

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Anna Václavková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Infekce *Neisseria meningitidis*

Bakalářská práce

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Anna Václavková**
Osobní číslo: **C22263**
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Téma práce: **Infekce *Neisseria meningitidis***
Téma práce anglicky: ***Neisseria meningitidis* Infection**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte rešerši zaměřenou na druh *Neisseria meningitidis*.
2. Popište klinický průběh onemocnění.
3. Shrňte laboratorní diagnostiku včetně testování citlivosti na antibakteriální léčiva.
4. Vyhodnoťte možnosti prevence a léčby.
5. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se směrnici č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2, Univerzity Pardubice "Pravidla pro odevzdání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací".

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

RNDr. Markéta Vydržalová, Ph.D.
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

V Pardubicích dne 28. února 20

L.S.

prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem Infekce *Neisseria meningitidis* jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 25. 6. 2025

Anna Václavková

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří především vedoucí mé bakalářské práce, RNDr. Markétě Vydržalové, Ph.D., za její ochotu, trpělivost, odborné vedení a udělení cenných rad a připomínek.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá charakterizací *Neisseria meningitidis* a infekcí, kterou způsobuje. Vystihuje klinický popis onemocnění, epidemiologii a prevenci zajišťující komplexní imunitu. Současně přibližuje léčbu infekce a laboratorní diagnostiku zahrnující testování citlivosti na antibakteriální látky.

KLÍČOVÁ SLOVA

Neisseria meningitidis, infekce, meningitida, meningokok

TITLE

Neisseria meningitidis Infection

ANNOTATION

The bachelor's thesis deals with the characterization of *Neisseria meningitidis* and the infection it causes. It provides the clinical description of the disease, its epidemiology and preventive measures that ensure comprehensive immunity. It also discusses treatment options of the infection and laboratory diagnostics including antibacterial susceptibility testing.

KEYWORDS

Neisseria meningitidis, infection, meningitis, meningococcus

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK.....	10
ÚVOD.....	12
1. <i>Neisseria meningitidis</i>	13
1.1. Patogeneze.....	13
1.1. Antigenní struktura a faktory virulence.....	14
2. Meningokokové infekce.....	16
2.1. Klinické projevy.....	16
2.2. Obrana hostitele.....	20
3. Meningitida.....	22
3.1. Purulentní meningitida.....	22
3.2. Serózní meningitida.....	22
4. Epidemiologie.....	23
5. Léčba.....	26
6. Prevence.....	28
6.1. Profylaxe.....	31
7. Laboratorní diagnostika.....	32
7.1. Vyšetřovaný materiál.....	32
7.2. Mikroskopování.....	33
7.3. Kultivace.....	33
7.4. Biochemické testy.....	34
7.5. Sérologické testy.....	35
7.6. Molekulární metody.....	35
7.6.1. PCR.....	35
7.7. Hmotnostní spektrometrie.....	36
7.8. Testování citlivosti na antibakteriální léčiva.....	37
ZÁVĚR.....	39
POUŽITÁ LITERATURA.....	40

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Petechie a drobné sufuze	17
Obrázek 2: Petechie a drobné sufuze	18
Obrázek 3: Projevy meningokokové sepse: pokročilé projevy poruchy cévního zásobení dolních končetin, nekrotické změny tkáně	18
Obrázek 4: Projevy meningokokové sepse: pokročilé projevy poruchy cévního zásobení dolních končetin, nekrotické změny tkáně.....	19
Obrázek 5: Gramovo barvení vzorku mozkomíšního moku s viditelnými bakteriemi <i>Neisseria meningitidis</i> obklopené polymorfnukleárními leukocyty-zvětšení 1000x.....	33
Obrázek 6: Kolonie <i>Neisseria meningitidis</i> na krevním agaru, inkubační podmínky: 18-24 hodin, 35-37°C, zvýšená tenze 5 % CO ₂	34
Graf 1: Invazivní meningokokové onemocnění-nemocnost, Česká republika, 1943-2024, surveillance data	24
Graf 2: Séroskupiny <i>Neisseria meningitidis</i> u invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993-2024, surveillance data	25
Tabulka 1: Očkování vakcínou <i>Neisseria meningitidis</i> B	31

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CNS	Centrální nervová soustava
CSF	Mozkomíšní mok (Cerebrospinalfluid)
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jan Evangelisty Purkyně
DIC	Diseminovaná Intravaskulární Koagulopatie
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EUCAST	Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti
fHbp	Faktor H vazebný protein (Faktor H binding protein)
hfH	Lidský faktor H (Human factor H)
IgG	Imunoglobulin G
IgM	Imunoglobulin M
IL-1	Interleukin 1
IL-10	Interleukin 10
IL-6	Interleukin 6
LOS	Lipooligosacharid
MALDI-TOF MS	Hmotnostní spektrometrie s laserovou desorpcí/ ionizace za pomoci matrice (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry)
MIC	Minimální inhibiční koncentrace (Minimum Inhibitory Concentration)
MLST	Multilokusová sekvenční typizace (Multilocus Sequence Typing)

N.	<i>Neisseria</i>
NRL	Národní referenční laboratoř
PCR	Polymerázová řetězová reakce (Polymerase Chain Reaction)
PorA a PorB	Porin A Porin B
rt-PCR	Polymerázová řetězová reakce v reálném čase (real-time Polymerase Chain Reaction)
TM agar	Thayer-Martinův agar
TNF- α	Tumor nekrotizující faktor alfa
WGS	Sekvenování celého genomu (Whole Genome Sequencing)

ÚVOD

Bakterie *Neisseria meningitidis* je původce závažných zánětů nervové soustavy. Infekci, kterou způsobuje, je život ohrožující stav. Projevuje se zejména bakteriální meningitidou, sepsí či kombinací obojího. Přesto se běžně v populaci nachází jako součást mikroflóry horních cest dýchacích. Způsobuje tak i bezpříznaková nosičství. Závažnost infekce *N. meningitidis* spočívá ve vysoké smrtelnosti. K onemocnění dochází z plného zdraví a může se rozvinout až k život ohrožující formě onemocnění. Může nastat rozvoj septického šoku a k úmrtí může dojít do 24 hodin od prvních příznaků. Nejohroženější skupinou jsou novorozenci, kde bývá zdrojem nákazy kapénková infekce z respiračního traktu obvykle od bezpříznakového nosiče. Za příčinu onemocnění u novorozenců je považován nedostatek vlastních protilátek novorozence. V současné době však existuje efektivní očkování proti hlavním séroskupinám *N. meningitidis* (A, B, C, Y a W135) způsobující vážné infekce u lidí. Součástí práce je rovněž zaměření se na laboratorní diagnostiku bakterie a testování citlivosti antibakteriálních léčiv.

1. *Neisseria meningitidis*

Neisseria (N.) meningitidis je gramnegativní aerobní, případně mikroaerofilní diplokok. Patří do čeledi *Neisseriaceae*. Jméno nese po svém objeviteli Albertu Neisserovi, německém lékaři, který identifikoval nemoc způsobenou *N. gonorrhoeae* v roce 1879. Do rodu *Neisseria* řadíme nejen *N. meningitidis*, ale i již právě zmiňovaný druh *N. gonorrhoeae* a skupinu neisserií, které běžně osídlují nosohltan a jsou patogenní jen výjimečně. Neisserie lze také klasifikovat a rozřadit podle jejich struktury a biologických i biochemických vlastností [1]. Bakterie *N. meningitidis* má dvě fosfolipidové membrány, mezi nimiž je peptidoglykanová buněčná stěna. Nejdůležitější součástí meningokoka jsou polysacharidové kapsulární antigeny. Na jejich základě pak dokážeme rozdělit meningokoka do sérologických skupin. Séroskupiny jsou označovány velkými písmeny. Celkově jich je 13: A, B, C, D, E, H, I, K, L, W, X, Y, Z. Avšak pouze 6 z nich může způsobit život ohrožující onemocnění [2]. Nejdůležitějšími séroskupinami jsou A, B, C, Y a W135, které jsou spojovány s onemocněním u lidí. Kmeny H, I, J, K a L jsou opouzdřené, ale onemocnění nezpůsobují. Další dělení je možné na základě variabilních proteinů vnější buněčné membrány [3].

1.1. Patogeneze

Mnoho faktorů na straně mikroorganismu ovlivňuje patogenезi. Meningokok se do těla dostane sliznicí nosohltanu [1]. Výskyt meningokoka na sliznici nosohltanu je zcela běžný [3]. Pokud bakterie v průběhu několika dnů překoná slizniční bariéru, může nastat rozvoj invazivního onemocnění. Sliznice nosohltanu je potažena ochrannou hlenovou vrstvou. Opouzdřený meningokok by sliznici neměl překonat. Některé kmeny meningokoka jsou však geneticky predisponovány a mají schopnost překonávat slizniční bariéru a množit se v cévním řečišti. Tyto kmeny jsou v menšině. Polysacharidové pouzdro meningokoka je hydrofilní, aby bariéru sliznice překonal, musí přestat tvořit pouzdro. Po proniknutí do cévního řečiště však musí opět polysacharidové pouzdro vytvořit, jelikož jej chrání před fagocytózou a lýzou zprostředkovanou komplementem [2].

Cesta do mozkomíšního moku vede přes krevní řečiště. Bakterie pronikne do subarachnoidálního prostoru po perineurálních pochvách čichového nervu nebo spíše po sliznici nosohltanu přímo do krevního oběhu [1]. Bakterie se v subarachnoidálním prostoru množí a svými produkty aktivuje cévní endotel, makrofágy, astrocyty,

mikroglie a další imunokompetentní buňky. Tyto buňky začnou produkovat protizánětlivé cytokiny konkrétně tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) a interleukin-10 (IL-10). Zánět v subarachnoidálním prostoru vede k vymýcení infekce, což ale vede k nevyhnutelnému paralelnímu efektu poškození nervové tkáně. Zánětlivá reakce vede ke zvýšení propustnosti hematoencefalické bariéry, poruše cirkulace mozkomíšního moku, edému mozku, zvýšení nitrolebního tlaku a ztrátě autoregulace mozkové perfuse. Během intrakraniální hypertenze se sníží průtok krve mozkovými cévami a tím nastává ischemie mozku. Pokud by došlo k takovému stavu a také k zástavě krevního průtoku, může nastat mozková smrt [4].

1.1. Antigenní struktura a faktory virulence

Polysacharidové kapsulární pouzdro

Polysacharidové kapsulární pouzdro lze považovat za hlavní faktor virulence. Jeho exprese podléhá genetické regulaci a pouzdro zároveň maskuje funkci některých adhezínů. Zatímco pouzdro je nezbytné pro přežití bakterií v krevním oběhu, jeho přítomnost může omezovat adhezi a invazi do tkání hostitele. In vitro studie s modelem hematolikorové bariéry prokázaly oslabenou invazivitu u opouzdrěných kmenů. U kmenů skupiny B a C vede ztráta pouzdra ke zvýšenému prostupu bakterií do mozkových endoteliálních buněk. Současně dochází ke snížení exprese pilů [5].

