

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

Centrum preventivního lékařství

Diplomová práce

**PODÍL HEMOFILOVÝCH INFEKČÍ NA SYNDROMU
DÁVIVÉHO KAŠLE**

**HAEMOPHILUS INFLUENZAE INFECTIONS PARTICIPATION
IN WHOOPING COUGH SYNDROME**

Vypracoval: Ivan Balašček

Školitel: MUDr. Marina Maixnerová, CSc

Praha 2006

OBSAH:

Souhrn – Summary.....	str.3
Úvod.....	str.4
Klinické formy onemocnění.....	str.4
Imunizace.....	str.7
Literární rešerše.....	str.10
Hypotéza	str.12
Charakteristika souboru (materiál a metodika).....	str.13
Výsledky.....	str.13
Diskuse.....	str.15
Závěr.....	str.16
Seznam použité literatury.....	str.17
Příloha (tabulky a grafy).....	str.19

Souhrn – Summary

Syndrom dáivého kašle je způsobován řadou etiologických agens. Projevuje se suchým dráždivým kašlem, někdy provokujícím dávení až zvracení, který přetrvává déle než dva týdny. Mezi nejběžnější vyvolavatele akutních respiračních infekcí patří *Haemophilus influenzae*, většinou „non-b“ kmeny, proto lze předpokládat, že se podílí i na výskytu tohoto syndromu. Z výsledků NRL pro pertussi a parapertussi za období let 1971-2004 vyplývá, že podíl hemofilové etiologie na tomto syndromu vzrůstá. Jeho zastoupení bylo v letech 1971-1981 asi 5%, v dalším desetiletí stoupalo ke 20% a od r. 1991 dosahuje 27%. Nejnižší záchyt hemofilových infekcí je ve věkové kategorii do 2 let, nejvyšší ve věku 3-5 a 10-14 let. *Haemophilus influenzae* je citlivý k řadě antibiotik, většinou ho inhibuje ampicilin, chloramfenikol, amoxicilin/klavulanát, účinné jsou cefalosporiny II. A III. generace a ciprofloxacin.

*Whooping cough syndrome is caused by many etiological agents. It manifests as irritating hacking cough, sometimes emetic, which lasts longer than two weeks. Because *Haemophilus influenzae*, mostly nontype-b strains, is one of the commonest causes of acute respiratory infections, we can presume that also participates in this syndrome incidence. Results from NRL for pertussis and parapertussis in years 1971-2004 demonstrate increased rate of *H. influenzae* infections on this syndrome. Its representation was in years 1971-1981 about 5%, rising in next decade to 20% and since 1991 reaches 27%. Lowest rate of *H. influenzae* infections is in infants into two years of age, highest is in age groups 3-5 and 10-14 years. *Haemophilus influenzae* susceptibility is good in a number of antibiotics. Mostly is inhibited by ampicilin, chloramphenicol, amoxicilin/clavulanate. Highly effective are III.Gen cephalosporins and ciprofloxacin.*

Úvod

Haemophilus influenzae je významným lidským patogenem. Běžně se vyskytuje na sliznicích horních cest dýchacích. Poprvé byl izolován Pfeifferem v roce 1892 ze sputa nemocných během pandemie chřipky. Předpokládaná souvislost s chřipkovým onemocněním spolu s nezbytností krve pro kultivaci určily jeho jméno *Haemophilus influenzae*.²

Jedná se o gram-negativní pleomorfní tyčku, která ke kultivaci vyžaduje media obohacená růstovými faktory X (hemin) a V (nikotinamidadenindinukleotid). V roce 1930 byly definovány dvě skupiny *Haemophilus influenzae* – opouzdřené a neopouzdřené.³ U opouzdřených forem se rozlišuje 6 antigenních typů dle pouzderných polysacharidů, označovaných a-f. Neopouzdřené kmeny se rozdělují na polyaglutinabilní a neotypovatelné. Typizace opouzdřených kmenů se provádí pomocí testu bobtnání pouzder se specifickým antisérem. Srovnatelnou typizaci lze provést imunofluorescenčně.⁴ Většina hemofilů přítomných v běžné flóře není opouzdřená. Za převážnou většinu těžkých, život ohrožujících invazivních onemocnění odpovídá antigenní typ b.

Hemofilové infekce se vyskytují nejčastěji v zimě a na jaře. V té době je možno izolovat *Haemophila influenzae* z faryngálních a nosních výtěrů také u řady asymptomatických jedinců. (Neopouzdřené organismy se považují u člověka za součást běžné flóry dýchacího traktu. Virulence kmene je podmíněna tvorbou pouzdra.) Zdrojem infekce je člověk, vstupní branou dýchací cesty. Infekce se šíří kapénkovou cestou a sekrety dýchacích cest. Riziko vzniku invazivní infekce je na věku závislé s maximem u dětí ve věku 5-6 měsíců. Potom postupně klesá do věku 5 let, kdy by už měla být imunita natolik vyvinuta aby zabránila vzniku onemocnění.¹

Klinické formy onemocnění

Haemophilus influenzae vyvolává jednak respirační infekce (faryngitis, nasofaryngitis, akutní laryngotracheobronchitis, pneumonii) a s nimi související záněty středouší, sinusitidy, konjunktivitidy, ale je obáván zejména pro závažná invazivní onemocnění, jako jsou purulentní meningitida a akutní epiglottitida. které způsobuje především opouzdřený typ b. *H. influenzae* může též vyvolat septickou artritidu,

celulitidu, osteomyelitidu, endokarditidu, perikarditidu, popř. zánět močových cest, akutní zánět malé pánve, vulvovaginitidu, byla popsána též intraamniotická infekce. Invazivní infekci může výjimečně vyvolat i neopouzdřený kmen *Haemophilus influenzae*, obvykle při nějaké zvláštní situaci, jako je poranění hlavy, mozková operace, kloubní onemocnění, základní onemocnění nebo zhoršený zdravotní stav – Diabetes mellitus, alkoholismus, malignita nebo nedostatek imunoglobulinů. Meningitidu a sepsi někdy způsobují neopouzdřené kmeny u novorozenců.¹⁷ Níže uvádím stručný popis nejzávažnějších klinických forem hemofilové infekce.

Akutní epiglottitida

Jedná se o akutní zánět epiglotis a okolních struktur, který je téměř výlučně vyvolán *Haemophilem influenzae* typem b. V zimě bývá výskyt častější u malých dětí a to zejména u chlapců. Onemocnění se může vyskytnout i u starších lidí, zvláště pak u imunokomprimovaných.

Pacient bývá obvykle toxický a febrilní, upřednostňuje polohu vsedě. Bývá přítomna dechová tíseň způsobená částečnou obstrukcí, z níž se může náhle vyvinout obstrukce úplná. Nemocný s podezřením na akutní epiglottitidu proto vyžaduje neodkladnou intenzivní péči zahrnující profylaktickou intubaci. Intubace při akutní epiglottitidě je u malých dětí velmi obtížná a, proto by měla být prováděna specialistou. U neinkubovaného pacienta nesmí být prováděno vyšetření stlačením kořene jazyka ani faryngální výtěr pro nebezpečí náhlého uzavěru dýchacích cest.

