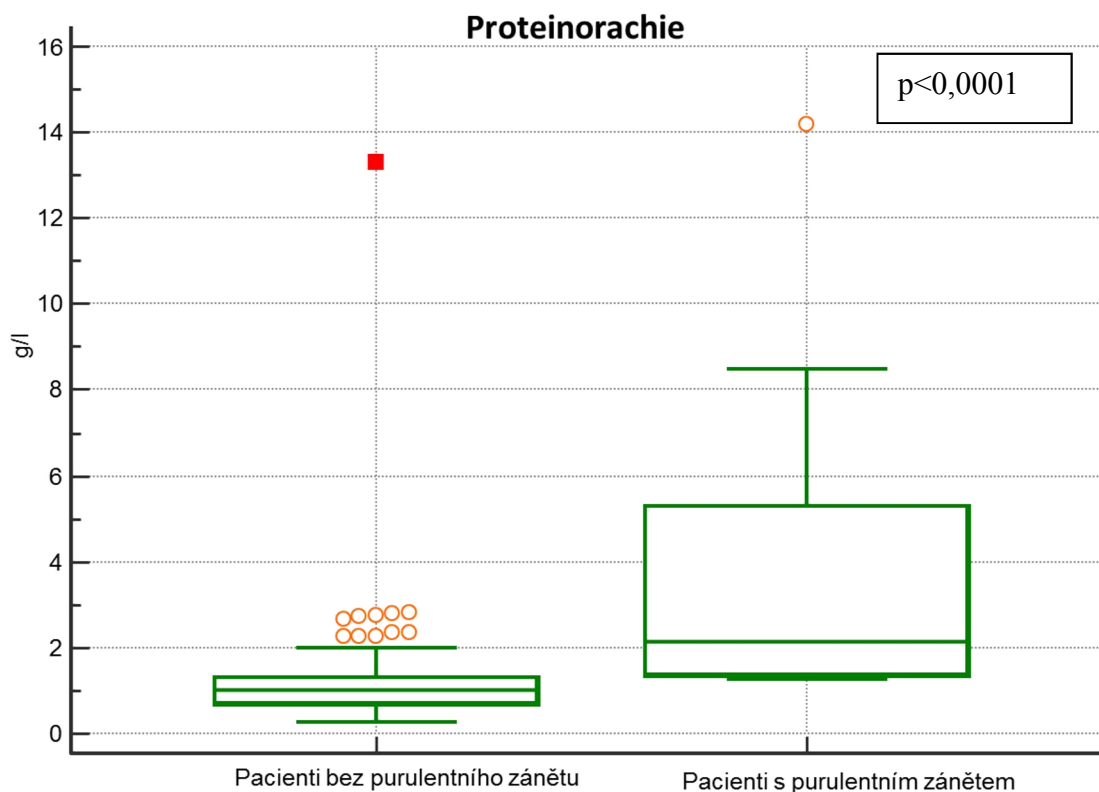
Zdroj: vlastní

Legenda k tabulce 12:

Med..... medián

Při porovnání hodnot Apgar skóre, porodní hmotnosti, gestačního stáří novorozence a pH z pupečnickové krve zjištěné ihned po narození nebyly při porovnání skupiny s purulentní meningitidou a bez ní zjištěny statisticky významné rozdíly.

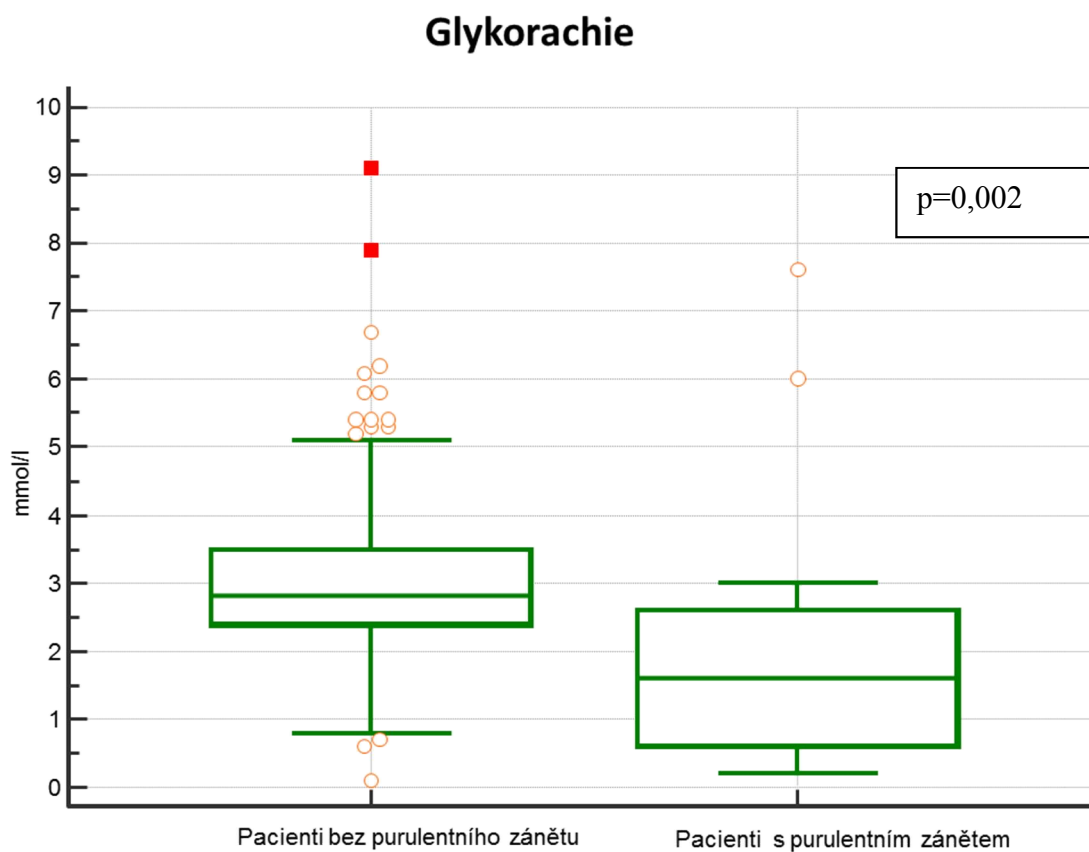
Graf 1 Srovnání hodnot proteinorachie pacientů s purulentním zánětem a pacientů bez purulentního zánětu



Zdroj: vlastní

U souboru novorozenců bez purulentního zánětu byla hodnota proteinorachie 1,01 g/l (0,28-13,29). U souboru novorozenců s purulentním zánětem byla hodnota proteinorachie 2,14 g/l (1,27-14,21).