IgA proteasa

Významným faktorem virulence je IgA proteáza. Bakterie *N. meningitidis* produkuje proteázu IgA1 [1]. Při meningokokové infekci se tvoří protilátky proti proteáze IgA1. Hlavní funkcí je štěpení IgA1 a tím usnadnit kolonizaci sliznice a následný průnik bakterie do vnitřního prostředí hostitele. Neutralizace tohoto enzymu by mohla v rané fázi infekce zabránit adhezi patogenu na sliznici a tím i progresi onemocnění [6].

Poriny

U *N. meningitidis* se vyskytují dva poriny (PorA, PorB), ale pouze Por A je specifický jen pro meningokoka. Poriny PorA a PorB jsou proteiny vnější membrány. Pomocí vkládání PorB do membrány cílových buněk a fagolysosomů vyvolávají apoptózu a tím usnadňují infekci a invazi hostitele [1].

Lipooligosacharid

Lipooligosacharid (LOS) se podílí na adhezi a stabilitě vnější membrány *N. meningitidis*. Významnou lipidickou částí LOS je endotoxin (lipid A), který hraje zásadní roli v aktivaci imunitního systému hostitele a může vyvolat těžkou systémovou reakci, včetně meningokokové sepse [1]. Endotoxin způsobuje aktivaci mediátorů zánětu jako jsou např. cytokiny. Nadměrná produkce cytokinů, v rámci této reakce, může vést až k poškození orgánů a selhání jejich funkcí. Současně je také aktivována koagulační kaskáda, jejíž deregulace může vyústit v rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie [7]. Jednou z jeho dalších klíčových funkcí je ochrana bakterií před lýzou zprostředkovanou komplementovým systémem. LOS na povrchu *N. meningitidis* je rozpoznáván komplexem složeným ze tří složek: CD14, TLR 4 a myeloidního diferenciačního proteinu 2 (MD2). Po navázání lipid A (aktivní složky LOS) na CD14 dochází k předání tohoto signálu do MD2 a následně k aktivaci TLR4. Aktivace tohoto komplexu vede ke spuštění transmembránového signálu, který je přenášen intracelulárními drahami až k aktivaci jaderného faktoru NF- κ B a dalších transkripčních faktorů. To následně vede k produkci prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) [8].

Faktor H

Faktor H vazebný protein (fHbp) je povrchový lipoprotein a klíčový faktor virulence. Umožňuje bakteriím přežít v lidské krvi. Jeho hlavní funkcí je vazba na lidský faktor H (hfH), hlavní negativní regulátor alternativní komplementové dráhy. Tím bakterie zabrání aktivaci komplementu na svém povrchu a úspěšně uniká imunitnímu systému hostitele. Kromě úniku před imunitním systémem má fHbp vakcinační potenciál, je hlavní složkou dvou schválených vakcín proti séro skupině B (Bexero a Trumenba). Protilátky proti fHbp vykazují baktericidní aktivitu a to tím, že zprostředkovávají klasickou cestu komplementu, nebo blokuji vazbu hfH, čímž zvyšují náchylnost bakterií k lýze [9].

Fimbrie a membránové proteiny

Pro adhezi a proniknutí bakterie do buňky jsou významné fimbrie (pili) a tzv. proteiny spjaté s opacitou (Opa a Opc) [1]. Pili podporují adhezi na sliznici a invazi nosohltanu. Díky své struktuře umožňují uniknout imunitnímu systému hostitele [10]. Jedním z příkladů pilů jsou pili typu IV, které se také podílí na mnoha fázích infekčních

procesů jako je agregace bakterií, pohyblivost, migrace a transformace. Klíčovou složkou je pilin PilE, který tvoří vláknitou strukturu procházející z vnitřní do vnější membrány a je vytlačován kanálem tvořeným proteinem PilQ. Proteiny PilE a Pil IV se podílejí na adhezi k buňkám hostitele aktivací β 2-adrenergního receptoru (β 2-AR), čímž spouštějí endotelovou signalizaci, která umožňuje průnik bakterií před endotelovou bariérou [11]. Proteiny Opa a Opc usnadňují adhezenci bakterie k epiteliálním buňkám. Proteiny Opa fungují při adhezenci na sliznice a invazi endoteliálních buněk. Vážou na CEACAM receptory (carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule). Jedná se také o cíl baktericidních protilátek [5]. Protein Opc usnadňuje buněčnou invazi prostřednictvím vazby na heparan sulfátové proteoglykany na povrchu epiteliálních buněk. Zároveň vytváří komplexy se sérovým vitronektinem, fibronektinem a intergrinovými receptory, čímž podporuje invazi do endoteliálních buněk. Vazba mezi Opc a vitronektinem navíc blokuje aktivaci komplementového systému a brání bakteriální lýze zprostředkované komplementem [12].

Proteiny vázající železo jsou integrální membránové proteiny. Pomáhají při získávání železa z lidského transferinu, laktoferinu a hemoglobinu/haptoglobinu. Spolupráce dvou transferin vázících proteinů (transferin binding proteins-TbpA a TbpB) je založena na systému vázících transferin s železem. Jako iniciální vazebné místo pro transferin satureovaný železem slouží TbpB. Uvolnění železa a zachycení meningokokem pak zajistí TbpA, ke kterému se přiblíží transferin [1].

2. Meningokokové infekce

Meningokokové infekce a invazivní meningokokové onemocnění je závažný stav způsobený bakterií *N. meningitidis* známou jako meningokok. Jedná se o invazivní onemocnění, jelikož bakterie jsou masivně přenášeny krví do různých orgánů v těle, kde působí rozsáhlá a vážná poškození [13]. Infekce tímto druhem bakterie, může vést k život ohrožujícímu stavu, jako je meningitida (zánět mozkových blan) nebo sepse (otrava krev). Průběh onemocnění je poměrně rychlý a dramatický, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc [2].

2.1. Klinické projevy

Nákaza začíná obvykle náhle, a to z plného zdraví. Ve většině případů, předchází onemocnění nějaká stresová situace. Onemocnění se obvykle projevuje jako bakteriální

meningitida v 15 % případů, jako sepse v 25 % případů nebo případná kombinace obojího v 60 % případů. Nejčastěji se setkáme se smíšenou formou onemocnění, tedy se sepsí a meningitidou. Pacienti pak mohou mít různé variace klinických příznaků, jelikož v průběhu infekce může dojít k jejich vývoji. Inkubační doba infekce je obvykle 2-7 dní, výjimečně až 10 dní. Meningokoková sepse má jiný a méně specifický klinický obraz. V případě bakteriémie se bakterie v krvi nachází ve velmi malém množství. Může tak dojít k samovolnému uzdravení i bez antibiotik [17].

Příznaky infekce *N. meningitidis* mohou být z počátku mírnější. Pacient má první dva dny příznaky zánětu hltanu a pocit únavy. Typické klinické příznaky jsou horečka, bolest hlavy, nevolnost, světloplachost a stavy zmatenosti. Nejtypičtějším příznakem meningitid jsou petechie (podkožní krvácení) na končetinách [14]. Příznak petechií je nejvíce charakteristický pro meningokokovou infekci (Obrázek 1, Obrázek 2). Z počátku jsou malé a předchází jim makuly, papuly anebo kopřivka [15]. Vznik krvácivosti, a to nejen do kůže ale i sliznic a dutin orgánů, způsobuje endotoxin, který aktivuje zánětlivé kaskády, a tím přispívá k rozvoji systémové odpovědi. Aktivuje také vnitřní a vnější cesty koagulační kaskády, aktivuje faktor XII (Hagemanův) a nepřímo tkáňový faktor [2]. Petechie se časem objeví téměř u všech pacientů s infekcí. Objevují se z pravidla do 24 hodin od začátku nemoci. Petechie definujeme jako červené až fialové skvrny v průměru maximálně 2 mm. Objevují se kdekoliv na těle, nejčastěji na končetinách. Skvrny by neměly po zatlačení vyblednout, proto k jejich rozlišení od jiných dermatologických projevů provádíme tzv. sklíčkovou metodu [16].



Obrázek 1: Petechie a drobné sufuze (Převzato z Rožnovský 2015)



Obrázek 2: Petechie a drobné sufuze (Převzato z Rožnovský 2015)

Přítomnost neblednoucí hemoragické vyrážky může být známkou koagulopatie [17]. Pokud jsou léze větší jak 2 mm jedná se už o purpuru. Purpura je charakterizována jako trombóza cév doprovázená hemoragickou nekrózou kůže (Obrázek 3, *Obrázek 4*), často spojená s tvorbou vezikul. Nekrotické procesy mohou zasáhnout podkožní svaly, dokonce i kosti. Tyto projevy jsou významným klinickým ukazatelem krvácivých komplikací, které mohou být sekundárně způsobeny trombocytopenií a DIC [18].



Obrázek 3: Projevy meningokokové sepse: pokročilé projevy poruchy cévního zásobení dolních končetin, nekrotické změny tkáně (Převzato z Roháčová 2024)



Obrázek 4: Projevy meningokokové sepse: pokročilé projevy poruchy cévního zásobení dolních končetin, nekrotické změny tkáně (Převzato z Roháčová 2024)

V dalším průběhu se pak vyskytuje tachykardie, tachypnoe, hypotenze a krvácení v podobě sufuzí a celkový neklid [13]. Jedním z důležitých příznaků je také náhle vzniklá zimnice, která trvá až několik minut. Výrazné jsou také bolesti svalů, které se nacházejí na různých místech, z tohoto důvodu může dojít i k chybné diagnostice onemocnění. Příznakem infekce CNS je pak nevolnost, zvracení a silné bolesti hlavy. V horších případech onemocnění dochází k rozvoji DIC, krvácení a šokovému stavu, který vede až k multiorgánovému selhání. Zhoršení nastává velmi rychle a stupňuje se až do inverzibilního stavu [14]. Šok vzniká v důsledku nedostatečné perfuse životně důležitých orgánů, jako je mozek a srdce. Tyto orgány jsou mnohdy udržovány na úrovni jejich přežití, často až na úkor perfuse méně životně důležitých orgánů jako je například kůže, ledviny a střevo. V časně fázi šoku dochází ke zvýšené vazokonstrikci, která snižuje průtok krve k periferním částem těla, zejména kůži, ledvinám a střevům. Klinicky se to projevuje chladem končetin, prodlouženou kapilární náplní a oligurií. Děti mohou udržovat normální tlak až do pokročilejších stadií šoku, což může vést k pozdnímu rozpoznání závažnosti stavu. V těžkých případech může docházet k ložiskovým ischemiím kůže nebo dokonce k ischemii celých končetin, stejně jako k rozvoji akutního selhání ledvin. Funkce mozku však zůstává relativně zachována až do pozdních stadií onemocnění i přes šok. Snížení úrovně vedení obvykle svědčí o poruše mozkové cévní autoregulace a významném snížení mozkové perfuse. To je známkou kritického pokroku infekce [17].