Případy epiglottitidy v Anglicku se po zavedení očkování proti Hib výrazně snížili. V poslední době se však pozoruje oživení infekcí vyvolaných Hib a k tomu odpovídající nárůst počtu klinických prezentací epiglottitidy u dětí i když čísla jsou stále hluboko pod, oproti těm, před zavedením očkování. V souladu s více různorodou etiologií epiglottitidy u dospělých, Hib vakcinace měla minimální vliv na výskyt infekcí horního dýchacího traktu vyžadujících hospitalizaci u starších 15 let, kde je naopak v posledních 10 letech zvyšující se celkový trend. Zvýšená pozornost při diagnostice této život ohrožující klinické manifestaci je proto nevyhnutná.⁵

Meningitida

Bakteriální meningitida způsobená *Haemophilus influenzae* se stala vzácnou i když ne výjimečnou příhodou po zavedení plošného očkování proti tomuto patogenu, nicméně s reziduálním rizikem, které existuje, musí být počítáno⁶.

Nejčastěji postihuje děti mladší tří let, po šestém roce života je onemocnění velmi vzácné. Pokud se onemocnění vyskytne u starších dětí nebo u dospělých je nutno pomýšlet na imunosupresi. Do zavedení očkování byl v USA a Austrálii *Haemophilus influenzae* typ b nejčastější příčinou bakteriální meningitidy.

Onemocnění většinou mívá plíživý několikadenní až týdenní počátek. Často nasedá na respirační či ušní infekci, kdy dítě, přestože je léčeno antibiotiky, začne být malátné, dráždivé nebo má horečku a poté se vyvíjejí meningeální příznaky. Komplikace a trvalé následky jsou časté.

Pneumonie

Primární hemofilová pneumonie se objevuje většinou u malých dětí. U starších dětí a dospělých se může rozvinout jako komplikace chřipky nebo chronického plicního onemocnění. Klinický průběh se podobá průběhu pneumokokové pneumonie.

Neinvazivní onemocnění

Haemophilus influenzae také vyvolává lokální infekce na bázi nějaké anatomické nebo fyziologické poruchy. Nejčastější jsou infekce dýchacích cest, otitis media, sinusitida a hnisavé exacerbace chronického obstrukčního onemocnění dýchacích cest.

Pro respirační onemocnění vyvolaná *H. influenzae* je příznačný *syndrom dávivého kašle*, kdy nemocný má ataky kašle podobné pertussi. Akutní sinusitida a otitis media většinou nasedají na virovou infekci. Virová infekce umožňuje vznik sekundární bakteriální infekce podmíněnými patogeny normální flóry tím, že znesnadňuje odtok sekretu, snižuje aktivitu řasinek v odstraňování bakterií a potlačují lokální imunitu. Většinou jde o infekci neopouzdrěnými kmeny.¹⁷

Podobnou etiologii, teda kmeny *H. influenzae* bez pouzdra mají infekce spojené s chronickým obstrukčním onemocněním dýchacích cest. Akutní exacerbace přicházejí, podobně jako sinusitida nebo otitis media, po akutní virové infekci. Virová infekce zde

ještě více narušuje již tak defektní mechanismus odstraňování bakterií pomocí hlenu a řasinek a napomáhá kolonizaci dolních cest dýchacích. *H. influenzae* má schopnost vyvolat hnisavou infekci, jež dále prohlubuje poruchu funkce plic a má přímý toxický vliv na řasinky epitelových buněk.¹⁸

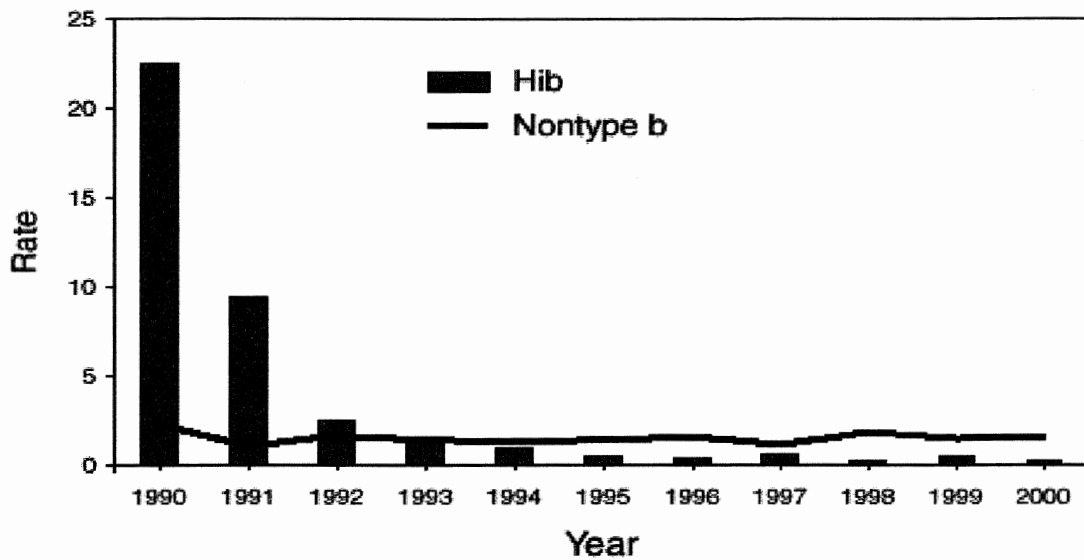
Imunizace:

V současné době je k dispozici konjugovaná polysacharidová vakcína, která se ukázala jako bezpečná a účinná i u kojenců a malých dětí. Je vhodné ji podávat současně s trivakcínou (DTP). Konjugovaná vakcína nahradila polysacharidovou kapsulární vakcínu, jež nebyla schopna vyvolat účinnou protilátkovou odpověď u dětí mladších dvou let. V těch zemích, kde se podařilo docílit všeobecného rozšíření očkování konjugovanou vakcínou, byly prakticky eliminovány systémové infekce vyvolané *Haemophilus influenzae* typem b.¹

Do té doby, než byla k dispozici účinná vakcína, byl *Haemophilus influenzae* typ b v USA nejčastějším původcem bakteriální meningitidy u dětí do pěti let. Od zavedení očkování v r. 1988 do roku 1996 poklesla incidence invazivní hemofilové infekce jako je meningitida nebo sepse u dětí do 5 let o 99%.⁸ Non-b Hi je vzácnou příčinou nemocí u dětí ale v éře vakcinace se stal oproti typu b u plně imunizovaných dětí mnohem běžnější.⁹ (Graf č. 1)

Stejně dramatický pokles výskytu onemocnění v souvislosti se zavedením očkování uvádějí zprávy z ostatních zemí. V České republice se od července roku 2001 provádí celoplošné očkování. V tabulkách č.1,2 a grafech č.2 a č.3 jsou uvedeny výsledky celorepublikového programu surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b, který je od roku 1999 realizován v souladu s metodickým opatřením MZ ČR. Tato databáze aktivní surveillance byla tvořena ze dvou základních databází: EPIDAT a databáze NRL pro hemofilové nákazy.