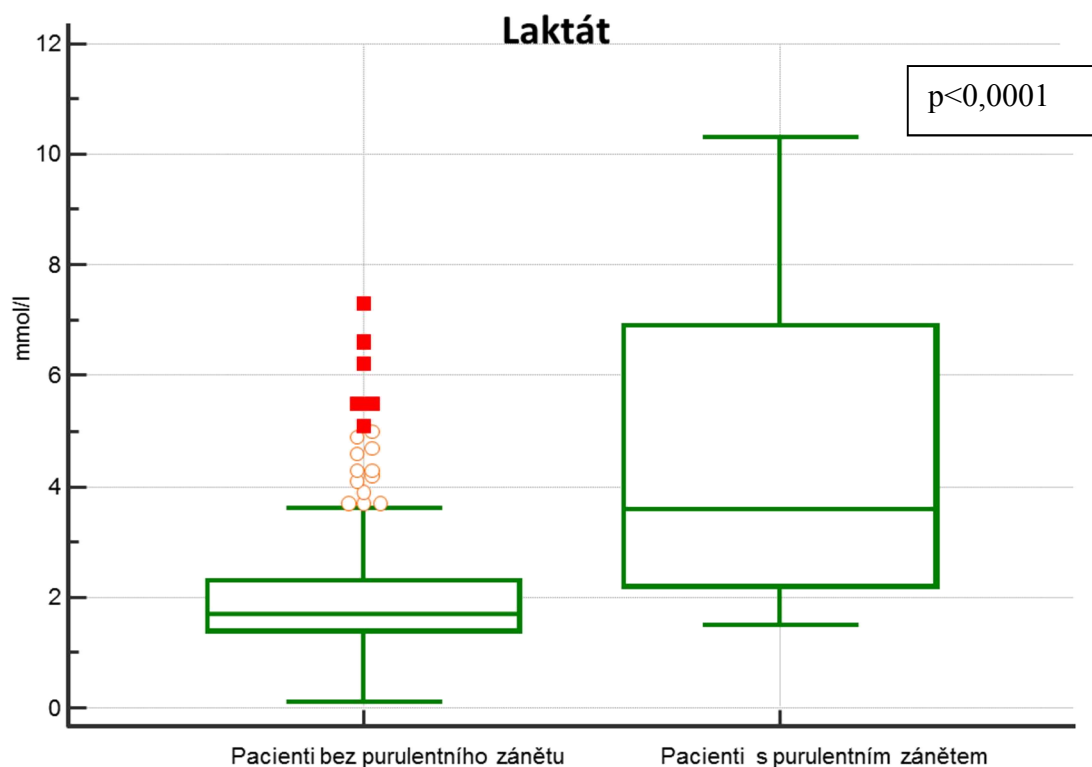
Graf 2 Srovnání hodnot glykorachie pacientů s purulentním zánětem a pacientů bez purulentního zánětu



Zdroj: vlastní

U souboru novorozenců bez purulentního zánětu byla hodnota glykorachie 2,8 mmol/l (0,1-9,1). U souboru novorozenců s purulentním zánětem byla hodnota glykorachie 1,6 mmol/l (0,2-7,6).

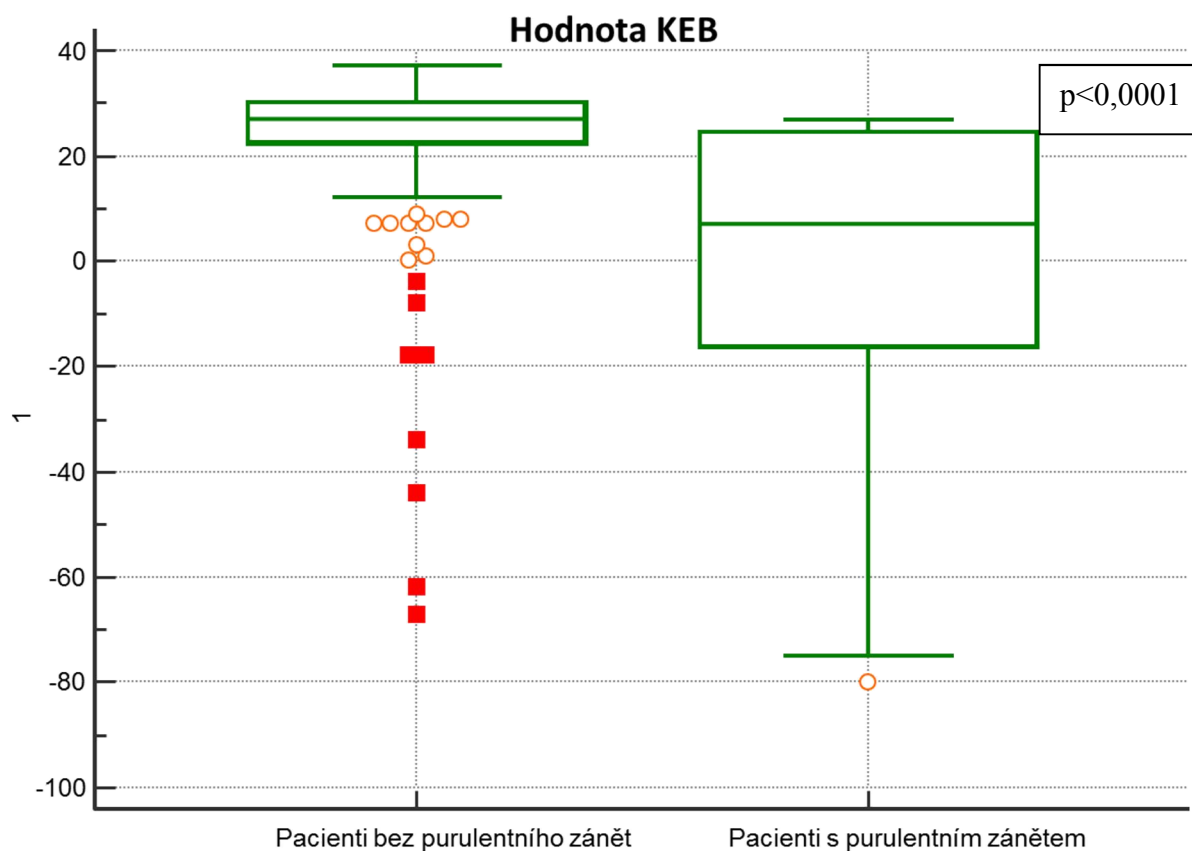
Graf 3 Srovnání hodnot laktátu pacientů s purulentním zánětem a pacientů bez purulentního zánětu



Zdroj: vlastní

U souboru novorozenců bez purulentního zánětu byla hodnota laktátu 1,8 mmol/l (0,1-8,5). U souboru novorozenců s purulentním zánětem byla hodnota laktátu 3,6 mmol/l (1,5-10,3).