Septický šok může být příčinou i důsledkem zhoršení funkce myokardu. Metabolické poruchy jako je hypoxie, acidóza, hypokalémie, hypokalcemie, hypofosfatemie, hypomagnezémie a hypoglykemie negativně ovlivňují kontraktilitu myokardu. Bakteriální produkty a zánětlivé cytokiny (zejména IL-6) přispívají také k přímému potlačení srdeční kontraktility. Při meningokokové sepsi je IL-6 identifikován jako specifický faktor tlumící myokard. Zlepšení kontraktility myokardu je možné dosáhnout objemovou resuscitací a korekcí metabolických poruch. Většina pacientů má mírně zvýšený nitrolební tlak. Zvýšený nitrolební tlak je poměrně vzácný, ale u některých dětí může být převažujícím klinickým projevem. Mezi příznaky zvýšeného nitrolebního tlaku patří klesající úroveň vědomí, fokální neurologické příznaky a edém papil [17].

Progresivní meningokoková sepse může vyvolat i Waterhouseův-Friderichsenův syndrom. Waterhouseův-Friderichsenův syndrom je akutní selhání nadledvin v důsledku hemoragické nekrózy nadledvin. Typickými příznaky jsou makulopapulózní kožní vyrážky, petechie, ekchymózy, cyanózy končetin a šok s těžkou sepsí způsobený koagulopatií. Tento syndrom není jen výhradně způsobený bakterií *N. meningitidis*, ale může ho vyvolat například *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* a *Haemophilus influenzae*. Waterhouseův-Friderichsenův syndrom je považován za katastrofický případ, jehož diagnóza je v klinickém průběhu obtížná, a to kvůli přítomnosti hypotenze a rychlému přechodu do šokového stavu. Hemoragie nadledvin je často potvrzena až po smrti při pitvě [18].

Jelikož má infekce vyvolaná *N. meningitidis* na počátku nespecifické symptomy, může být pozdě diagnostikována. K úmrtí dochází přibližně u 10-20 % pacientů. Trvalé následky se pak vyskytují až u 20 % přeživších pacientů. Mezi trvalé následky můžeme zařadit amputaci prstů či končetin, hluchotu, mentální retardaci [19].

2.2. Obrana hostitele

Jedním z nejdůležitějších faktorů v prevenci proti meningokokovým infekcím je přítomnost sérových baktericidních protilátek IgG a IgM. Tyto protilátky jsou směřovány proti kapsulárním i nekapsulárním povrchovým antigenům. Produkce protilátek je spuštěna v reakci na kolonizaci *N. meningitidis* [20].

System komplementu hraje významnou roli ve vrozené imunitní obraně proti meningokokům. Lidé trpící terminálním imunodeficitem komplementu jsou náchylnější k invazivním meningokokovým onemocněním. Existují tři hlavní cesty komplementu. První je klasická cesta (CP), která je zprostředkována vazbou komplementu C1 na komplex antigen-protilátka. Další je cesta lektinová, která rozpoznává specifické mikrobiální vzorce složené ze sacharidů a souvisejících molekul. Poslední je alternativní cesta (AP), kterou zprostředkovává vazba na C3 [11]. Během infekce dochází k rozpoznání cizorodých antigenů, které jsou specifické pro jednotlivé aktivační dráhy komplementového systému. To vede k jeho aktivaci a k následnému spuštění zánětlivé odpovědi, která zahrnuje opsonizaci, fagocytózu a odstranění patogenu. Tím je podpořen nástup adaptivní imunity. Patogeny citlivé na působení komplementu jsou rychle označeny fragmentem C3b, který je generován díky neustálé aktivaci alternativní cesty komplementu. Tento proces je zesílen tzv. amplifikační smyčkou, jejímž výsledkem je kovalentní vazba C3b na povrch bakterie [21]. Všechny tři cesty komplementu zahrnují štěpení C3. Jedná se o ústřední složku komplementové kaskády, která následně indukuje tvorbu komplexu membránového útoku (MAC) a vytvořením póru v membráně cílové buňky vyvolá buněčnou smrt [11].

Komplementový systém ovlivňuje B-lymfocyty i T-lymfocyty. V rámci buněčné odpovědi jsou antigen-protilátkové komplexy opsonizované složkou C3 a předkládány v germinálních centrech, kde podporují vznik paměťových B-buněk. Složka C4, která patří mezi časné komponenty kaskády, hraje klíčovou roli v regulaci B-buněčné autoreaktivity. Její nedostatek je spojován s poruchou antigenní prezentace nezbytné pro udržení periferní tolerance a s nedostatečným odstraňováním apoptotických buněk. To může vést k narušení imunitní rovnováhy. V souvislosti s T-lymfocyty se ukazuje, že anafylatoxiny C3a a C5a se váží na receptory exprimované na T-lymfocytech, čímž podporují jejich aktivaci. Komplement tak zasahuje do indukční i efektorové fáze adaptivní imunity [21].

Některé složky komplementového systému, jako jsou C1q, C3b a anafylatoxiny, hrají zásadní roli v propojení vrozené a adaptivní imunity. Zejména antigeny opsonizované C1q vedou ke zvýšení produkce cytokinů IL-12 a TNF-alfa dendritickými buňkami. Podporují tak diferenciaci T_h lymfocytů směrem k T_h1 fenotypu. Současně fagocytóza těchto opsonizovaných antigenů makrofágy stimuluje tvorbu interleukinu

IL-27, který tlumí polarizaci Th1 a Th17 odpovědi. Tento mechanismus přispívá k omezení zánětu, zejména průběhu apoptózy [21].

3. Meningitida

Meningitida je definována jako infekce, otok a tzv. zánět sliznice kolem mozku, též znám jako zánět mozkomíšních blan. Jedná se o závažné onemocnění mozkomíšních plen, kdy je nutná včasná léčba. Onemocnění postihuje nervovou soustavu. Meningitidy jsou nejčastěji způsobené bakteriemi a viry, proto je můžeme rozdělit na purulentní (hnisavé) a serózní (nehnisavé). Meningitidy způsobené viry se vyskytují mnohem častěji. Jejich symptomy jsou zpravidla mírnější a nebývají často smrtelné. Bakteriální meningitidy jsou závažnější, proto vyžadují neodkladnou lékařskou pomoc [22].

3.1. Purulentní meningitida

Purulentní meningitidy též hnisavé a bakteriální jsou akutní zánětlivá onemocnění nervového systému. Infekce je spojována s vysokou smrtností, a to především u nečasné léčby. Nejčastěji jsou způsobené bakteriemi *N. meningitidis* (meningokoková meningitida), *Haemophilus influenzae* (hemofilová meningitida) a *Streptococcus pneumoniae* (pneumokoková meningitida) [23]. Výjimkou jsou novorozenci, u kterých je ve většině případů infekce nejčastěji způsobená *Streptococcus agalactiae* a *Escherichia coli*, kdy k přenosu dochází z matky na dítě během porodu [24].

Rozlišujeme primární a sekundární purulentní meningitidy. Primární meningitidu nejčastěji způsobují meningokokové bakterie. Po pomnožení na sliznici nazofaryngu bakterie proniknou do krve, postupně jsou zaneseny do meningeálních a choroidálních cév a přestoupí přes hematolikvorovou bariéru do subarachnoidálního prostoru. Během sekundární meningitidy je v organismu přítomno bakteriální zánětlivé ložisko v lebce, v páteři nebo v jiném orgánu. Odtud proniknou bakterie do likvorového prostoru buď přímo nebo hematogenně. Mezi sekundární meningitidy patří i meningitidy vzniklé po porušení bariéry při úrazech a invazivních výkonech [4].

3.2. Serózní meningitida

Serózní meningitidy, též aseptické a nezápětlivé, nejsou způsobené bakteriální infekcí a nevedou k hnisavým reakcím v mozkomíšním moku. Jejich původ tak může být

virový, mykotický, ale mohou vznikat i v důsledku autoimunitních onemocnění, toxických nebo neplastických procesů. Serózní meningitidy mají mírnější průběh s pozvolnějším nástupem prvních příznaků. Většina lidí, která prodělala virovou meningitidu, se uzdraví, ale v některých případech mohou mít dlouhodobé následky [25].

Serózní meningitidy můžeme rozdělit podle místa, kde k nim dochází na encefalitidy, meningitidy a myelitidy. Většina serózních meningitid je virového původu, vyskytují se ale i bakteriální. Nejčastějšími původci tohoto onemocnění jsou herpetické viry, virus klíšťové encefalitidy a další neobvyklé viry a bakterie. Mezi klinické příznaky spojené s touto nemocí patří silné bolesti hlavy, únava, mírně zvýšená teplota nebo horečka, nevolnost, zvracení a ztuhlost šíje [25].

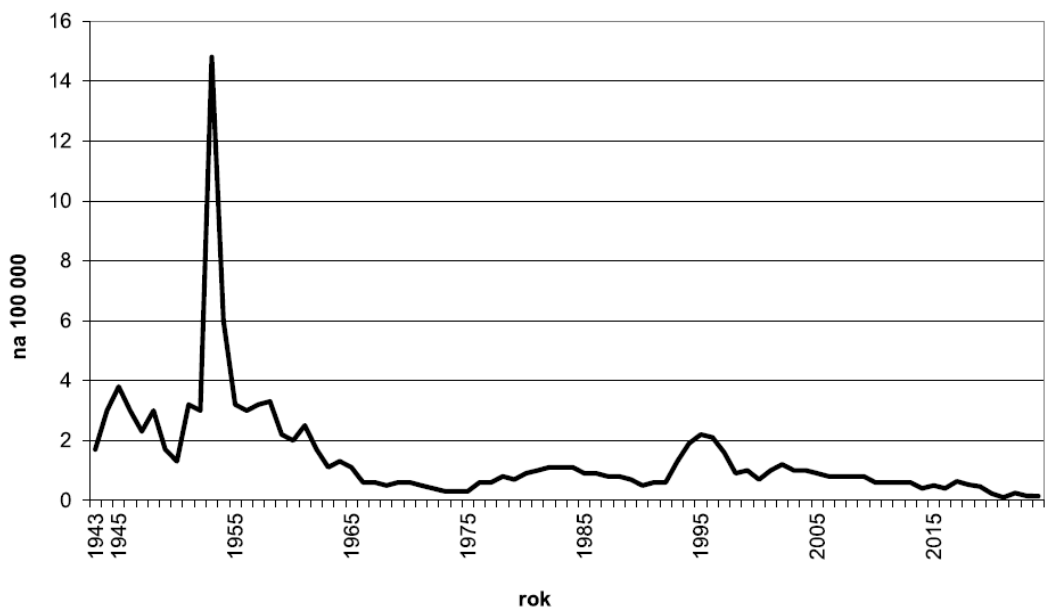
4. Epidemiologie

Výskyt meningokokové infekce je celosvětový. Forma výskytu může být sporadická a také v podobě epidemie. Onemocnění mohou prodělat lidé jakéhokoliv věku, avšak nejčastěji se objevuje u novorozenců a mladých lidí, konkrétně u dětí do 2 let a v rozmezí 12-18 věku. Přenos probíhá kapénkovou infekcí, při kašli nebo blízkém kontaktu. Přenos onemocnění může nastat i při přímém kontaktu, a to skrze sdílení nápojů či pobytu v uzavřeném kolektivu (např. škola, internáty, koleje). Za rizikové faktory se považují hromadné akce provázené nadměrnou fyzickou aktivitou, stresem a následnou únavou. Zdrojem nákazy může být nemocná osoba nebo zdravý nosič. Meningokokové infekce osídlují horní respirační trakt. Bakterie často kolonizují nosohltan zdravých jedinců, aniž by způsobily onemocnění. Větší počet onemocnění se převážně vyskytuje v zimních měsících. Velké riziko nákazy mají také pacienti po odstranění sleziny nebo s poruchou její funkce a pacienti s poruchou komplementu [13].