Graf č. 1 Druhově uspořádaná míra incidence* invazivních onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae b* (Hib) a Nontype b (tj. netyповatelných nebo jiných než sérotyp b) u dětí mladších 5 let kontrolovaných Active Bacterial Core surveillance - United States v letech 1990 – 2000

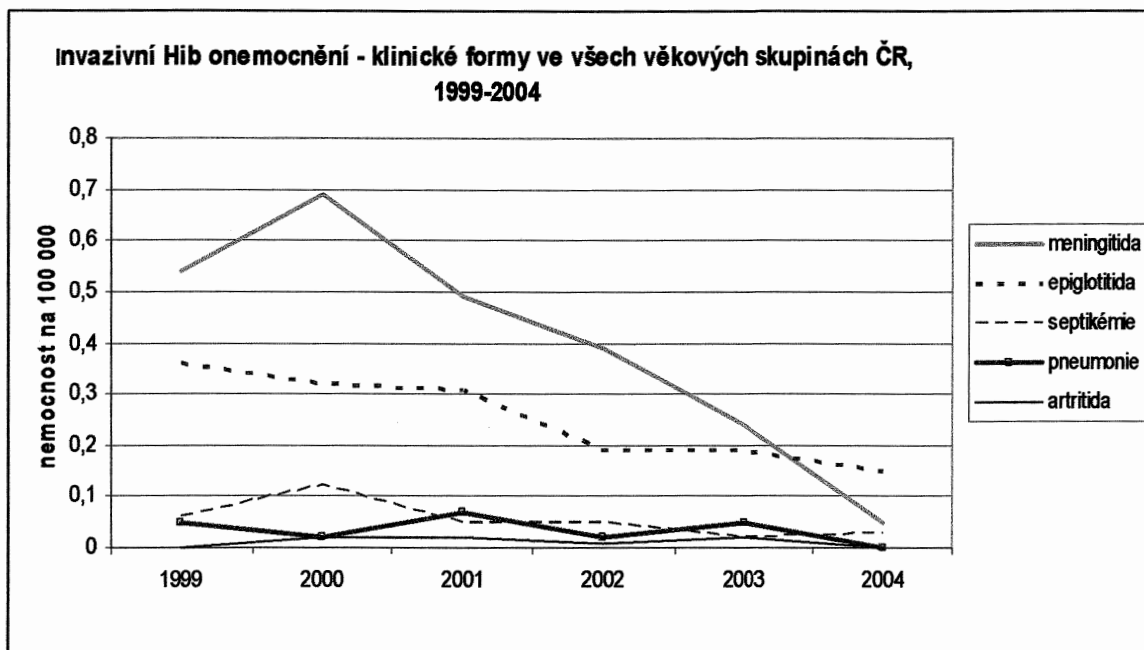


* na 100 000 osob

Tab. č.1 INVAZIVNÍ Hib ONEMOCNĚNÍ ČR 1999-2004 – distribuce klinických forem (absolutní počty)

	Meningitida	Epiglotitida	Septikémie	Pneumonie	Artritida	Celkem
1999	54	36	6	5	0	101
2000	69	32	12	2	2	117
2001	49	31	5	7	2	94
2002	39	19	5	2	1	66
2003	24	19	2	5	2	52
2004	5	15	3	0	0	23
Celkem	240	152	33	21	7	453
%	53	33	7	5	2	100%

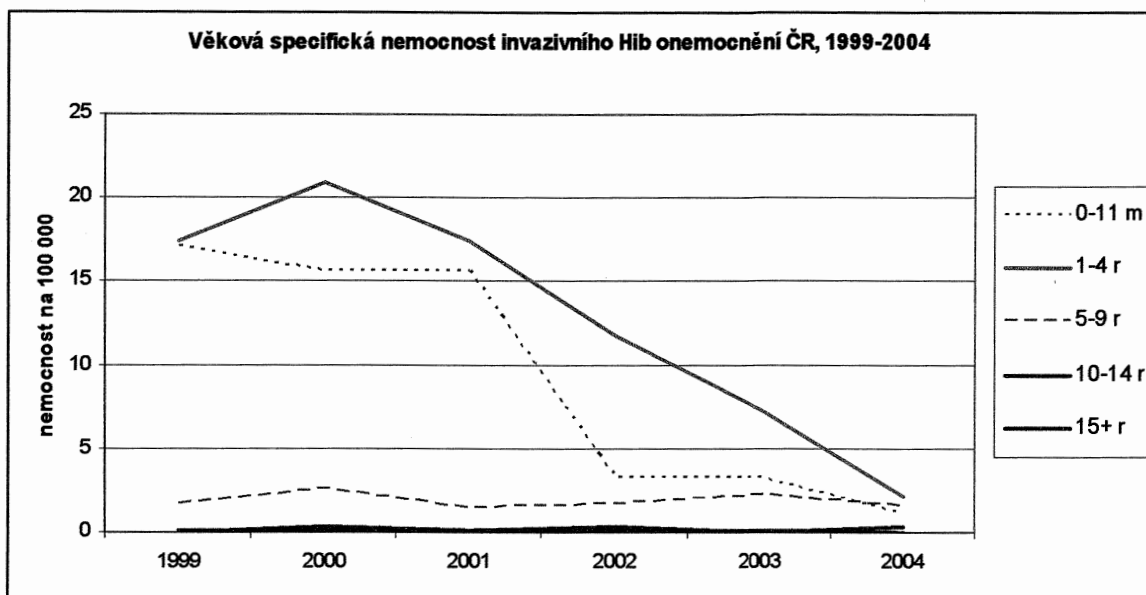
Graf č.2



Tab. č.2 Hib INVAZIVNÍ ONEMOCNĚNÍ, ČR, 1999-2004. Věková distribuce a věkově specifická nemocnost na 100 000 obyvatel

Věková skupina	1999		2000		2001		2002		2003		2004	
	počet	nemocnost	počet	nemocnost	počet	nemocnost	počet	nemocnost	počet	nemocnost	počet	nemocnost
0-11 m	16	17,1	14	15,6	14	15,6	3	3,3	3	3,3	1	1,1
1-4 r	69	17,4	78	20,9	63	17,4	43	11,8	26	7,3	8	2,2
5-9 r	11	1,7	16	2,6	9	1,5	10	1,7	12	2,3	8	1,6
10-14 r	-	-	2	0,3	1	0,1	2	0,3	-	-	2	0,3
15+ r	5	0,1	7	0,1	7	0,1	8	0,1	11	0,1	4	0,05
Celkem	101	1,0	117	1,1	94	0,9	66	0,6	52	0,5	23	0,2

Graf č.3



Vliv zahájené vakcinace je patrný jak na poklesu celkové nemocnosti invazivního onemocnění či Hib meningitidy, tak ve vakcinované věkové skupině do jednoho roku věku a skupině 1-4 roky. Rutinní Hib vakcinace se nejvýrazněji projevila na poklesu Hib meningitidy.¹⁹

LITERÁRNÍ REŠERŠE

V minulých letech byla pozornost soustředěna především na výzkum a vývoj účinné vakcíny proti H. influenzae typu b, a to zejména vzhledem k závažnosti systémových infekcí s možnými trvalými až smrtelnými následky, především u kojenců a malých dětí. Pozdější zprávy jsou věnovány výsledkům klinického zkoušení účinnosti vakcíny, její snášenlivosti a možným nežádoucím účinkům. Též výsledky klinických zkoušek podávání hemofilové vakcíny současně s jinými očkovacími látkami (hepatitis B, DTP) se ukázaly být příznivé a tento způsob podání se v praxi využívá.^{1,7,10}