Graf 4 Srovnání hodnot KEB pacientů s purulentním zánětem a pacientů bez purulentního zánětu. Odstraněny odlehlé hodnoty

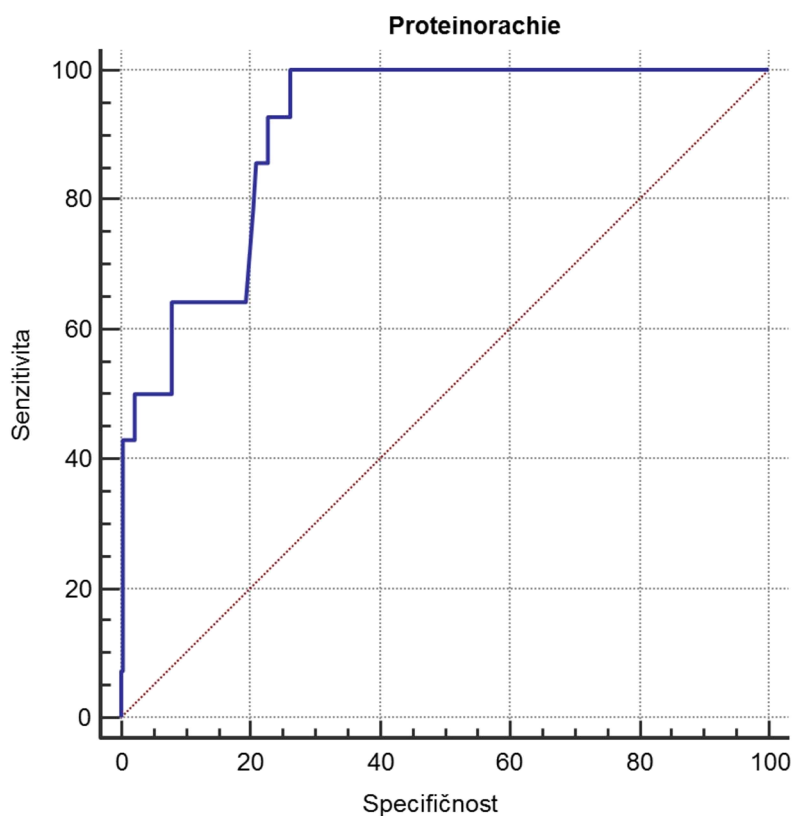


Zdroj: vlastní

U souboru novorozenců bez purulentního zánětu byla hodnota KEB 27 (-862 - 36). U souboru novorozenců s purulentním zánětem byla hodnota laktátu -4,5 (-583 - 25). Odlehlé hodnoty byly odstraněny pro účely lepšího zobrazení grafu.

Na základě analýzy statisticky významných hodnot byly sestrojeny ROC křivky a byla provedena jejich analýza. To bylo provedeno v případě proteínorachie, glykorachie, laktát, KEB. Detaily ROC analýzy jsou přehledně shrnuty v tabulce 17.

Graf 5 ROC křivka proteinorachie pro pacienty s purulentním zánětem



Zdroj: vlastní

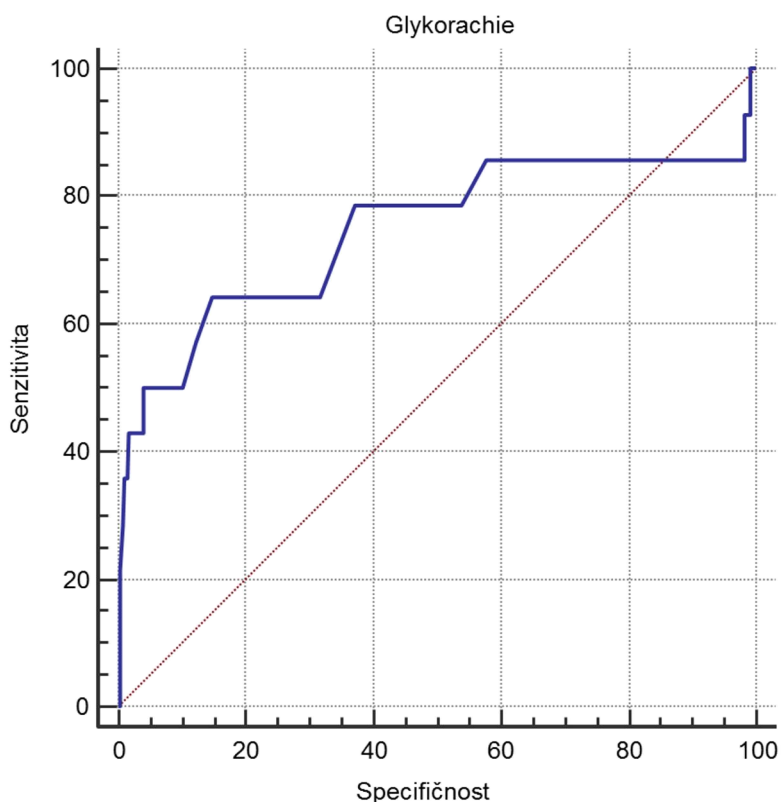
Tabulka 13 Výsledky ROC křivky pro proteinorachii

	Hodnota
Cut-off hodnota (g/l)	>1,26
Senzitivita (%)	100
Specifičnost (%)	73,74

Zdroj: vlastní

Soubor pro sestavení ROC křivky proteinorachie obsahoval celkem 14 pacientů s purulentním zánětem a 278 pacientů bez purulentního zánětu. Z křivky byla určena senzitivita 100 % a specifičnost 73,74 % při cut-off hodnotě byla >1,26 g/l.