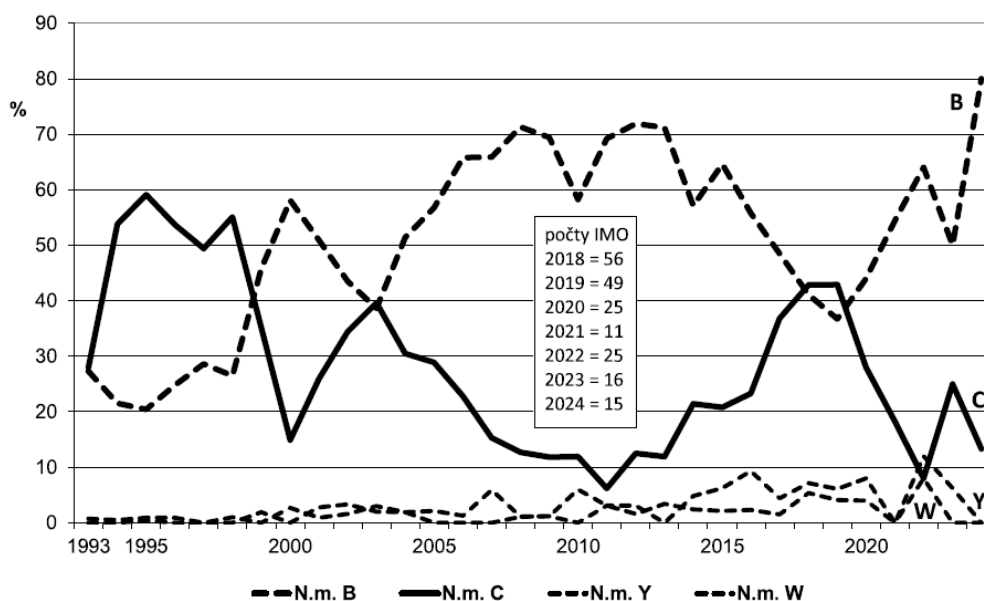
Meningokoková infekce se vyskytuje přibližně u 500 000-1,2 milionů lidí ročně. Z toho 50 000-135 000 osob na toto onemocnění zemře. Celosvětově je onemocnění způsobeno 6 hlavními sérotypy (A, B, C, W-135, X, Y) [26]. Jedním z nejvíce poškozených míst patří země subsaharské Afriky, od Guinejského zálivu až po Etiopii a Somálsko. Celá tato oblast je i proto označována jako meningokokový pás. Za hlavního původce je zde považován meningokok séroskupiny A [27]. Procenta onemocnění vyvolaná séroskupinou A se v Africe pohybují okolo 91 % [28]. V Evropě a Severní a Jižní Americe se nejvíce vyskytují séroskupiny B a C. Ve Spojených státech amerických

v 90. letech prudce narostla infekce způsobená séro skupinou Y. Zlepšení a pokles přineslo poté očkování a nejspíše také změny v přirozené imunitě. Díky tomu infekce způsobené séro skupinou Y klesají a nejvýznamnějšími séro skupinami v USA jsou v současnosti B a C. Vyšší výskyt meningokokové infekce zaznamenáváme také na pouti do Mekky, kde se scházejí lidé z celého světa. Onemocnění je zde nejčastěji způsobené séro skupinou W-135 [26].

V České republice bylo v roce 2024 zjištěno celkem 15 případů (nemocnost 0,14/100 000 obyv.) invazivního meningokokového onemocnění (Graf 1), z toho jedno skončilo úmrtím. Celková smrtnost činila 6,67 %. Úmrtí bylo způsobeno *N. meningitidis* séro skupiny B. Séro skupina B byla zároveň nejčastěji se vyskytující. Celkově z 15 případů bylo 12 způsobeno séro skupinou B, zbylá onemocnění byla způsobena séro skupinou C. Přesný popis výskytu séro skupin *N. meningitidis* je zobrazen v grafu (Graf 2) [29].



Graf 1: Invazivní meningokokové onemocnění-nemocnost, Česká republika, 1943-2024, surveillance data (Převzato z Okonji et al 2025)



Graf 2: Séroskupiny *Neisseria meningitidis* u invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993-2024, surveillance data (Převzato z Okonji et al 2025)

V porovnání s rokem 2023 došlo v roce 2024 k mírnému poklesu invazivního meningokokového onemocnění u věkové skupiny 0-11 měsíců (1,09/100 000), kdy bylo onemocnění způsobené pouze séroskupinou B. Naopak v roce 2024 se mírně zvýšila nemocnost ve věkové skupině 1-4 let (0,67/100 000 obyv.). Opět byla způsobena ve dvou případech séroskupinou B u jednoho případu nebyla séroskupina určena. Dvě děti ve věku 19 měsíců nakažené séroskupinou B nebyly očkované a u jednoho z dětí došlo k úmrtí. Ve věkové skupině 15-19 let nebylo invazivní meningokokové onemocnění v roce 2024 zaznamenáno [29].

Všechna data o invazivním meningokokovém onemocnění zaznamenává program surveillance, který je propojený s daty Národní referenční laboratoře pro meningokokové nákazy. Z 15 případů meningokokové infekce v roce 2024 bylo 10 případů prokázáno pouze kultivačně, 3 případy pouze metodou PCR a 2 případy kultivačně i metodou PCR. Program surveillance sleduje také výskyt invazivního meningokokového onemocnění v sezónních obdobích. Data dlouhodobě ukazují nejvyšší výskyt v zimních a podzimních měsících. Po ukončení všech opatření zavedených kvůli onemocnění COVID-19 se očekával nárůst meningokokových infekcí. V České republice však k tomuto nárůstu nedošlo. Výsledky mezinárodní studie Invasive Respiratory Infection Surveillance ukazují, že vzestup invazivního meningokokového onemocnění je v současné době pomalejší. Částečnou roli v tomto hraje i strategie očkování a zavedení úhrady očkování

proti invazivnímu meningokokovému onemocnění v ČR [29].

5. Léčba

Meningokokové onemocnění vyžaduje co nejrychlejší a cílenou léčbu. V praxi se často uplatňuje empirická léčba, tedy podání antibiotik na základě klinického podezření, ještě před potvrzením diagnózy. Cílem včasné léčby je zabránit rozvoji systémového zánětu, snížit bakteriální zátěž v organismu, předejít endotoxickému šoku a minimalizovat a zabránit následkům [30].

Neodkladná péče, a to především u dětí, by měla začít s prvními klinickými příznaky. Tato péče by měla být velmi efektivní a vést k okamžitému zahájení diagnostických, terapeutických a transportních činností. Velmi podstatný je včasný transport do nemocnice. U meningokokového onemocnění doprovázeného septickým šokem je důležité především u dětí zahájit základní léčbu do první hodiny od rozpoznání [31].

Odběr hemokultur a podání antibiotik musí být provedeno okamžitě. Odběr musí být tedy proveden ještě před podáním antibiotik [31]. Pomocí hemokultury zjišťujeme citlivost původce na antibiotika. Největší záchyt bakterií v hemokultuře pozorujeme po jejich uvolnění do krevního řečiště. Krev je odebírána z periferní žíly. U pacientů s centrálním žilním katétresem se vzorek krve přímo z katetru odebírá jen v krajním případě, jelikož by hrozilo riziko falešně pozitivního výsledku. Před samotným odběrem jsou připraveny pomůcky. Odebraný vzorek krve pro hemokulturu je odebrán nejdříve do aerobní a poté do anaerobní zkumavky. Optimální odběr krve je 10 ml, u dětí pak 3 ml a novorozenců 1 ml. Zajímavostí je, že při sepsi je výskyt bakterií v 1 ml krve novorozence větší než v 10 ml krve dospělého člověka. Odstupem času je lepší odebírat více vzorků pro potvrzení správnosti výsledku a vyloučení předchozí kontaminace [32].

Přednemocniční péče zahrnuje periferní žilní kanylaci a podání parenterálních antibiotik. Po zajištění intravenózního vstupu jsou podávány balancované krystaloidní roztoky. Doporučeno je také měřit vstupní hladinu laktátu, což je ukazatel tíže šoku a selhání buněčného energetického metabolismu. Prvotní dávka laktátu pro doplnění objemu cirkulujících tekutin je 20 ml/kg. Její podání by mělo být co nejdříve. Klinická praxe ukazuje, že děti v septickém šoku často vyžadují až 60 ml/kg během první hodiny. Podle závažnosti případu a délky transportu je nutné zvážit i případné zajištění dýchacích

cest a umělou plicní ventilaci. K úvodní medikaci zařazujeme podání kortikoidů. S podáním kortikoidů u meningitid jsou spojené určité kontroverze, ty se ale netýkají přednemocniční péče u dětí. Intravenózní medikace obsahuje ceftriaxon (10 mg/kg s maximální dávkou 4 g) po odebrání hemokultur. V případě přítomnosti alergie na penicilin není kontraindikací podání cefalosporinů třetí generace, jenž tvoří základ antibiotické terapie. Současně s podáním antibiotik nebo ještě před nimi se také doporučuje podání dexametazonu v dávce 0,15 mg/kg. Jeho cílem je zmírnit zánětlivou odpověď. Je také indikováno podání vazopresoru jako je noradrenalin, který se ředí v 5% glukóze a aplikuje se přes lineární dávkovač. Proto je nezbytné mít zajištěný samostatný intravenózní vstup a správně nastavený průtok. Pokud je nutné pacienta uvést do celkové anestézie, je doporučován ketamin, který nevede ke snížení krevního tlaku. U dětí v šoku je kontraindikován propofol a další hypnotika, v případě potřeby lze podávat opiáty, benzodiazepiny a relaxancia. Je ale nutné přistupovat k těmto lékům jako k lékům kardiodepresivním a potenciálně prohlubujícím nízký tlak. Pacienti často reagují na intravenózní infuze přechodným zvýšením krevního tlaku a celkovým zlepšením. To bývá ale zavádějící, protože to může vést ke zpoždění v zahájení terapie [31].

Antibakteriální léčba by měla být při nákaze meningokokem co nejrychlejší. Výběr antibiotik záleží na izolaci. Ve většině případů musí být počáteční léčba empirická, tedy podání antibiotik na základě klinického podezření, ale přesto založená na epidemiologických znalostech nejčastějších organismů pro každou věkovou skupinu a místní antibiotické rezistenci [33]. Meningokoky skupiny A a skupiny B jsou rezistentní k sulfonamidům. Pokud je kmen citlivý na sulfonamidy, podává se sulfadiazin perorálně nebo intravenózně. Jeho funkce je eliminovat meningokoka z nosohltanu a zabránit nosičství. Na začátku onemocnění se ale podává spíše penicilin, protože ještě není známa citlivost k sulfonamidům. Účinnost sulfonamidů se ale stále zmenšuje. Při zánětu je penicilin schopný projít přes hematoencefalickou bariéru [3]. Ve většině případů probíhá léčba cefalosporiny 3. generace, přesněji cefotaximem nebo ceftriaxonem [33]. Použití chloramfenikolu je podobně účinné jako léčba cefotaximem a ceftriaxonem. U těchto látek nedochází k nebezpečí krevní dyskrázie. Účinek těchto látek se vztahuje i na další bakterie jako je *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pneumoniae* [3].