Přestože se díky očkování postupně daří eliminovat invazivní hemofilová onemocnění u kojenců a malých dětí ve stále větším počtu zemí, H. influenzae jakožto

jeden z nejrozšířenějších lidských patogenů, zůstává dosud středem zájmu z několika důvodů:

V zemích, především rozvojových, kde se zatím očkování z různých, zejména finančních důvodů neprovádí, představují invazivní hemofilové infekce nadále problém. *H. influenzae* má významný podíl na dětské úmrtnosti v těchto zemích a existuje naléhavá potřeba očkování těchto dětí proti všem hemofilovým kmenům. Uvádí se, že účinné očkování by jen v případě úmrtnosti na akutní respirační infekce znamenalo její snížení o 4%¹¹

Objevují se práce prokazující, že mateřské mléko obsahuje antiadhezivní a baktericidní molekuly účinné proti hemofilové invazi a že dlouhodobé výlučné kojení významně snižuje riziko invazivní hemofilové infekce. Tento projektivní účinek poukazuje na význam podpory kojení v zemích, kde je očkování zatím nedostupné.¹²

Hemofilovou infekcí nadále zůstávají ohroženy děti s HIV pozitivitou a dalšími imunodeficitními stavy (např. agamaglobulinémie). Pozornost je zaměřena na zajištění co možná nejúčinnějších preventivních a léčebných postupů. HIV pozitivní děti v zásadě lze očkovat, nutno však počítat s neschopností dlouhodobého udržení protektivního titru protilátek u těchto jedinců. Dalším problémovým okruhem jsou hemofilové infekce dospělých, u nichž se jako původci uvádějí především neotypovatelné kmeny *Haemophilus influenzae*, popřípadě typ f.⁹ V dospělé populaci se onemocnění hemofilové etiologie uplatňují zejména při jiném souběžně probíhajícím onemocnění alterující imunitu. Udává se, že hemofilovou infekcí jsou tak na prvním místě ohroženy HIV pozitivní osoby a nemocní AIDS, dále pacienti s malignitami a chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou.¹³

Co se týče problematiky hemofilové etiologie syndromu dávivého kašle, upozorňuje na ni již práce Burianové a Maixnerové¹⁴ z roku 1973. Poukazuje na to, že *Haemophilus influenzae* se rok od roku více uplatňuje jako etiologické agens ve zmíněném syndromu. Práce dokládá nízkou záchytnost *B. pertussis* u osob se syndromem dávivého kašle díky omezené cirkulaci tohoto původce docílené dobrou proočkovaností populace a obrací pozornost na možné jiné, zejména hemofilové

etiologie tohoto syndromu, přičemž podtrhuje význam včasné laboratorní diagnostiky. Také Gottfarb a Brauner ve své studii z roku 1994¹⁵ (zabývající se především léčbou syndromu dávivého kašle a rolí *M. catarrhalis* v jeho etiologii) uvádí 30% podíl *H. influenzae* na persistentním kašli.

HYPOTÉZA

Po zavedení očkování proti *B. pertussis* se změnil klinický obraz tohoto onemocnění, které mívá nyní lehčí průběh a většinou se projevuje suchým dráždivým kašlem, někdy provokujícím dávení popř. až zvracení, který přetrvává déle než dva týdny. Jelikož zmíněnou symptomatologii mohou vyvolat i jiní původci než je *B. pertussis*, mluvíme nyní o syndromu dávivého kašle.

Vzhledem k tomu, že *Haemophilus influenzae* patří mezi nejběžnější bakteriální vyvolavatele akutních respiračních infekcí, tj. faryngitidy, tracheobronchitidy, bronchitidy, laryngitidy, s klinickým obrazem odpovídajícím syndromu dávivého kašle, lze předpokládat, že hemofilové infekce se významnou měrou podílejí na výskytu tohoto syndromu.

V literatuře se uvádí, že syndrom dávivého kašle mohou vyvolat též viry influenzy, parainfluenzy, adenoviry, *Branhamella* (*Moraxella*) *catarrhalis*, *Neisseria meningitidis* a *Haemophilus influenzae*, v poslední době nelze vyloučit ani *Mykoplasma pneumoniae* a *mykobakteria*.¹⁶ Konkrétní údaje o skutečném zastoupení uvedené etiologie na syndromu dávivého kašle však chybí.

V této práci se proto snažím z dostupných materiálů rozebrat a zhodnotit právě podíl hemofilové etiologie na výskytu syndromu dávivého kašle a jeho praktického významu.

CHARAKTERISTIKA SOUBORU (MATERIÁL A METODIKA)

Respirační nákazy hemofilové etiologie nepodléhají povinnému hlášení a proto informace o jejich výskytu lze získat pouze na pracovišti, kde se systematicky vyšetřují osoby se syndromem dávivého kašle. Takovým pracovištěm je Národní referenční laboratoř pro pertussi a parapertussi, jež poskytla materiály, které se staly podkladem této práce. Jedná se o výsledky bakteriologického vyšetření za období let 1971 – 2004.

U vyšetřovaných osob se prováděl laryngální a faryngální výtěr tamponem na nere zavějším drátu, který je nutno před odběrem ohnout o okraj skumavky do tupého úhlu 100° - 120°. Délka zahnuté části drátu je úměrná stáří a velikosti vyšetřovaného.

Materiál se očkovoal na Bordet-Gengouovu půdu pro záchyt bordetel, která svými vlastnostmi (vysoký obsah krve, pH7,4) poskytuje vhodné prostředí i pro růst hemofilů.

Získaných informací (výsledků bakteriologického vyšetření) jsem využil ke srovnání podílu hemofilové etiologie na syndromu dávivého kašle ve sledovaných letech. U výsledků z let 2001 – 2004 jsem podrobně hodnotil výskyt sledovaného syndromu v závislosti na věku vyšetřovaných jedinců.

Citlivost jednotlivých kmenů *Haemophilus influenzae* na vybraná antibiotika byla měřená diskovou difusní metodou. Tato metoda je méně spolehlivá pro záchyt enzymové rezistence k ampicilinu a chloramfenikolu. Vhodnější jsou postupy biochemické a mikrobiologické prokazující inaktivaci antibiotika. Uvádím zde výsledky vyšetření citlivosti za roky 2003 a 2004.

VÝSLEDKY

V tabulce č. 3 jsou shrnuty výsledky vyšetření osob se syndromem dávivého kašle na pozitivitu vybraných patogenů a jejich procentuální zastoupení v pětiletých obdobích od roku 1971 až do roku 2004. Je nutno podotknout, že etiologie tohoto syndromu se daří prokázat pouze ve 20-30%. Ve sledovaném období se *B. pertussis* podílí na syndromu nejmenší mírou (0,21 – 1,76%). Podobně *B. parapertussis* se od poloviny 80. let vyskytuje kolem 1%, zatímco v 70. letech byl její výskyt desetinásobný. *Haemophilus influenzae* vykazuje v tomto období nárůst. V letech 1971–1980 byl podíl hemofilových infekcí přibližně 5%, v letech 1981–1985 vzrostl na 12%, v následujících

5 letech (1986-1990) se opět zdvojnásobil na téměř 24% a od r.1991 se podíl hemofilových infekcí na syndromu dávivého kašle přibližuje 27%. Tento vývoj dokládá i tabulka č.4, která zahrnuje údaje za období let 2000 – 2004.