Graf 6 ROC křivka glykorachie pro pacienty s purulentním zánětem



Zdroj: vlastní

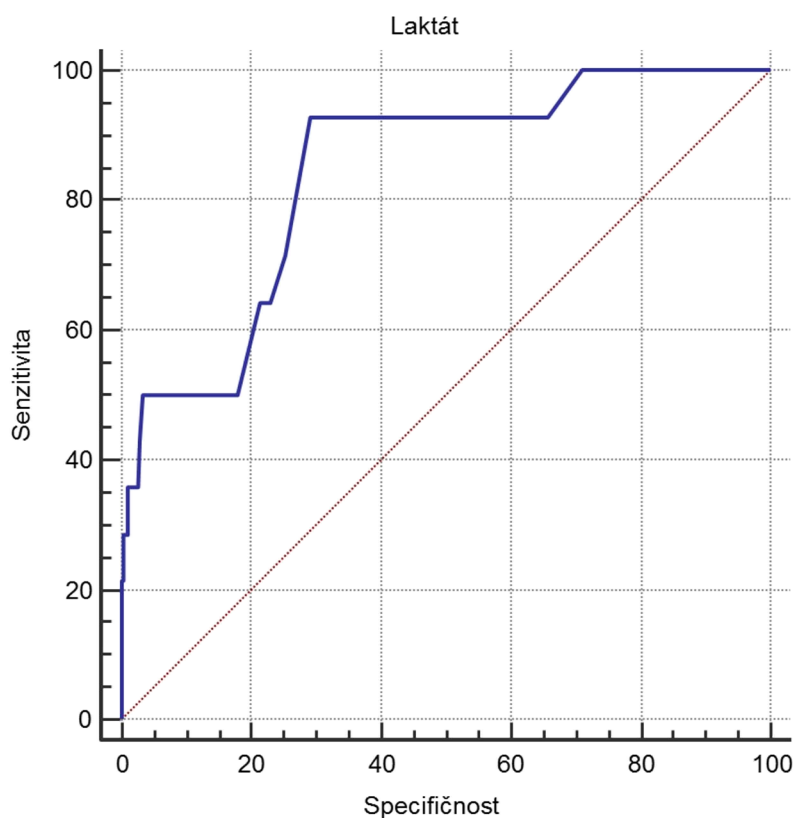
Tabulka 14 Výsledky ROC křivky pro glykorachii

	Hodnota
Cut-off hodnota (mmol/l)	≤ 2
Senzitivita (%)	64,29
Specifičnost (%)	85,20

Zdroj: vlastní

Soubor pro sestavení ROC křivky glykorachie obsahoval celkem 14 pacientů s purulentním zánětem a 278 pacientů bez purulentního zánětu. Z křivky byla určena senzitivita 64,29 % a specifičnost 85,20 % při cut-off hodnotě byla ≤ 2 mmol/l.

Graf 7 ROC křivka laktátu pro pacienty s purulentní meningitidou



Zdroj: vlastní

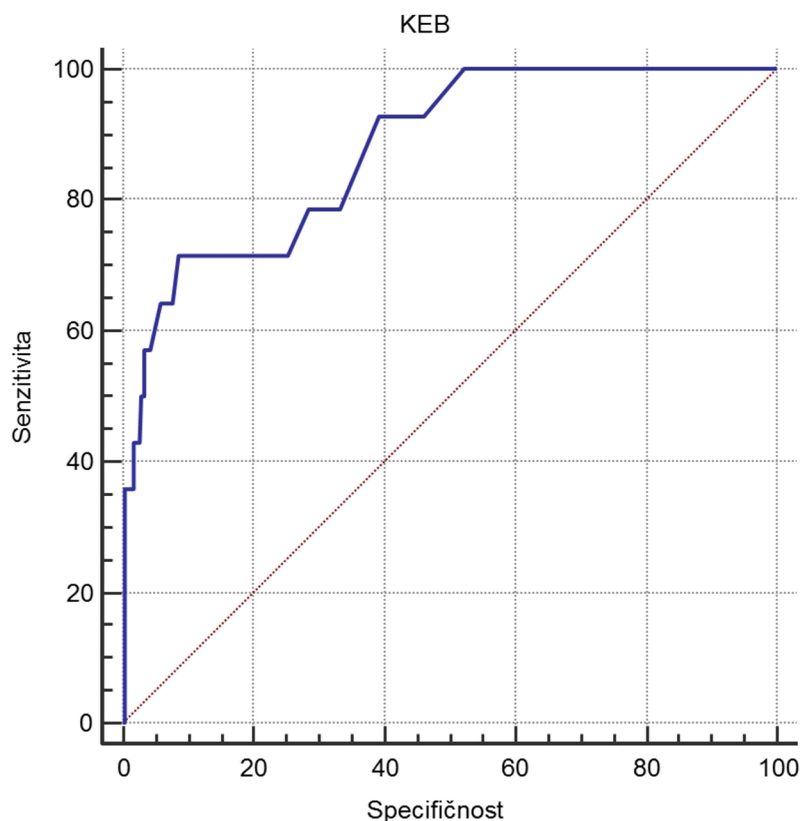
Tabulka 15 Výsledky ROC křivky pro laktát

	Hodnota
Cut-off hodnota (mmol/l)	>2,1
Senzitivita (%)	92,86
Specifičnost (%)	70,76

Zdroj: vlastní

Soubor pro sestavení ROC křivky laktátu obsahoval celkem 14 pacientů s purulentním zánětem a 278 pacientů bez purulentního zánětu. Z křivky byla určena senzitivita 92,86 % a specifičnost 70,76 % při cut-off hodnotě byla >2,1 mmol/l.

Graf 8 ROC křivka KEB pro pacienty s purulentní meningitidou



Zdroj: vlastní

Tabulka 16 Výsledky ROC křivky pro KEB

	Hodnota
Cut-off hodnota	≤14
Senzitivita (%)	71,43
Specifičnost (%)	91,34

Zdroj: vlastní

Soubor pro sestavení ROC křivky KEB obsahoval celkem 14 pacientů s purulentním zánětem a 279 pacientů bez purulentního zánětu. Z křivky byla určena senzitivita 71,43 % a specifičnost 91,43 % při cut-off hodnotě byla ≤14.