Antibiotická rezistence může být dvojího typu. Při fenotypové rezistenci, která není

dědičná a není spojována se změnou genetické informace, dochází k nepřijímání antibiotik kvůli aktivnímu efluxu a uzavírání porinů. Fenotypová rezistence je přechodná. Druhým typem rezistence je genová, kdy je rezistence spojena s genetickými informacemi jako jsou mutace. Nejčastější formou je přijetí plazmidu nesoucího geny pro tvorbu enzymu. Odolnost bakterií vůči antibiotikům je zvyšována nadužíváním antibiotik. Přesto je vznik rezistence na antibiotika přirozený jev, který nemůže být zastaven, ale pouze zpomalen [34].

Budoucnost úspěšnosti antibiotické léčby záleží na průniku přes hematoencefalickou bariéru, baktericidním účinku, minimalizaci uvolňování protizánětlivých bakteriálních molekul, zamezení známých mechanismů rezistence a překonání fenotypové či genotypové tolerance. Pronikání z krve přes hematoencefalickou bariéru je optimalizováno modifikacemi struktury antibiotik. Dlouhodobá doba užívání antibiotik v závislosti na mechanismus účinku může vést k horším výsledkům léčby [35].

6. Prevence

Nejlepší prevencí proti meningokokovým onemocněním je očkování. Cílem očkování je předejít těžkým průběhům onemocnění nebo jeho vzniku. Očkování by mělo zajišťovat komplexní a efektivní imunitu proti meningokokové infekci [36].

Vývoj meningokokových vakcín byl zahájen v 70. letech minulého století. Jako první byly vyvinuty vakcíny z antigenů séro skupiny A, C, Y, W135. Polysacharidové vakcíny, ale vyvolávaly krátkodobou imunitu a nefungovaly správně u dětí pod dva roky. Nenavazovaly booster efekt, a tak nebylo možné přeočkování. Konjugované meningokokové vakcíny začaly být k dispozici navázáním polysacharidů na proteinový nosič. Jednalo se o vakcíny monovakcína C a tetra vakcína A, C, Y, W135. Vývoj vakcíny proti *N. meningitidis* skupiny B (MenB) byl zahájen v 80. letech 20. století, a to přípravou vakcín na bázi proteinů zevní membrány buněk (Outer Membrane Proteins). Přestože tyto vakcíny poskytovaly specifickou ochranu proti určitému epidemickému klonu meningokoků v dané oblasti, jejich nevýhodou byla omezená účinnost mimo tento klon. Pokrytí invazivních kmenů *N. meningitidis* skupiny B bylo těmito vakcínami velmi nízké [37].

Zásadní průlom v možnosti vývoje účinnější vakcíny přineslo sekvenování celého genomu *N. meningitidis*. Tento pokrok umožnil využití inovativní metody reverzní vakcinologie.

V lednu 2013 byla registrována nová vakcína MenB (BEXSERO) vyvinutá metodou reverzní vakcinologie. Tato vakcína byla vyvinuta pro využití v Evropě. Obsahuje čtyři proteinové antigeny: fHbp, NHBA (*Neisseria* Heparin Binding Antigen), NadA (*Neisseria* adhesin A) a protein zevní membrány. Vývoj vakcín proti meningokokům pokračuje, a to na bázi dvou variant fHbp nebo proteinu zevní membrány ZnuD [37].

Na trhu se vyskytuje více vakcín proti meningokokovému onemocnění. V České republice jsou registrovány tři dostupné konjugované tetravalentní vakcíny, které obsahují antigeny čtyř nejčastějších séro skupin meningokoka A, C, W, Y. Mezi tyto vakcíny řadíme: vakcínu MenACWY-TT (Nimenrix), vakcínu MenACWY-CRM (Menveo), vakcínu MenACWY-TT (MenQuadfi). Rekombinantní vakcíny, které obsahují antigeny meningokokové séro skupiny B (vakcíny MenB) jsou pak dvě, a to vakcína MenB-4C (Bexsero) a vakcína MenB-FHbp (Trumenba). V letech 2006-2022 bylo hlášeno v ČR 958 případů onemocnění meningokokem. Z toho u 21 (2,19 %) případů byli pacienti očkovaní některou z vakcín proti meningokokovému onemocnění. Ve většině těchto případů se nejednalo o selhání vakcíny. Pacienti prodělali invazivní meningokokové onemocnění jiné séro skupiny než proti které byli očkovaní. Například v roce 2017 prodělal 23letý pacient meningokokové onemocnění i přesto, že podstoupil v roce 2008 očkování konjugovanou vakcínou MenC. Právě u tohoto pacienta byla však zjištěna nákaza *N. meningitidis* jiné séro skupiny, než proti které byl očkován. V roce 2021 byl zaznamenán případ, kdy nákazu *N. meningitidis* séro skupiny B prodělalo 5měsíční dítě, jenž bylo očkované vakcínou MenB. Vakcinace ale nebyla úplná, jelikož dítě bylo očkované pouze jednou dávkou vakcíny MenB ve čtyřech měsících věku. Protože základní očkování nebylo možné dokončit, nejedná se ani v tomto případě o selhání vakcíny. Průlomová infekce byla zaznamenána v roce 2022 u opakovaného případu meningokokové infekce způsobené séro skupinou B u dítěte očkovaného dvěma dávkami vakcíny MenB. První prodělání infekce probíhalo v devíti měsících jako meningokoková meningitida a druhá nákaza proběhla v deseti měsících věku jako akutní meningokoková seps. Izolát byl testován metodou sekvence celého genomu. U izolátu pak byla zjištěna nová alelová varianta genu *adk*. Všechny výsledky tohoto testování byly zaznamenány do mezinárodní databáze Public databases for molecular typing and microbial genome diversity, kde jsou dostupná pod vlastním identifikačním číslem. Zároveň byla potvrzena séro skupina B infekce pomocí analýzy kapsulárního

regionu. Všechny klíčové kapilární geny byly přítomny v aktivních alelových variantách, proto byla potvrzena schopnost izolátu produkovat kapsulární peptid. U některých pacientů došlo také k nákaze *N. meningitidis* určité séroskupiny i přesto, že byli očkováni proti stejné séroskupině, ve které bylo onemocnění proděláno. Jednalo se však o případy, kdy k onemocnění došlo za delší dobu, než po jakou poskytují vakcíny ochrannou imunitu. Našly se také případy, kdy v letech 2008-2015 došlo k nákaze 5 pacientů, ale nebylo možné určit o jakou séroskupinu se jednalo. Prevence meningokokové infekce vakcinací nebylo proto u těchto případů možné zhodnotit [36].

V České republice není očkování proti meningokokovým infekcím součástí povinné vakcinace. Vakcinace je však důrazně doporučována. Od roku 2020 je v určité věkové hranici očkování hrazeno ze zdravotního pojištění. Vakcinaci je možné provést i po vypršení věkového limitu, které je hrazené zdravotní pojišťovnou, a to za úhradu na žádost v očkovacích centrech nebo u obvodního lékaře. K zajištění co nejširšího pokrytí séroskupin se doporučuje očkovat vakcínami MenACWY a MenB. V indikovaných případech je doporučováno také přeočkování pro udržení dlouhodobé imunity. Očkování je doporučováno dětem ve věku od 2 měsíců do 2 let proti séroskupině B. Obecně se doporučení vztahuje na děti a mladistvé do 25 případně 30 let věku. Doporučené očkování vakcínou proti *N. meningitidis* séroskupiny B reprezentuje (Tabulka 1). Mezi rizikové skupiny, kterým se doporučuje očkovat proti meningokokovým onemocněním spadají pacienti s porušenou či zaniklou funkcí sleziny, pacienti po autologní a alogenní transplantaci kmenových hemotopoetických buněk, pacientům s primárním nebo sekundárním imunodeficitem nebo deficitem terciálního komplementu, nemocným po prodělané bakteriální meningitidě nebo septikemii a před zahájením léčby eculizumabem. Očkování je také doporučováno osobám cestujícím do míst s epidemickým výskytem meningokokového onemocnění. Všechna doporučení ohledně očkování v České republice lze dohledat na stránce České vakcinologické společnosti [38].

Tabulka 1: Očkování vakcínou *Neisseria meningitidis* B (Převzato z Pellantová 2016)

Věk	Základní očkování	Přeočkování
Věk 2-5 měsíců	Tři dávky s odstupem minimálně 1 měsíce	Jednou dávkou mezi 12. a 23. měsícem života
Věk 6-11 měsíců	Dvě dávky s odstupem minimálně 2 měsíců	Jednou dávkou ve druhém roce života, nejdříve však za 2 měsíce od invazivní meningokoková onemocnění vakcinace
Věk 12-23 měsíců	Dvě dávky s odstupem minimálně 2 měsíců	Jednou dávkou ve druhém až třetím roce života, s odstupem 12-23 měsíců od invazivní meningokoková onemocnění vakcinace
Věk 2-10 let	Dvě dávky s odstupem minimálně 2 měsíců	Potřeba přeočkování není stanovena
Věk 13-15 let, adolescenti, dospělí	Dvě dávky s odstupem minimálně 1 měsíce	Potřeba přeočkování není stanovena

Těhotné ženy mají výrazně nižší výkonnost imunity po celou dobu gravidity. Znamená to tedy, že v průběhu těhotenství je větší riziko nákazy infekčního onemocnění, což může vést i k horšímu průběhu infekce. U nastávajících žen je očkování proti meningokokové infekci možné a to pouze před plánovaným otěhotněním nebo těsně po porodu. Kojení není považováno za kontraindikaci jakoukoliv vakcínou proti skupinám A, B, C, Y a W [39].

6.1. Profylaxe

Všem osobám v blízkém kontaktu s nakaženou osobou meningokokovou infekcí je doporučováno podat do 24 hodin od diagnózy antibiotika pro zabránění šíření a vzniku invazivní formy infekce. Jedná se především o osoby v těsném kontaktu, jako jsou partner/partnerka, členové domácnosti, děti ve stejné třídě školky či spolužáků ve škole sedící v okolí pacientovi lavice. Rozsah zajištění osob v kontaktu s nemocným provádí místní příslušný orgán ochrany veřejného zdraví (OOVZ). Všechna doporučení se zahájením protektivní léčby jsou ve shodě s Vyhláškou č. 473/2008, přílohou č. 6

o systému surveillance invazivních meningokokových onemocnění [40].

7. Laboratorní diagnostika

Laboratorní diagnostika potvrzuje přítomnost původce *N. meningitidis* na základě klinického obrazu. Průkaz je potvrzen mikroskopováním nebo kultivací z výtěru, hemokultury nebo z jiného biologického materiálu. Dostupné jsou také metody jako polymerázová řetězová reakce (PCR), která potvrzuje přítomnost meningokoků v likvoru či séru pomocí deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Pro průkaz přítomnosti bakterie *N. meningitidis* je možné využít latexovou aglutinaci. Bezokultivační metody se převážně využívají pro vyšetření odebraného materiálu po podání antibiotik. Diagnostika a její metody také slouží k určení sérotypu a jeho další charakteristiky [27].