Názorně je procentuální zastoupení v jednotlivých obdobích zobrazeno v příložených grafech č.5-11.

Tabulka č. 5 zachycuje podíl hemofilových infekcí na syndromu dávivého kašle dle věku v letech 2001-2004. Z tabulky je patrné, že četnost syndromu (počet vyšetřených) je nejnižší u dětí do 2 let. Od tří let stoupá, přičemž nejvyšší četnost je právě v kategorii 3-5 let. Záchyt hemofilových infekcí je opět nejnižší v kategoriích do 2 let. V ostatních věkových skupinách se zvyšuje a nejvyšší je ve věku od 3 do 14 let.

V tabulce č.6 a grafu č.4 názorně vidíme relativní zastoupení jednotlivých věkových kategorií se syndromem dávivého kašle s pozitivními nálezy *H. influenzae* za roky 2001-2004. Opět je nejvyšší záchyt v kategoriích 3-5 a 10-14 let.

Z výsledků je zřejmé, že nejvyšší výskyt syndromu dávivého kašle s hemofilovou etiologií je ve věkové skupině dětí od 3 do 14 let, průměrně více než 70% všech prokázaných případů.

V tabulce č.7 a č.8 jsou uvedeny výsledky stanovení citlivosti resp. resistance jednotlivých kmenů *Haemophilus influenzae* k antibiotikům izolovaných v letech 2003 a 2004.

Citlivost k chloramfenikolu byla v roce 2003 100%, teda všechny vyšetřované kmeny byli dobře citlivé. V roce 2004 nebyl hodnocen. I když v léčbě meningitidy má stále své uplatnění, je kvůli nežádoucím účinkům na krvetvornou tkáň nahrazován cefalosporiny nebo chinolony. Na ampicilin, k němuž byla ještě v sedmdesátých letech většina kmenů dobře citlivých, je rezistentních v r.2003 37,5% a v r.2004 téměř 22% kmenů. Je to vysvětlováno rostoucí schopností tvořit beta-laktamázu u stále většího počtu kmenů. Amoxicilin/klavulanát dosahuje dobré citlivosti v 68% a 62%, počet rezistentních kmenů je skoro 20% v obou letech. Makrolidy, zastoupené erytromycinem dosahují dobré citlivost pouze v 34% v r.2003 a 26% v r.2004, vysoké procento kmenů (přibližně 56%) je středně a slabě citlivých. Vůči tetracyklinu a kotrimoxazolu je rezistentních více než 80% kmenů. K cefalosporinům III. generace je dobře citlivých 75-85% kmenů, počet rezistentních se nezvyšuje, naopak u cefiximu se procentuálně snížil z 22% na 8,4%. Ciprofloxacin má v roce 2004 dobrou citlivost u více než 95% kmenů.

DISKUSE

Syndrom dávivého kašle je onemocnění horních cest dýchacích, jehož hlavním příznakem je záchvatovitý, suchý, dráždivý kašel, doprovázený dávením, někdy i zvracením. Nejzávažnější průběh je u nejmladších dětí, u nichž může dojít k těžkým spastickým bronchitidám a trvalým následkům.

Na etiologii syndromu dávivého kašle se kromě *B. pertusis* a *B. parapertussis* může podílet široké spektrum agens. Jak prokazují výsledky bakteriologických šetření, největší podíl má *H. influenzae*. Národní referenční laboratoř (NRL) pro pertussi a parapertussi pravidelně vyšetřuje pacienty se syndromem dávivého kašle. Srovnání výsledků kultivačního vyšetření ukazuje, že v průběhu let dochází k výraznému nárůstu záchytu *H. influenzae* u těchto pacientů (v letech 1971 -1975 : 4,2% pozitivních nálezů; 1976-1980: 5,7%; 1981-1985: 12,2%; 1986-1990: 23,4%; 1991-1995: 26,9%; 1996 - 2000: 26,5% a v letech 2001 – 2004 na 27, 5%.

Je sice známo, že *H. influenzae* může vyvolat onemocnění, které simuluje dávivý kašel,¹⁷ avšak taková studie, která by se zabývala záchytem *H. influenzae* u syndromu dávivého kašle nebyla dosud ve světě uskutečněna.

Běžné respirační infekce hemofilové etiologie nepodléhají povinnému hlášení a tudíž jejich skutečná incidence se pouze odhaduje. Také pokud jsou respirační infekce praktickým lékařem diagnostikovány, zůstává ve vysokém procentu případů etiologie neurčena, protože se neprovede mikrobiologické vyšetření a léčba je vedena empiricky.¹⁸

Je však všeobecně znám vysoký výskyt akutních respiračních infekcí a *Haemophilus influenzae* bývá uváděn na jednom z prvních míst mezi bakteriálními původci.²⁰ Jelikož syndrom dávivého kašle se objevuje zejména v souvislosti s infekčním onemocněním dýchacích cest a podle výsledků této práce se *Haemophilus influenzae* v posledních letech významnou měrou podílí na výskytu zmíněného syndromu, je třeba na hemofilovou etiologii v diagnostické rozvaze myslet, a to zejména u dětí předškolního a školního věku.

ZÁVĚR

Při srovnání výsledků bakteriologického vyšetření osob se syndromem dávivého kašle se skutečně prokázal značný podíl hemofilové infekce na tomto syndromu. Z rozboru výsledků je dále zřejmé, že během sledovaných let došlo k poměrně velkému nárůstu a v posledních 4 letech se *H. influenzae* podílí na syndromu dávivého kašle více než jednou čtvrtinou (27%), což vzhledem k poměrně široké škále možných původců jistě není zanedbatelné. Zmíněný syndrom postihuje osoby každého věku, avšak v některých věkových kategoriích, především u dětí od 3 do 15ti let se záchytnost pohybuje nad 30%.

Výsledky citlivosti k vybraným antibiotikům ukazují na značnou různorodost citlivosti jednotlivých hemofilových kmenů, u některých i poměrně vysokou rezistenci. Proto je třeba zdůraznit, že nelze zahajovat léčbu naslepo a na místě je i kultivační ověření původce, včetně stanovení citlivosti k antibiotikům.