Tabulka 17 Souhrnný přehled výsledků ROC analýzy

	Cut-off hodnota	Senzitivita (%)	Specifičnost (%)
Proteinorachie	>1,26 (g/l)	100	73,74
Glykorachie	≤2 (mmol/l)	64,29	85,20
Laktát	>2,1 (mmol/l)	92,86	70,76
KEB	≤14	71,43	91,34

Zdroj: vlastní

Při posouzení relativního rizika výskytu purulentní meningitidy z pohledu gestačního stáří novorozence bylo zjištěno, že v podskupině nedonošených novorozenců bylo přítomno 8 (5,1 %) případů z celkových 157 jedinců, v podskupině donošených novorozenců bylo přítomno 6 (4,4 %) ze 137 případů. Statisticky významný rozdíl mezi sledovanými skupinami z hlediska frekvence výskytu purulentní meningitidy nebyl zjištěn (p=NS).

11 DISKUZE

Protože je purulentní meningitida bakteriálního původu, provádí se současně s biochemickým vyšetřením i mikrobiologické. Havránek (2009) uvádí, že je kultivace výtěžnější, nicméně Votava (2010) ve své publikaci uvedl, že kultivační průkaz bakterií je spíše dlouhodobá záležitost. Byť se podle některých autorů mikrobiologický průkaz užívá hlavně pro zjištění etiologie meningitidy (Džupová et al., 2017b), existují též mikrobiologické diagnostické postupy poskytující rychlejší výsledky, např. mikroskopický průkaz nebo latexová aglutinace. V případě purulentní meningitidy je hlavně důležitá rychlost zahájit adekvátní terapii, jinak mohou nastat fatální následky. Pro účely rychlé diagnostiky purulentní meningitidy tedy není kultivační průkaz ideální. Kultivační vyšetření mozkomíšního moku bylo v naší studii v drtivé většině případů negativní (273 pacientů z celkového počtu 294). Votava (2010) také uvádí, že by měla být současně odebrána krev na hemokultivaci. Dnes má provedení hemokultury význam hlavně v případech, kdy je likvor kultivačně negativní (Džupová et al., 2017b). V našem souboru pacientů však nebyla hemokultura při negativním kultivačním vyšetření likvoru ve většině případů provedena (175 pacientům z celkového počtu 294 nebyla odebrána krev na hemokultivaci).

V praxi je složité odlišit nález s purulentním zánětem a bez něj. Za tímto účelem se užívá kombinace výsledků mikrobiologického a cytobiochemického vyšetření. Pro účely naší práce jsme identifikovali jako případy s purulentní meningitidou ty vzorky, kde bylo pozitivní mikrobiologické vyšetření a nebo byl počet elementů nad 100/μl s převahou neutrofilních granulocytů.

Při zpracování likvoru je vhodné provést vždy zhotovení cytologického preparátu alespoň v základním barvení. Ten nám poskytuje zejména možnost kvalitativního zhodnocení. Novorozenci mají fyziologický počet buněk v rozmezí 0-19 elementů/μl (Kestenbaum et al., 2010). Při purulentním zánětu se počet buněk zvyšuje, nastupuje patologická pleocytóza s charakteristickou převahou neutrofilních granulocytů (Džupová et al., 2017b). Rozhodovací mez pro purulentní meningitidu je podle některých zdrojů relativně nízká, např. >20/μl (Wilson et al., 2016). Cytologický preparát je oproti kultivaci zhotoven rychleji. U každého pacienta, kterému byl odebrán likvor na biochemické vyšetření, byl zhotoven i cytologický preparát. Džupová (2017b) uvádí, že u novorozenců je většina nálezů v cytologickém preparátu normální, nebo jen lehce patologický. V našem souboru dat mělo ze 14 pacientů s purulentní meningitidou 10 případů charakteristickou

převahu neutrofilních granulocytů a celkový počet buněk v likvoru nad 100/ μ l. Zbytek pacientů měl pozitivní mikrobiologické vyšetření. Medián celkového počtu buněk 14 pacientů s purulentní meningitidou byl 161,5/ μ l. Podle Bremellova (2014) výzkumu mělo celkem 19 pacientů při purulentním zánětu medián 205/ μ l s převahou neutrofilních granulocytů. Z toho lze usuzovat, že pro purulentní zánět je v populaci novorozenců charakteristický rovněž zvýšený počet neutrofilních granulocytů v likvoru, ale nemusí se jednat o extrémně vysoké hodnoty. Velmi ojediněle se můžeme setkat s normálním či lehce patologickým obrazem, avšak s pozitivním nálezem při kultivaci jako v případě 4 pacientů v našem souboru.

Na základě diagnostikovaných pacientů s purulentní meningitidou bylo naším cílem určit cut-off hodnoty u některých vybraných parametrů, případně posoudit jejich možný přínos z hlediska diagnostiky purulentní meningitidy. Těmito parametry byly proteinorachie, glykorachie, laktát, KEB, CRP v séru a počet leukocytů v krvi. V případě CRP a leukocytů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi skupinami s purulentní meningitidou a bez ní. Hodnoty CRP v séru a počet leukocytů v krvi nebyly získány u celého souboru pacientů (konkrétně CRP v séru bylo získáno u 210 pacientů a počet leukocytů byl získán u 208 pacientů z celkového počtu 294). To může být příčinou statisticky nevýznamných rozdílů.

Novorozenci mají vzhledem k nezralosti hematoencefalické bariéry hodnoty celkové bílkoviny v likvoru vyšší než dospělí (Shah et al., 2011). Pro purulentní zánět je koncentrace celkové bílkoviny vyšší než 1 g/l (Džupová et al., 2017). Rozdíl v proteinorachii u skupiny s purulentní meningitidou a bez ní byl v našem souboru statisticky významný ($p < 0,0001$). Pro pacienty s purulentním zánětem v naší sledované skupině byla jako rozhodovací kritérium určena mez $> 1,26$ g/l.

Při purulentní meningitidě se koncentrace glukózy v mozkomíšním moku výrazně snižuje (Racek, 2006). Námi určená hodnota cut-off byla ≤ 2 mmol/l, což je ve shodě s některými dříve publikovanými pracemi - cut-off hodnota pro glukózu při purulentní meningitidě navrežná dle Byingtona (2011) byla $< 1,7$ mmol/l.