7.1. Vyšetřovaný materiál

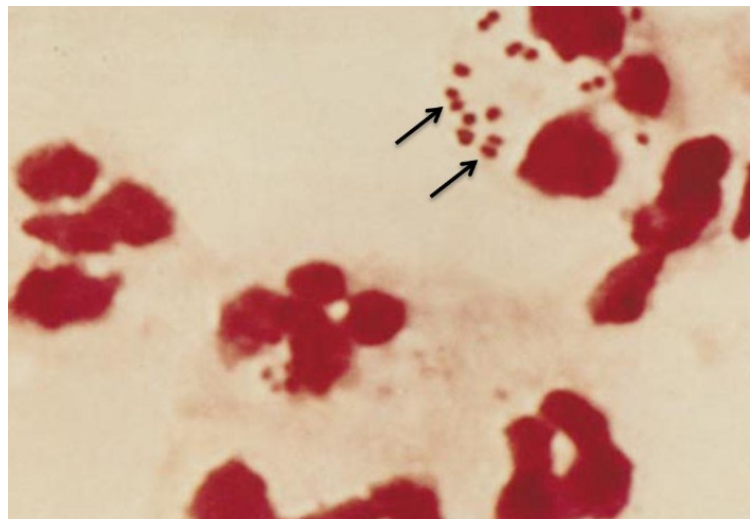
Pro kultivaci *N. meningitidis* se využívají různé vzorky v závislosti na klinickém obrazu a podezření na infekci. Jedním z nejčastějších vyšetřovacích materiálů je mozkomíšni mok (likvor, cerebrospinal fluid). Tento vzorek se získává lumbální punkcí prováděnou mezi 3. a 4. bederním obratlem. Mezi další vyšetřovací materiál patří krev a výtěr z nosohltanu [41]. Vzorky pro diagnostiku lze alternativně brát i z aspirátu ptechií nebo sufuzí, synoviální, perikardiální nebo pleurální tekutiny [2].

Likvor je čirá bezbarvá tekutina, která se nachází v subarachnoidálním prostoru. U dospělého jedince se objem moku pohybuje okolo 120-180 ml. Je produkován přibližně rychlostí 430-580 ml za 24 hodin. Obsahuje 2,2-4,2 mmol/l glukózy, 1,1-2,1 mmol/l laktátu a méně jak 0,45 g/l bílkoviny. Jeho hlavní funkcí je, za normálních podmínek, ochrana mozku a míchy před poškozením. Odvádí z nervové soustavy odpadní látky, udržuje homeostázu a chrání mozek a míchu před ischemií pomocí udržování nitrolebního tlaku [41].

Při vyšetření mozkomíšního moku se prokazuje purulentní zánět [42]. Zánětlivý mok se rozpozná podle typického zbarvení do bíla až zelena. Je zakalený a obsahuje velké množství bílých krvinek [41]. Vykazuje také zvýšené hodnoty bílkovin, přítomnost polymorfonukleárů a laktátu a sníženou hladinu glukózy [2]. Ke kontraindikaci vzorku likvoru dochází u nemocných s edémem mozku [42].

7.2. Mikroskopování

Při podezření na meningokokovou infekci je využita rychlá diagnostika, a to Gramovo barvení mozkomíšního moku nebo krve z hemokultury (Obrázek 5). Rozlišujeme grampozitivní bakterie, které jsou zbarveny do modrofialova, a gramnegativní bakterie, které jsou zbarveny do červenorůžova. Principem metody je vytvoření komplexu krystalové violeti a Lugolova roztoku, jenž po oplachu alkoholem zůstává pouze u grampozitivních bakteriích. Z gramnegativních bakterií se alkoholem komplex vymyje. Toto je zapříčiněno odlišnou stavbou buněčné stěny grampozitivních bakterií. Důležité je také po oplachu alkoholem dobarvit gramnegativní bakterie např. karbolfuchsinem nebo safraninem [43].



Obrázek 5: Gramovo barvení vzorku mozkomíšního moku s viditelnými bakteriemi *Neisseria meningitidis* obklopené polymorfnukleárními leukocyty-zvětšení 1000x. (Převzato z World Health Organization 2011)

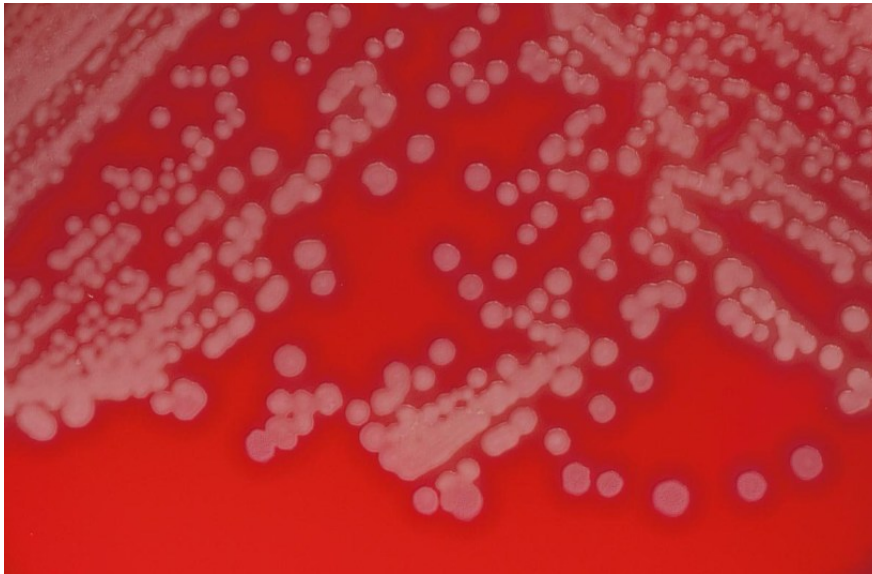
N. meningitidis je gramnegativní bakterie, která má specifickou morfologii. Pod mikroskopem je pro *N. meningitidis* charakteristický vzhled dvojice (diplokoku) ve tvaru lehce zploštělého kávového zrna. Může tvořit ale i tetrády a shluky.

7.3. Kultivace

Kultivace bakterie *N. meningitidis* je náročná. Bakterie je citlivá na změny teploty. Inkubace probíhá v termostatu při 37°C za zvýšené tenze 5-10 % oxidu uhličitého. Očkování se provádí na pevné diagnostické půdy jako je krevní nebo čokoládový agar obohacené o několik růstových faktorů [33]

Čokoládový agar je získán nalitím horké beraní krve o teplotě okolo 60°C do základního

agaru. Kolonie rostou na kultivační půdě hladké, lesklé, kulatého tvaru a šedého zbarvení bez pigmentu (Obrázek 6). Hemolýza není pozorována [44]. Kultivace bakterie *N. meningitidis* může probíhat i na selektivních médiích jako je např. Thayer-Martinův (TM) agar. Použití TM média umožňuje izolaci více čistších kultur. Podobně jako na diagnostických půdách roste *N. meningitidis* na TM agaru v kulatých hladkých koloniích světle šedého zbarvení [45].



Obrázek 6: Kolonie *Neisseria meningitidis* na krevním agaru, inkubační podmínky: 18-24 hodin, 35-37°C, zvýšená tenze 5 % CO₂ (Převzato z World Health Organization 2011)

7.4. Biochemické testy

Test na oxidázu určuje přítomnost cytochromoxidázy. Filtrační papírek napuštěný tetramethyl-p-fenylendiamin hydrochlorid se zbarví při pozitivní reakci fialově, pokud bakterie obsahuje cytochrom C. Bakterie *N. meningitidis* je oxidáza pozitivní a výsledek testu by se měl objevit do několika sekund [44].

Dalším z možných testů pro identifikaci *N. meningitidis* je test s využitím sacharidů. K testování se využívají zkumavky s glukózou, maltózou, laktózou a sacharózou, přičemž každá ze zkumavek obsahuje pouze jeden druh cukru. Bakterie *N. meningitidis* oxiduje glukózu a maltózu. Součástí půdy je fenolová červeň, která působí jako indikátor a zbarvuje se do žluta za přítomnosti kyseliny při pH 6,8 a nižším. Výsledky reakce se mohou objevit před i po uplynutí 24 hodin od inokulace. Některé výsledky reakce mohou být negativní a neměly by se vyhodnocovat dříve než po 72 hodinách [44].

7.5. Sérologické testy

Sérologické testy slouží k detekci protilátek proti kapsulárním antigenům. Zároveň rozřazují bakterii *N. meningitidis* do séroskupin na základě polysacharidového pouzdra. Jedná se o testy jako je latexová aglutinace a rychlé diagnostické testy. Aglutinace je reakce antigenu se specifickými protilátkami za vzniku aglutinátu (sraženiny). K testu na latexovou aglutinaci se využívají antiséra. Při pozitivní reakci vzniká aglutinát. Tyto testy pomáhají k retrospektivní diagnostice onemocnění [44].

7.6. Molekulární metody

Molekulární metody jsou v mikrobiologických laboratořích aktuálně velmi využívány. Provádění těchto vyšetření má velký význam, jelikož stále přibývá invazivních bakteriálních infekcí, které jsou kultivačně negativní. Důležité je také provádět kromě molekulární identifikace původce onemocnění i jejich typizaci [46].

Molekulární vyšetření poskytuje vyšetření přímo z klinických vzorků. Identifikuje původce invazivního bakteriálního onemocnění a provede i typizaci původce. Pro molekulární vyšetření je vhodný klinický materiál mozkomíšní mok či krev. Pro izolaci DNA je v NRL používán komerční izolační kit QIAampDNA Mini kit (QIAGEN). Potřebnými chemikáliemi jsou lysozym, TE pufr pH 8,0, mutanolysin, proteinasa K, pufr ATL, AL, AW1, AW2, AE, ethanol 96-100%, PCR voda. Je doporučováno provádět izolaci DNA u jednoho vzorku v dupletu, společně s jednou negativní izolační kontrolou. Během izolace DNA je potřebné dodržovat některé zásady jako např. použití ochranných pomůcek, pipetování v boxu, používat materiál vyzářený UV světlem atd. V NRL provádí molekulární detekci a typizaci bakteriálních agens nejen pro *N. meningitidis*, ale i pro bakterie *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. NRL provádí detekci použitím metody real-time PCR, seminested PCR. Klinický materiál se zasílá do NRL pro diagnostiku metodou PCR v případě negativních výsledků klasických vyšetřovacích metod [46].