Použitá literatura :

1. **Jordan Whitehill, PharmD; Janice Raucci, PharmD; Tracy Sandritter, PharmD**
J Pediatr Health Care 18(4):192-199, 2004. © 2004 Mosby, Inc
2. **Mandell, G.L; Souhlas, R.G; NEJNT, J.E.** Principles and Practice of Infectious Diseases. USA, John Wiley & Sons, Inc, 1979. s.1759
3. **Pittman, M.** Variation and type specificity in the bacterial species Haemophilus influenzae. J-Exp-Med. 1931. č4, s 471-92
4. **Brooks, G.F.; Bute, J.S; Ornston, L.N.** Jawetz, Melnick & adelberg's Medical Mikrobiology. New York, Appleton & Lange 1991, s 237
5. **Mc Vernon, J; Slak, M. P.; Ramsay, M. E** Health Protection Agency Centre for Infections, Colindale, London, UK Clin. Infect. Dis., 2005 Dec 1;41(11):e97-103.
6. **Guillot, M.; Eckart, P.; Amiour, M.** Arch Pediatr. 2001; 8(10):1082-5
7. **Christ, N. R.; Ho-Yen, D. O.; Walker, E.** Diseases of Infection. London, Oxford University Press 1994, s.166-7, 379
8. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children – United States, 1998-2000 MMWR 51(11):234-237, 2002. © 2002 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
9. **Heath, P.T.; Booy, R.; Azzopardi, H.J.** Non-type b Haemophilus influenzae disease: clinical and epidemiological characteristics in th Hib vaccine era. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20(3):300-5 (ISSN: 0891-3668)
10. **West, D.J.; Hesley, T.M.; Jones, L.C.; et al.** Safety and immunogenicity of a bivalent Haemophilus influenzae type b/Hepatitis B vaccine in healthy infants. Pediatr Infect Dis J. 1997, 16(6):593-9

11. **Curtis, N.; Duke, T.; Fuller, D.; Shann, F.** Return of Haemophilus influenzae type b infections. *Lancet*. 2003; 361(9368):1564
12. **Silfverdal, S.A.; Bodin, L.; Hugosson, S.; et al.** Protective effect of breastfeeding on invasive Haemophilus influenzae. *Int J Epidemiol*. 1997, 26(2):443-50
13. **Walker, A.S.; Babiker, A.G.; Gibb, D.M.; Dunn, D.T.** Mother to child transmission of HIV-1 and infant feeding practice. *AIDS*. 2001; 15(10):1327-8
14. **Burianová, B; Maixnerová, M.** Dávivý kašel v ČSR v roce 1973 a problémy v diagnostice. *Čs-Pediat*. 1974, 29(6):325-328.
15. **Gottfarb, P.; Brauner, A.** Children with persistent cough-outcome with treatment and role of Moraxella catarrhalis. *Scand J Infect Dis*. 1994, 26(5):545-51.
16. **Burianová, B.; a kol.** Epidemiologie. 1. vyd. Praha, Avicenum 1981:175-6
17. **Sell, S.H.; Wright, P.F.:** Haemophilus influenzae, Epidemiology, Immunology and Prevention of disease. New York, Elsevier 1982
18. **Greenwood, D.; Slach, R.; Pentherer, J.** Lékařská Mikrobiologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing 1999, 32(5):319-24
19. **Lebedová, V.; Beneš, Č.; Kalmusová, J.; Křížová, P.:** Závažná onemocnění způsobená Haemophilus influenzae b v České republice v roce 2004. Zprávy Centra Epidemiologie a Mikrobiologie. SZÚ, Praha 2005, 14(4): 190-194
20. **Eldika, N.; Sethi, S.:** Role of nontypeable Haemophilus Influenzae in exacerbations and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 12(2):118-24 (ISSN: 1070-5287)

Příloha :

Tab. č 3 Výsledky bakteriologického vyšetření osob se syndromem dávivého kašle v NRL pro pertussi a parapertussi v letech 1971 - 2004

Rok	Počet vyšetření	Pozitivní B. pertussis		Pozitivní B. parapertussis		Pozitivní H. influenzae	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
1971 - 1975	2132	37	1.76	175	8.20	89	4.17
1976 - 1980	949	6	0.63	90	9.48	54	5.69
1981 - 1985	1392	6	0.43	42	3.02	170	12.21
1986 - 1990	1881	4	0.21	15	0.80	438	23.38
1991 - 1995	1540	16	1.03	18	1.17	414	26.88
1996 - 2000	1229	9	0.73	6	0.49	326	26.53
2001 - 2004	568	0	0	3	0.52	156	27.46

Tab. č 4 Výsledky bakteriologického vyšetření osob se syndromem dávivého kašle v NRL pro pertussi a parapertussi v letech 2000 - 2004

Rok	Počet vyšetření	Pozitivní B. pertussis		Pozitivní B. parapertussis		Pozitivní H. influenzae	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
2000	200	0	0	2	1.00	55	27.50
2001	99	0	0	0	0	22	22.22
2002	163	0	0	1	0.61	31	19.02
2003	146	0	0	2	1.37	26	17.80
2004	160	0	0	0	0	77	48.13

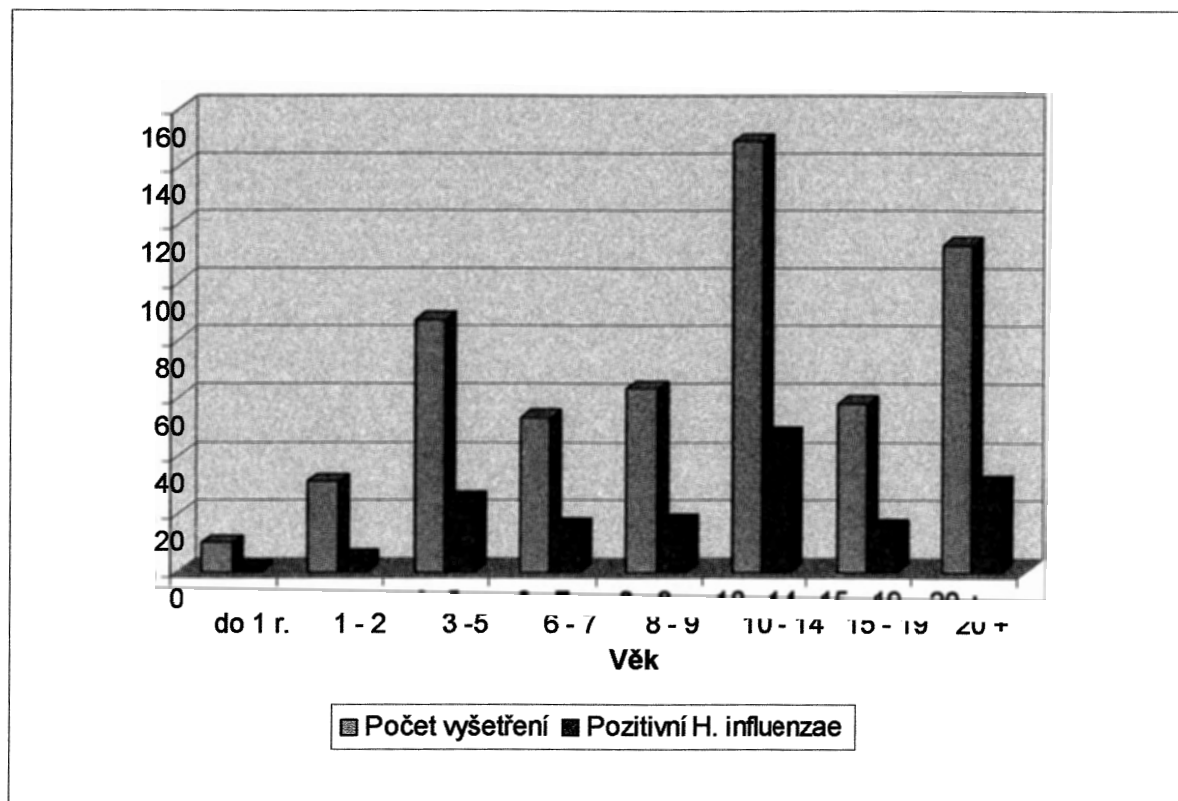
Tab. č. 5 Věková distribuce osob se syndromem dávivého kašle s kultivačně pozitivními nálezy H. influenzae v letech 2001 - 2004