Námi určená hodnota cut-off pro KEB pro rozlišení purulentního zánětu byla ≤ 14 . Vzhledem k vlastnostem ROC křivky může být KEB zajímavá alternativa uvedených vyšetření. Pro novorozence není k dispozici literatura, která by udávala konkrétní cut-off hodnotu tohoto parametru.

Hladina laktátu se při purulentní meningitidě zvyšuje (Racek, 2006). Cut-off hodnota pro laktát při purulentním zánětu u novorozenců nebyla zatím v žádné studii spolehlivě určena. Cut-off hodnota pro laktát určená dle naší ROC analýzy byla $>2,1$ mmol/l.

S rozvojem meningitidy také úzce souvisí některé rizikové faktory, například nízká porodní váha nebo předčasný porod (Heath et al., 2010). Při posuzování našich dat nebyl zjištěn ani jeden z uvedených parametrů jako statisticky významný. V našem případě byly posuzovány parametry gestační věk ($p=0,26$), porodní váha ($p=0,74$), pH pupečnickové krve ($p=0,84$) a Apgar skóre ($p=0,06$). Dle výsledků naší studie bylo zjištěno, že uvedené faktory nejsou rizikové z hlediska vzniku purulentní meningitidy.

Podle Heath (2010) mají předčasně narození novorozenci zvýšené riziko výskytu purulentního zánětu. Při posouzení skupin donošených a nedonošených novorozenců v naší studii z hlediska výskytu purulentní meningitidy, nebyl zjištěn mezi uvedenými skupinami statisticky významný rozdíl, což je v rozporu s uvedenou prací. Je třeba však doplnit, že pro vznik purulentní meningitidy existuje více rizikových faktorů a vhodné by bylo detailněji posoudit jednotlivé pacienty z hlediska výskytu možných rizikových faktorů.

Práce má některé silné a některé slabé stránky. Mezi silné stránky patří aktuálnost problematiky a vzorek pacientů umožňující statistické zpracování. Mezi negativa patří problematika vyšetřování mozkomíšního moku v novorozenecké populaci, pro kterou se obtížně určují referenční meze, což je ještě umocněno zvyšující se četností vzorků mozkomíšního moku u nedonošených pacientů. Samostatnou problematikou je určení přítomnosti purulentního zánětu pomocí cytobiochemických a mikrobiologických vyšetření se známými negativy obou odborností. Problematika se jeví ještě významnější v případech, kdy byla antibiotická terapie zahájena před odběrem biologického materiálu. I přes uvedená negativa práce poskytuje nemálo zajímavých výsledků.

12 ZÁVĚR

Z pohledu běžně vyšetřovaných cytobiochemických parametrů mozkomíšního moku v diagnostice purulentního zánětu data zpracovaná v naší práci navrhuji jako použitelné cut-off hodnoty celkové bílkoviny $>1,26$ g/l, glykorachie $<1,7$ mmol/l a laktátu $>2,1$ mmol/l. Hodnoty diagnostické senzitivity a specifčnosti se jako nejlepší jeví pro celkovou bílkovinu, klinicky použitelné pro laktát a na hranici klinické využitelnosti pro glykorachii. Zajímavé a klinicky využitelné hodnoty rovněž nabízí zjištěná cut-off hodnota u KEB.

Z parametrů posuzovaných z hlediska rizikivosti vzniku purulentního zánětu při jejich přítomnosti (Apgar skóre, porodní hmotnost, gestační stáří, pH pupečnickové krve) nebyl u žádného shledán jako statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů s purulentní meningitidou a bez ní.

Z hlediska posouzení donošenosti novorozence jako rizikového faktoru vzniku purulentního zánětu nebyla ve skupině nedonošených pozorována vyšší četnost přítomnosti purulentní meningitidy.

Uvedená práce poskytuje zajímavá a klinicky využitelná data. Vhodné by bylo rozšířit vyšetřovanou skupinu, což by však s ohledem na vzácnost vyšetřovaného materiálu z pohledu pracoviště FN Plzeň vyžadovalo spolupráci s dalšími pracovišti. Práce může být rovněž dobrým východiskem pro vytvoření dalších podobných prací.

13 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

ARMSTRONG, L a B J STENSON. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* [online]. 2007, **92**(6), F430-F434 [cit. 2019-03-13]. DOI: 10.1136/adc.2006.099846. ISSN 1359-2998. Dostupné z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2006.099846>

BAUD, Olivier a Yannick AUJARD. Neonatal bacterial meningitis. *Pediatric Neurology Part II* [online]. Elsevier, 2013, 2013, s. 1109-1113 [cit. 2018-12-04]. Handbook of Clinical Neurology. DOI: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00030-1. ISBN 9780444529107. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529107000301>

BLECHOVÁ, Zuzana. Hnisavé meningitidy nejmladších věkových skupin. *Neurologie pro praxi* [online]. 2006, **7**(3), 131-133 [cit. 2018-12-04]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2006/03/04.pdf_A

BLECHOVÁ, Zuzana. Pneumokokové infekce v dětském věku. *Pediatric pro praxi* [online]. 2006, **7**(2), 91-95 [cit. 2018-10-24]. ISSN 1803-5264. Dostupné z: https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2006/02/04.pdf_B

BREMELL, Daniel et al. Automated cerebrospinal fluid cell count — New reference ranges and evaluation of its clinical use in central nervous system infections. *Clinical Biochemistry* [online]. 2014, **47**(1-2), 25-30 [cit. 2019-01-25]. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.11.010. ISSN 00099120. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912013005390>

BYINGTON, Carrie L. et al. Normative Cerebrospinal Fluid Profiles in Febrile Infants. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2011, **158**(1), 130-134 [cit. 2019-03-26]. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.07.022. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347610006001>

ČERNÁ, Marcela a Petra ŠAŇÁKOVÁ. *DONOŠENÝ NOVOROZENEK PRO SESTRY Z NOVOROZENECKÝCH ODDĚLENÍ DÍL III*. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 2015.