7.6.1. PCR

Molekulární metoda PCR významně zrychluje diagnostiku v případě, kdy ještě není potvrzen kultivační nález. Výhodou je diagnostika i po zahájení antibakteriální léčby, jelikož antibakteriální léčba neovlivňuje pozitivitu PCR. Metoda PCR se využívá k detekci DNA ze vzorku. Jako vyšetřovaný materiál se využívá mozkomíšní mok,

nesrážlivá krev, sérum, pleurální tekutiny apod. Principem rt-PCR je amplifikace úseku DNA, který obsahuje cílovou sekvenci. Detekce cílové sekvence probíhá pomocí hybridizace oligonukleotidu značeného fluorescenčním barvivem. Intenzita fluorescence je úměrná množství amplifikovaného úseku v reakci. Měření probíhá průběžně po dobu trvání reakce za pomoci optického detekčního systému rt-PCR cykléru. Pro identifikaci bakterie *N. meningitidis* se nejčastěji využívají cílové geny *ctrA*, *crgA* a *sodC*. Pro testování kmenů je důležité mít připravenou pozitivní kontrolu pro rt-PCR. Pro provedení rt-PCR reakce je využita reakční směs a rt-PCR termocyklér. Každý vzorek je testován v tripletu, kdy pro každou sekvenci jsou využity také tři kontroly (negativní, pozitivní, izolační) [47].

Přestože je PCR diagnostika rychlá a citlivější pro průkaz agens, může se vyskytnout falešně pozitivní výsledek. Příčina falešně pozitivního výsledku může být způsobena kontaminací při odběru klinického materiálu nebo nižší citlivostí metody stanovení. Výsledky PCR je proto vhodné porovnávat i s kontextem s klasickými diagnostickými metodami a také s klinickým stavem pacienta [48]. Metoda PCR je méně ovlivněna předběžnou léčbou antibiotiky než kultivační metoda [49]. Výsledky studie (Brink M. et al 2015) ukázaly, že ve vzorcích odebraných 1.-3. den léčby antibiotiky je hodnota citlivosti 89 %. 4.-6. den léčby byla tato hodnota 70 % a 7.-10. den léčby dokonce 33 %. [50]. Metoda PCR lze kombinovat s dalšími bezkultivačními metodami jako je multilokusová sekvenční typizace (MLST). MLST je vyšetřováno přímo z klinického materiálu a dokáže určit, zda pacient onemocněl hypervirulentním klonem [48].

7.7. Hmotnostní spektrometrie

Mezi metody hmotnostní spektrometrie řadíme MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry). MALDI-TOF MS je technika využívaná v klinických laboratořích pro identifikaci mikroorganismů. Je založená na porovnávání hmotnostech proteinových spekter daných mikroorganismů s referenční databází. Analýza nám umožňuje relativně rychlou a přesnou identifikaci mikroorganismů. Výsledkem je tzv. skóre identifikace. To znamená, že čím je skóre vyšší, tím je vyšší pravděpodobnost správného určení určitého druhu. Technika je užitečná pro přímou identifikaci patogenů z hemokultur nebo moči bez nutnosti dlouhé kultivace. Spolehlivost identifikace pak záleží především na referenčních datech kmenů zahrnutých

v Main Spectra Profiles databázi. To může být poté problém pro druhy vykazující vysokou diverzitu. Týká se to rodu *Neisseria*, který má vysokou genetickou podobnost mezi jednotlivými druhy. Podobnost mezi jednotlivými druhy a (*N. lactamica*, *N. cinerea*, *N. polysaccharea*) častá horizontální výměna DNA mezi druhy vede k častým chybným identifikacím. V důsledku toho dochází k profylaktickému nasazení antibiotik, jelikož druhy *Neisseria* uvedené výše jsou na rozdíl od *N. meningitidis* nepatogenní a běžně osídlují lidský nosohltan [51].

Pro zlepšení identifikace bylo vytvořeno rozšíření databáze spekter Main Spectra Profiles. Úspěšnost správné identifikace se po vylepšení databáze zvýšila na 92 %. Přesto je doporučováno u invazivních nálezů potvrzovat MALDI-TOF MS výsledek molekulárním vyšetřením. Je nezbytné pravidelně aktualizovat databáze a využívat nejnovější ověřené druhové databáze, aby se zvýšila přesnost a spolehlivost metody MALDI-TOF MS [51].

7.8. Testování citlivosti na antibakteriální léčiva

Jednou z metod pro testování citlivosti antibiotik je disková difuzní metoda. Disková difuzní metoda je kvalitativním testem, který se nejvíce využívá v rutinní diagnostice. Test citlivosti se provádí na Mueller-Hinton agaru doplněném 5 % ovčí krví [45]. Mueller-Hintonova půda obsahuje také hovězí extrakt, hydrolyzát kaseinu. Přidává se také škrob, který slouží k absorpci vznikajících toxických metabolitů, jehož hydrolyzou vzniká dextróza sloužící jako zdroj energie [52]. Po naočkování suspenze se na půdu rovnoměrně rozprostřou disky s antibakteriálními látkami. Antibiotické disky jsou papírové disky se speciálními vlastnostmi. Každý disk je impregnován standardizovaným množstvím antibiotik. Využívají se pro testování dle Kirby-Bauer metody pro stanovení citlivosti [53]. Testování se běžně provádí na látky jako je cefotaxim, minocyklin, meropenem, azitromycin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfametoxazol, chloramfenikol a rifampicin [45]. Po inkubaci se plotny prohlédnou. Výsledkem testu jsou inhibiční zóny růstu kolem disku, které se změří s přesností na nejbližší milimetr. Naměřené hodnoty se vyhodnocují pomocí tzv. breakpointů. Breakpoint představuje referenční hodnotu koncentrace antibiotika. Na základě toho můžeme definovat mikroorganismy jako citlivé, citlivé v závislosti na množství, rezistentní nebo necitlivé k testovaným antimikrobiálním látkám. Multirezistence je pak definována jako rezistence ke dvěma nebo více testovaným antibakteriálním látkám. Pokud je naměřená hodnota větší než breakpoint, výsledek se

hodnotí jako citlivý [54].

Ve studii Tefera (2020) vykazovala *N. meningitidis* vysokou míru rezistence na tyto látky: trimetoprim/sulfametoxazol (78,6 %), ciprofloxacin (45,3 %) a cefotaxim (35,8 %). Bakterie prokázala citlivost na azitromycin (96,2 %), chloramfenikol (92,5 %) a minocyklin (88,7 %) [45].

Pro stanovení citlivosti antibiotik se využívá také metoda stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC). Jedná se o kvantitativní metodu, při které MIC inhibuje viditelný růst bakteriální populace za definovaných podmínek. Hodnoty MIC se uvádí v jednotkách mg/l. Naměřené hodnoty se porovnávají s referenčními hodnotami a udávají výsledek. Pokud je naměřená hodnota MIC nižší než referenční, výsledek je hodnocen jako citlivý. V případě závažnějších případů je možné stanovit minimální baktericidní koncentraci (minimum bactericidal concentration). Minimální bakteriální koncentrace je nejnižší koncentrace antibiotika, která inaktivuje 99,9 % bakteriální populace za definovaných podmínek. Hodnoty minimální bakteriální koncentrace se také uvádějí v jednotkách mg/l [54].

K určení MIC se využívá antimikrobiální gradientová difúzní metoda, známá jako E-test. Tento test se provádí na Mueller-Hintonově agaru s přidavkem 5 % ovčí krve, na která se aplikuje diagnostický proužek obsahující gradientová antibiotika. Testuje se účinnost různých antibakteriálních látek, mezi které patří cefotaxim, ceftriaxon, ciprofloxacin, penicilin G a rifampicin. Naměřené hodnoty jsou interpretovány podle klinických breakpointů stanovených Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST). Podle těchto kritérií bylo ve studii (Vacca et al., 2024) zjištěno, že 98 % testovaných izolátů bylo citlivých k penicilinu G. Přesto více než polovina těchto izolátů vykazovala MIC hodnoty blížící se hranici rezistence, přesněji v rozmezí 0,094-0,25 mg/l. Většina izolátů byla na ciprofloxacin a rifampicin citlivá. Výjimkou bylo 9 izolátů séroskupiny C (MenC), jejichž hodnoty MIC přesáhly 0,25 mg/l [55].

ZÁVĚR

Infekce *Neisseria meningitidis* stále patří mezi závažné onemocnění nervového systému ohrožující lidský život. Nejčastěji postihuje novorozence, děti do 2 let a mladistvé. Klinické příznaky nákazy mohou být variabilní, jelikož se postupem času infekce vyvíjejí. Z počátku jsou příznaky mírnější (horečka, nevolnost, závratě, zmatenost), a proto diagnostika infekce může být složitější. Nejtypičtějším projevem meningokokové infekce jsou petechie, které se mohou rozvinout do purpur. Purpura je často doprovázena ještě o hemoragickou nekrózu. Mezi méně časté, avšak velmi vážné klinické projevy, patří septický šok a Waterhouseův-Friderichsenův syndrom. Důležitá je včasná diagnostika a léčba. V posledních letech se využívají k léčbě meningokokové infekce cefalosporiny 3. generace. Jako prevence je doporučováno očkování, které by mělo zabránit vážnějším průběhům infekce nebo jí samotné. V České republice se využívají tři konjugované tetravalentní vakcíny proti čtyřem séro skupinám a to A, C, Y a W. Proti séro skupině B se očkuje dvěma rekombinantními vakcínami. V České republice není vakcinace proti meningokokům povinná, ale je důrazně doporučována. Součástí prevence je také důležitá profylaxe blízkých osob, které byli v kontaktu s nakaženými infekcí *N. meningitidis*, k zabránění dalšímu šíření nákazy.

Pro průkaz *N. meningitidis* je využívána laboratorní diagnostika v podobě kultivace, molekulárních metod a dalších testů. Odebraným vyšetřovaným materiálem je mozkomíšní mok, hemokultura, výtěr z nosohltanu. Kultivace probíhá na obohaceném diagnostickém médiu jako je krevní či čokoládový agar nebo na selektivním médiu jako je Thayer-Martinův agar. Kromě kultivace je doporučováno provést vyšetření izolátu pomocí metody polymerázové řetězové reakce (PRC). Metoda PCR slouží k detekci DNA a poměrně rychle dokáže identifikovat bakterie. K dalším využívaným diagnostickým metodám patří také MLST nebo hmotnostní spektrometrie. Přestože rezistence meningokoka na antibakteriální látky není příliš vysoká, provádí se i testy sloužící k určení citlivosti/rezistence antibiotik. Testování se provádí pomocí kvalitativní diskové difúzní metody nebo kvantitativní metody k určení minimální inhibiční koncentrace.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie speciální*. Brno: Neptun, 2003. ISBN 80-902896-6-5.
- [2] PAVELKA, Jan a HOMOLA, Lukáš. Invazivní meningokoková onemocnění. *Pediatric pro praxi*. 2017, roč. 18, č. 3, s. 150-154. ISSN 1803-5264.
- [3] GREENWOOD, David; SLACK, Richard C. B.; PEUTHERER, John F. a SCHINDLER, Jiří. *Lékařská mikrobiologie: přehled infekčních onemocnění : patogeneze, imunita, laboratorní diagnostika a epidemiologie*. Praha: Grada, 1999. ISBN 80-7169-365-0.
- [4] DŽUPOVÁ, Olga. Komunitní purulentní meningitida. *Neurologie pro praxi*. 2021, roč. 22, č. 4, s. 260-263.
- [5] HEROLD, Rosanna; SCHROTEN, Horst a SCHWERK, Christian. Virulence Factors of Meningitis-Causing Bacteria: Enabling Brain Entry across the Blood–Brain Barrier. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, roč. 20, č. 21, s. 1-18. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms20215393>. [cit. 2025-06-15].
- [6] KOTELNIKOVA, O. V.; ZINCHENKO, A. A.; VIKHROV, A. A.; ALLILUEV, A. P.; SEROVA, O. V. et al. Serological Analysis of Immunogenic Properties of Recombinant Meningococcus IgA1 Protease-Based Proteins. Online. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016, roč. 161, č. 3, s. 391-394. ISSN 0007-4888. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3422-2>. [cit. 2025-06-18].
- [7] ROHÁČOVÁ, Hana. Meningococcal infections in childhood. Online. *Česko-slovenská pediatrie*. 2024, roč. 79, č. Suppl.1, s. 9-12. ISSN 00692328. Dostupné z: <https://doi.org/10.55095/CSPediatric2024/027>. [cit. 2025-03-18].
- [8] STEPHENS, David S; GREENWOOD, Brian a BRANDTZAEG, Petter. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Online. *The Lancet*. 2007, roč. 369, č. 9580, s. 2196-2210. ISSN 01406736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61016-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61016-2). [cit. 2025-06-15].
- [9] PRINCIPATO, Silvia; PIZZA, Mariagrazia a RAPPUOLI, Rino. Meningococcal factor H binding protein as immune evasion factor and vaccine antigen. Online. *FEBS Letters*. 2020, roč. 594, č. 16, s. 2657-2669. ISSN 0014-5793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13793>. [cit. 2025-06-15].
- [10] RAUSCH-PHUNG, Elizabeth A.; HALL, Walter A. a ASHONG, Derrick. *Meningococcal Disease (Neisseria meningitidis Infection)*. Online. Treasure Island,