Rok Věk	2001			2002			2003			2004			Celkem		
	Počet vyšetření	Pozitivní H.i. Abs.	%	Počet vyšetření	Pozitivní H.i. Abs.	%	Počet vyšetření	Pozitivní H.i. Abs.	%	Počet vyšetření	Pozitivní H.i. Abs.	%	Počet vyšetření	Pozitivní H.i. Abs.	%
Do 1r.	1	0	0	1	0	0	3	0	0	5	1	20,00	10	1	10,00
1 - 2	6	2	33,33	10	2	20,00	1	0	0	14	1	7,14	31	5	16,13
3 - 5	18	2	11,11	27	6	22,22	21	2	9,52	21	15	71,43	87	25	28,74
6 - 7	10	2	20,00	12	4	33,33	16	2	12,50	15	8	53,33	53	16	30,19
8 - 9	14	3	21,43	21	4	19,05	16	5	31,25	12	5	41,67	63	17	26,98
10 - 14	31	10	32,26	51	13	25,49	27	3	11,11	40	21	52,50	149	47	31,54
15 - 19	6	1	16,67	16	1	6,25	20	3	15,00	16	10	62,50	58	15	25,86
20 +	13	2	15,38	21	1	4,76	42	11	26,19	37	16	43,24	113	30	26,55
Celkem	99	22	22,22	159	31	19,50	146	26	17,81	160	77	48,13	564	156	27,66

Tab. č. 6 Relativní zastoupení věkových skupin u osob se syndromem dávivého kašle s kulturačně pozitivními nálezy H. influenzae

Rok \ Věk	2001		2002		2003		2004		Celkem	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Do 1	0	0	0	0	0	0	1	1,30	1	0,64
1 - 2	2	9,09	2	6,45	0	0	1	1,30	5	3,21
3 - 5	2	9,09	6	19,35	2	7,69	15	19,49	25	16,02
6 - 7	2	9,09	4	12,90	2	7,69	8	10,39	16	10,25
8 - 9	3	13,63	4	12,90	5	19,23	5	6,49	17	10,90
10 - 14	10	45,45	13	41,93	3	11,54	21	27,27	47	30,13
15 - 19	1	4,55	1	3,23	3	11,54	10	12,98	15	9,62
20 +	2	9,09	1	3,23	11	42,31	16	20,78	30	19,23
Celkem	22	100	31	100	26	100	77	100	156	100

Graf č. 4 Relativní zastoupení věkových skupin u osob se syndromem dávivého kašle s kulturačně pozitivními nálezy H. influenzae v letech 2001 - 2004



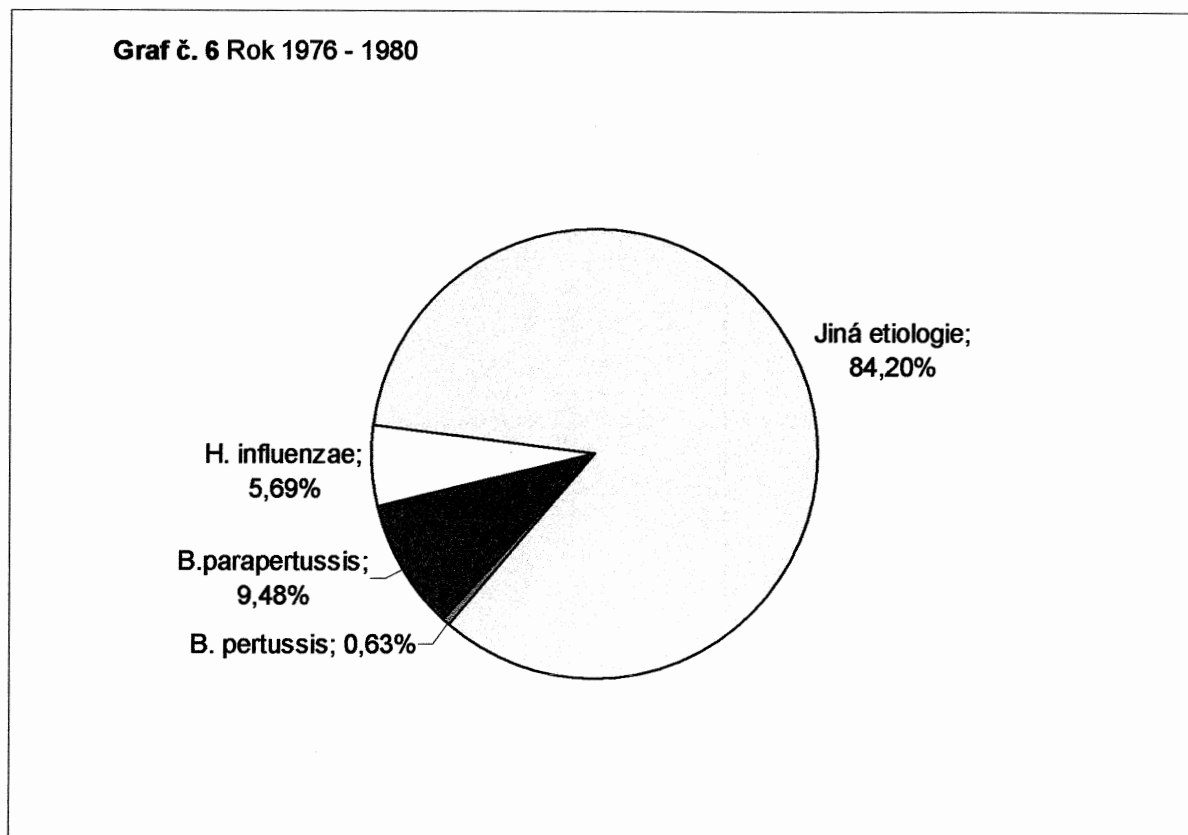
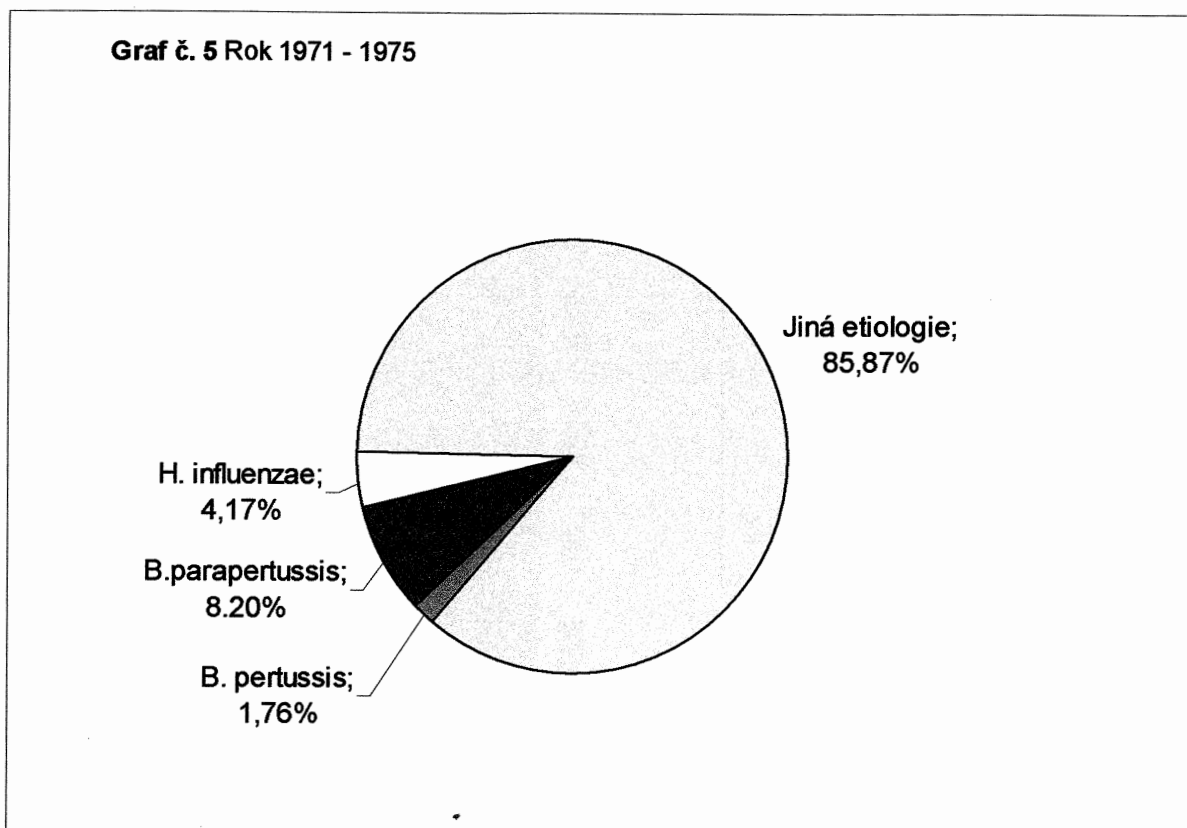
Tab. č.7 Výsledky vyšetření citlivosti kmenů *H. influenzae* na vybraná antibiotika za rok 2003