DŽUPOVÁ, O. et al. Etiologie a epidemiologie purulentní meningitidy u dospělých pacientů. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie* [online]. 2009, **72/105**(4), 331-335 [cit. 2018-10-17]. ISSN 1802-4041. Dostupné z: http://www.csmn.eu/pdf?id=33145_B

DŽUPOVÁ, Olga et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby purulentní meningitidy. *Klinická mikrobiologie infekčního lékařství* [online]. 2017, **23**(2), 76-84 [cit. 2018-10-04]. ISSN 1211-264X. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/DoporMenPur17.htm>

GORDON, Scott M. et al. Neonatal Meningitis: Overcoming Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Treatment with Omics. *Frontiers in Pediatrics* [online]. 2017, **5** [cit. 2018-11-04]. DOI: 10.3389/fped.2017.00139. ISSN 2296-2360. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2017.00139/full>

Haemophilus influenzae type b (Hib) disease. *The Immunisation Advisory Centre* [online]. 2017. [cit. 2018-10-24]. Dostupné z: <http://www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/Written%20Resources/DiseaseHibI mac20170825V02Final.pdf>

HANUŠ, Rozsypal. Serózní meningitida a akutní meningoencefalitida. *Doporučené postupy pro praktické lékaře* [online]. 2001. [cit. 2018-10-10]. Dostupné z: <http://www.cls.cz/dokumenty2/os/r044.rtf>

HAVRÁNEK, Jiří et al. Purulentní meningitidy v dětském věku. *Pediatric pro praxi* [online]. 2009, **10**(1), 20-24 [cit. 2018-10-10]. ISSN 1803-5264. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2009/01/05.pdf>

HEGEN, Harald et al. Upper reference limits for cerebrospinal fluid total protein and albumin quotient based on a large cohort of control patients: implications for increased clinical specificity. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [online]. 2016, **54**(2) [cit. 2019-01-25]. DOI: 10.1515/cclm-2015-0253. ISSN 1437-4331. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2016.54.issue-2/cclm-2015-0253/cclm-2015-0253.xml>

HEATH, Paul T. et al. Neonatal bacterial meningitis: an update. *Paediatrics and Child Health* [online]. 2010, **20**(11), 526-530 [cit. 2018-10-30]. DOI: 10.1016/j.paed.2010.04.001. ISSN 17517222. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751722210000922>

HOBSTOVÁ, Jiřina. Hnisavá meningitida. *Doporučené postupy pro praktické lékaře* [online]. 2001, [cit. 2018-10-10]. Dostupné z: <http://www.cls.cz/dokumenty2/os/r043.rtf>

HORAŽDOVSKÝ, Jiří. *Přenosné choroby*. České Budějovice: Jihočeská univerzita, 2001. ISBN 80-7040-496-5.

KELBICH, P. et al. Buněčnost likvoru, energetické poměry v likvorovém kompartmentu a intenzita zánětlivé odpovědi v centrálním nervovém systému. *Klinická biochemie a metabolismus* [online]. 2013, **21**(1), 6–12. ISSN 2570-9402. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2013/2013-1/KBM-1-2013-Kelbich-6.pdf>

KESTENBAUM, L. A., J. EBBERSON, J. J. ZORC, R. L. HODINKA a S. S. SHAH. Defining Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count Reference Values in Neonates and Young Infants. *PEDIATRICS* [online]. 2010, **125**(2), 257-264 [cit. 2019-01-25]. DOI: 10.1542/peds.2009-1181. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-1181>

KU, Lawrence et al. Bacterial Meningitis in Infants. *Clinics in Perinatology* [online]. 2015, **42**(1), 29-45 [cit. 2018-11-04]. DOI: 10.1016/j.clp.2014.10.004. ISSN 00955108. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510814001134>

KŘÍŽOVÁ, Pavla. Invazivní meningokokové onemocnění. *Pediatric pro praxi* [online]. 2001, **2**(2), 74-78 [cit. 2018-10-10]. ISSN 1803-5264. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2001/02/07.pdf>

KŘÍŽOVÁ, Pavla et al. Hnisavé meningitidy u dětí. *Pediatric pro praxi* [online]. 2017, **18**(1), 8-11 [cit. 2018-10-22]. ISSN 1803-5264. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2017/01/02.pdf>

KUČEROVSKÁ, Marie et al. 2013. Vývojové vyšetření novorozence. *Pediatric pro praxi* [online]. 2013, **14**(4), 231–234. ISSN 1803-5264. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2013/04/05.pdf>

LAVRÍKOVÁ, Petra a Fontana Josef. Likvor, hematoencefalická a hematolivorová bariéra. *Funkce buněk a lidského těla* [online]. 2015 [cit. 2018-12-03]. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/regulacni-mechanismy-2-nervova-regulace/12-likvor-hematoencefalicka-a-hematolivorova-bariera/>

LEEN, Wilhelmina G. et al. Cerebrospinal Fluid Glucose and Lactate: Age-Specific Reference Values and Implications for Clinical Practice. *PLoS ONE* [online]. 2012, **7**(8) [cit. 2018-12-18]. DOI: 10.1371/journal.pone.0042745. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0042745>

Lumbar puncture (LP) for neonates. *Victoria's hub for health services & business* [online]. ©2019. [cit. 2018-12-09]. Dostupné z: <https://www2.health.vic.gov.au/hospitals-and-health-services/patient-care/perinatal-reproductive/neonatal-e-handbook/procedures/lumbar-puncture>

MAJUMDAR, Arijit et al. Importance of normal values of CSF parameters in term versus preterm neonates. *Journal of Clinical Neonatology* [online]. 2013, **2**(4) [cit. 2018-12-04]. DOI: 10.4103/2249-4847.123089. ISSN 2249-4847. Dostupné z: <http://www.jcnonweb.com/text.asp?2013/2/4/166/123089>

Meningitida (záněť mozkových blan). *Moje zdraví* [online]. ©2001-2019 [cti. 2018-09-23]. Dostupné z : <https://www.mojezdravi.cz/nemoci/meningitida-zanet-mozkovych-blan-1915.html>

MOCKOVÁ, Milena. Záněť mozkových blan. *Záněť mozkových blan – Zdravě.cz* [online]. 2013. [cit. 23.09.2018]. Dostupné z <https://zanet-mozkovych-blan.zdrave.cz/zanet-mozkovych-blan/>

NAVRÁTIL, Leoš et al. *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory*. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN 978-80-271-9182-6.

PEDERSEN, Michael et al. Haematogenous Staphylococcus aureus meningitis. A 10-year nationwide study of 96 consecutive cases. *BMC Infectious Diseases* [online]. 2006, **6**(1) [cit. 2018-10-24]. DOI: 10.1186/1471-2334-6-49. ISSN 1471-2334. Dostupné z: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-6-49>

PELLANTOVÁ, Věra. Meningokoková onemocnění a jejich prevence. *Medicína pro praxi* [online]. 2016, **13**(5), 226-228 [cit. 2018-10-12]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2016/05/03.pdf>

PENG, Hai-Lun, Yue HU, Hong-Jia CHEN, Pan-Pan SONG a Li JIANG. Risk factors for poor prognosis in children with refractory purulent meningitis and the discharge criteria. *Journal of Infection and Public Health* [online]. 2018, **11**(2), 238-242 [cit. 2018-10-04]. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.07.007. ISSN 18760341. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034117301818>

PETROUŠOVÁ, Lenka a Luděk Rožnovský. Pneumokoková infekce u dospělých a jejich prevence. *Medicína pro praxi* [online]. 2013, **10**(3), 104-106 [cit. 2018-10-20]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/03/04.pdf>

PLÍŠEK, Stanislav et al. Invazivní meningokoková onemocnění. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, **13**(10), 391-393 [cit. 2018-10-12]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/10/06.pdf>

RACEK, Jaroslav. *Klinická biochemie. 2. přeprac. vyd.* Praha: Galén, c2006. ISBN 80-7262-324-9.

ROHÁČOVÁ, Hana. Hnisavé a nehnisavé záněty centrální nervové soustavy. *Neurologia pre prax* [online]. 2006, **7**(3), 139-141 [cit. 2018-10-04]. ISSN 1339-4223. Dostupné z: <http://www.solen.sk/pdf/Rohac.pdf>

ROCHETTE, A. et al. Cerebrospinal fluid volume in neonates undergoing spinal anaesthesia: a descriptive magnetic resonance imaging study. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2016, **117**(2), 214-219 [cit. 2018-12-11]. DOI: 10.1093/bja/aew185. ISSN 00070912. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217338370>

ROZSYPAL, Hanuš. Neuroinfekce. *1. Lékařská fakulta* [online]. ©2004. [cit. 2018-10-15]. Dostupné z : <http://www1.lf1.cuni.cz/~hrozs/neuro1.htm#Menpur>

SHAH, Samir S. et al. Age-specific reference values for cerebrospinal fluid protein concentration in neonates and young infants. *Journal of Hospital Medicine* [online]. 2011, **6**(1), 22-27 [cit. 2018-12-10]. DOI: 10.1002/jhm.711. ISSN 15535592. Dostupné z: <http://www.journalofhospitalmedicine.com/jhospmed/article/128341/age-specific-csf-protein-reference-values>

SMÍŠKOVÁ, Dita a Vilma MAREŠOVÁ. Serózní neuroinfekce. *Zdravi.euro.cz* [online]. 2009. [cit. 2018-10-04]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/serozni-neuroinfekce-414578>

SRINIVASAN, Lakshmi et al. Cerebrospinal Fluid Reference Ranges in Term and Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2012, **161**(4), 729-734 [cit. 2018-12-18]. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.051. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347612003605>

ŠTEFÁNEK, Jiří. CRP. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. ©2011, [cit. 2019-03-13]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/?q=crp>

UITERWIJK, Anouk a Peter J. KOEHLER. A History of Acute Bacterial Meningitis. *Journal of the History of the Neurosciences* [online]. 2012, **21**(3), 293-313 [cit. 2018-09-04]. DOI: 10.1080/0964704X.2011.595653. ISSN 0964-704X. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0964704X.2011.595653>

VOTAVA, Miroslav a kol. *Lékařská mikrobiologie - vyšetřovací metody*. Brno: Neptun, ©2010. 495 s. ISBN 978-80-86850-04-7

WBC: leukocyty. *Vaše laboratoře* [online]. © [cit. 2019-01-25]. Dostupné z : <http://www.imalab.cz/>

WEINSTEIN, B. Karen et al. *Listeria Monocytogenes Infection (Listeriosis)* [online]. 2017 [cit. 2018-12-04]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/220684-overview>

WILSON, Christopher B et al. *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant / [edited by] Christopher B. Wilson, Victor Nizet, Yvonne A. Maldonado, Jack S. Remington, Jerome O. Klein*. 8th ed. United States: Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2016. ISBN 9780323241472

WONG, Michael et al. Cerebrospinal Fluid Protein Concentration in Pediatric Patients. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* [online]. 2000, **154**(8) [cit. 2019-03-13]. DOI: 10.1001/archpedi.154.8.827. ISSN 1072-4710. Dostupné z: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.154.8.827>

ZIMA, Tomáš. 2013. *Laboratorní diagnostika*. Praha: Galén, 1146 s. ISBN 978-80-7492-062-2

Obrázek 1 Autor neuveden. *Drclintonb* [online]. [cit. 26.3.2019]. Dostupný na WWW: <https://drclintonb.files.wordpress.com/2012/07/lumbar-puncture.jpg>

14 SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 Souhlas s poskytnutím údajů pro zpracování bakalářské práce	81
---	----

Příloha 1 Souhlas s poskytnutím údajů pro zpracování bakalářské práce



FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ

Útvar náměstka pro ošetrovatelskou péči

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň - Bory
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň - Lochotín
IČO 00669806 tel.: 377 401 111, 377 103 111

Vážená paní

Dita Krýslová

Studentka oboru Zdravotní laborant

Fakulta zdravotnických studií - Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem informací o laboratorních metodách, též se zpracováním anonymizovaných dat a výsledků laboratorních metod, používaných v *Ústavu klinické biochemie a hematologie (ÚKBH) FN Plzeň*. Tento souhlas je vydáván, při splnění níže uvedených podmínek, v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „*Serózní a purulentní meningitida: teorie a praxe*“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vrchní zdravotní laborant ÚKBH souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. **Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb.,** o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
- Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být anonymizovány.
- Sběr informací budete provádět v době Vaší, školou schválené, odborné praxe a pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka, kterým je **MUDr. Pavel Brož, lékař ÚKBH FN Plzeň**.

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců. Spolupráce zaměstnanců FN Plzeň na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň
tel.: 377 103 204, 377 402 207
e-mail: chabrovas@fnplzen.cz

18. 9. 2018