ATB	Počet vyšetřených kmenů	CITLIVOST					
		dobrá		střední		rezist.	
		abs	%	abs	%	abs	%
Chloramfenikol	32	32	100	0	0	0	0
Ampicilin	32	12	37,5	8	25,0	12	37,5
Amoxicilin/klav.	32	22	68,7	4	12,5	6	18,8
Erytromycin	32	12	37,5	18	56,2	2	6,3
Tetracyklin	32	0	0	5	15,6	27	84,4
Kotrimoxazol	32	6	18,8	5	15,6	21	65,6
Cefixim	32	24	75,0	1	3,1	7	21,9
Cefoxitin	32	14	43,8	13	40,6	5	15,6

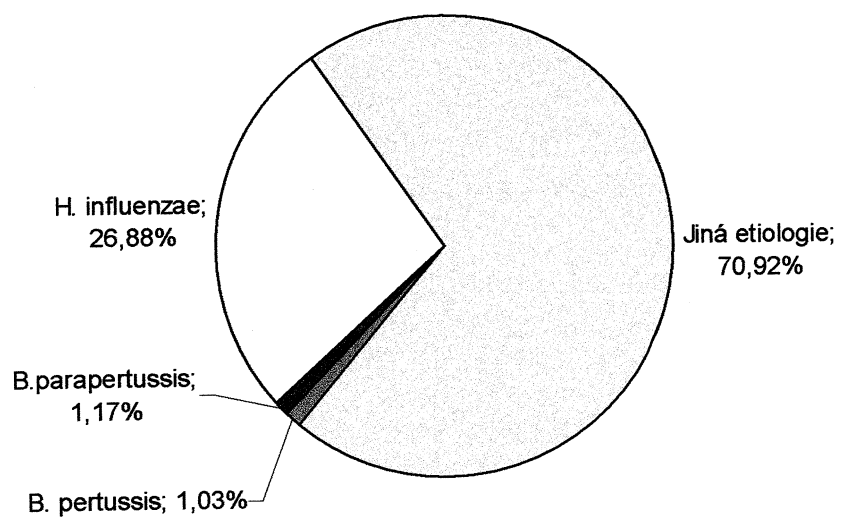
Tab. č.8 Výsledky vyšetření citlivosti kmenů *H. influenzae* na vybraná antibiotika za rok 2004

ATB	Počet vyšetřených kmenů	CITLIVOST					
		dobrá		střední		rezist.	
		abs	%	abs	%	abs	%
Cefotaxim	83	67	80,7	5	6,0	11	13,3
Ampicilin	83	44	53,0	21	25,3	18	21,7
Amoxicilin/klav.	83	52	62,6	15	18,1	16	19,3
Erytromycin	83	22	26,5	46	55,4	15	18,1
Tetracyklin	83	5	6,0	6	7,2	72	86,8
Kotrimoxazol	83	8	9,6	9	10,9	66	79,5
Cefixim	83	72	86,8	4	4,8	7	8,4
Ciprofloxacin	83	79	95,2	1	1,2	3	3,6

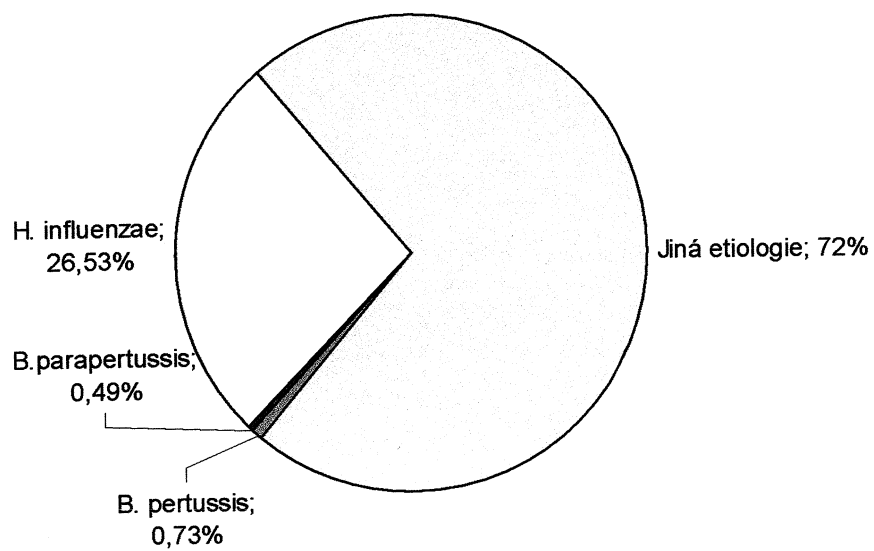
Graf č.5-11. Podíl jednotlivých etiol. agens na syndromu dávivého kašle v letech 1971-2004



Graf č. 9 Rok 1991 - 1995



Graf č. 10 Rok 1996 - 2000



Graf č. 11 Rok 2001 - 2004