- Florida (FL): StatPearls Publishing, 2025. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>. [cit. 2025-06-15].
- [11] PIZZA, Mariagrazia a RAPPUOLI, Rino. Neisseria meningitidis: pathogenesis and immunity. Online. *Current Opinion in Microbiology*. 2015, roč. 23, č. Host–microbe interactions: bacteria, s. 68-72. ISSN 13695274. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.11.006>. [cit. 2025-06-15].
- [12] HERWALD, H. a EGESTEN, A. (ed.). *Sepsis-Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Responses*. Online. Contributions to Microbiology. S. Karger, 2011. ISBN 978-3-8055-9710-4. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-9711-1>.
- [13] PELLANTOVÁ, Věra. Meningococcal diseases and their prevention. *Medicina pro praxi*. 2016, roč. 13, č. 5, s. 226-228. ISSN 12148687.
- [14] STANKOVIČ, Ivan. Meningokoková meningitida a sepse-naliehavá příhoda v ambulanci. *Via practica*. 2004, roč. 1, č. 4, s. 203-207. ISSN 1336-4790.
- [15] VAZ, Louise Elaine. Meningococcal Disease. Online. *Pediatrics In Review*. 2017, roč. 38, č. 4, s. 158-169. ISSN 0191-9601. Dostupné z: <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0131>. [cit. 2025-06-15].
- [16] SVITÁK, Roman. INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ – ÚVODNÍ DIAGNOSTIKA, LÉČBA A TRANSPORT PACIENTŮ. *Urgentní medicína*. 2016, roč. 19, č. 1, s. 27-29. ISSN 1212-1924.
- [17] NADEL, Simon. Treatment of Meningococcal Disease. Online. *Journal of Adolescent Health*. 2016, roč. 59, č. 2, s. S21-S28. ISSN 1054139X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.04.013>. [cit. 2025-06-15].
- [18] WU, Meng-Yu; CHEN, Chien-Sheng; TSAY, Chih-Yi; YANG, Giou-Teng; KE, Jian-Yu et al. Neisseria meningitidis Induced Fatal Waterhouse–Friderichsen Syndrome in a Patient Presenting With Disseminated Intravascular Coagulation and Multiple Organ Failure. Online. *Brain Sciences*. 2020, roč. 10, č. 3, s. 1-6. ISSN 2076-3425. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/brainsci10030171>. [cit. 2025-06-15].
- [19] *Invazivní meningokoková onemocnění-základní informace*. Online. In: SZÚ. 2025. Dostupné z: <https://szu.gov.cz/wp-content/uploads/2025/04/IMO-zakladni-informace.pdf>. [cit. 2025-06-15].
- [20] BARON, Samuel. In: *Medical microbiology*. 4th ed. Galveston: The University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996, Chapter 14. ISBN 0-9631172-1-1.

- [21] ROMANO, Roberta; GIARDINO, Giuliana; CIRILLO, Emilia; PRENCIPE, Rosaria a PIGNATA, Claudio. Complement system network in cell physiology and in human diseases. Online. *International Reviews of Immunology*. 2021, roč. 40, č. 3, s. 159-170. ISSN 0883-0185. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1833877>. [cit. 2025-06-18].
- [22] GRACIE, Kirsten; CORREA, Elon; MABBOTT, Samuel; DOUGAN, Jennifer A.; GRAHAM, Duncan et al. Simultaneous detection and quantification of three bacterial meningitis pathogens by SERS. Online. *Chem. Sci.* 2014, roč. 5, č. 3, s. 1030-1040. ISSN 2041-6520. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C3SC52875H>. [cit. 2025-06-16].
- [23] SEIDL, Zdeněk. *Neurologie pro nelékařské zdravotnické obory*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2733-2.
- [24] JANEGA, Pavol; KURACINOVA, Kristina Mikus; KLEINOVA, Barbora; ZELEZKOVOVA, Jarmila a JANEGOVA, Andrea. Purulent meningitis as complication of acute sinusitis in a patient with attenuated lamina cribrosa. Online. *Clinical Neuropathology*. 2022, roč. 41, č. 03, s. 89-91. ISSN 0722-5091. Dostupné z: <https://doi.org/10.5414/NP301416>. [cit. 2025-06-16].
- [25] ROHÁČOVÁ, Hana. Hnisavé a nehnisavé záněty centrální nervové soustavy. *Neurologie pro praxi*. 2006, roč. 7, č. 3, s. 128-130.
- [26] STEPHENS, David; CHANG, Qiuzhi a TZENG. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. Online. *Clinical Epidemiology*. 2012, roč. 2012, č. 4, s. 237-245. ISSN 1179-1349. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S28410>. [cit. 2025-06-15].
- [27] POLANECKÝ, Vladimír a GÖPFERTO VÁ, Dana. *Manuál praktické epidemiologie*. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 2015. ISBN 978-80-87023-37-2.
- [28] PLÍŠEK, Stanislav; CHLÍBEK, Roman; KOSINA, Pavel; BOŠTÍKOVÁ, Vanda a PRÁŠIL, Petr. Invazivní meningokoková onemocnění. *Interní medicína pro praxi*. 2011, roč. 13, č. 10, s. 391-393. ISSN 1212-7299.
- [29] OKONJI, Zuzana; KŘÍŽOVÁ, Pavla; MUSÍLEK, Martin; HONSKUS, Michal a ŠEBESTOVÁ, Helena. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2024. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie*. 2025, roč. 34, č. 3-4, s. 107-115. ISSN 1804-8668.

- [30] SUDARSANAM, Thambu D; RUPALI, Priscilla; THARYAN, Prathap; ABRAHAM, Ooriapadickal Cherian a THOMAS, Kurien. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. Online. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, roč. 2017, č. 6, s. 6-36. ISSN 14651858. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005437.pub4>. [cit. 2025-06-15].
- [31] PEŘAN, David; CMOREJ, Patrik Christian; PEKARA, Jaroslav a NESVADBA, Marcel. *Komentované kazuistiky z přednemocniční neodkladné péče*. Praha: Grada Publishing, 2020. ISBN 978-80-271-3008-5.
- [32] ŠENKÝŘOVÁ, Vladislava. Hemokultura. Online. *Urologie pro praxi*. 2012, roč. 13, č. 3, s. 135-136. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2012/03/10.pdf>. [cit. 2025-06-25].
- [33] HAN, Xiang Y.; HONG, Tao a FALSEN, Enevold. *Neisseria bacilliformis* sp. nov. Isolated from Human Infections. Online. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006, roč. 44, č. 2, s. 474-479. ISSN 0095-1137. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.474-479.2006>. [cit. 2025-06-15].
- [34] KREJČÍ, Eva. Vzdávající rezistence k antibiotikům a racionální antibiotická terapie. *Medicína pro praxi*. 2020, roč. 17, č. 1, s. 8-12.
- [35] KIETZMAN, Colin a TUOMANEN, Elaine. Acute Bacterial Meningitis: Challenges to Better Antibiotic Therapy. Online. *ACS Infectious Diseases*. 2019, roč. 5, č. 12, s. 1987-1995. ISSN 2373-8227. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00122>. [cit. 2025-06-15].
- [36] KŘÍŽOVÁ, Pavla; OKONJI, Zuzana a HONSKUS, Michal. Analýza očkování vakcínami proti meningokokovým onemocněním u pacientů s invazivním meningokokovým onemocněním, Česká republika, 2006–2022. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. 2023, roč. 72, č. 4, s. 243-347.
- [37] KŘÍŽOVÁ, Pavla. Očkování proti meningokokovému onemocnění. *Medicína pro praxi*. 2015, roč. 12, č. 1, s. 27-29. ISSN 1214-8687.
- [38] PELLANTOVÁ, Věra. Hnisavé meningitidy u dětí a možnosti prevence očkováním. *Pediatric pro praxi*. 2022, roč. 23, č. 5, s. 315-318.
- [39] DUDKOVÁ, Nikola a MAĐAR, Rastislav. VÝZNAM OČKOVÁNÍ V OCHRANĚ TĚHOTNÉ ŽENY, PLODU A NOVOROZENCE. *Očkování a cestovní medicína*. 2019, roč. 10, č. 1, s. 13-16.

- [40] DŽUPOVÁ, O.; HECL, M.; KRAČMÁROVÁ, R.; KRBOVÁ, L.; PAŘÍZKOVÁ, R. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby purulentní meningitidy. *Klin mikrobiol inf lék.* 2017, roč. 23, č. 2, s. 76-84.
- [41] KALOUSOVÁ, Marta. *Patobiochemie ve schématech.* Praha: Grada Publishing, 2006. ISBN 80-247-1522-8.
- [42] ROHÁČOVÁ, Hana. Invazivní meningokoková onemocnění. *Interní medicína pro praxi.* 2004, roč. 6, č. 1, s. 40-43. ISSN 1802-9342.
- [43] MACHÁČOVÁ, Nikola; KOTLÁŘOVÁ, Šárka; TREJTNAROVÁ, Božena a RADOŇOVÁ, Lenka. NOSIČSTVÍ NEISSERIA MENINGITIDIS U ŽÁKŮ STŘEDNÍCH ŠKOL. Online. *Středoškolská technika 2010-Stretech 2010.* 2010, roč. 4, č. 1, s. 1-8. Dostupné z: https://stretech.fs.cvut.cz/2010/sbornik_2010/pdf/1024.pdf. [cit. 2025-06-25].
- [44] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae: WHO manual.* Online. 2. Geneve: World Health Organization., 2011. Dostupné z: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11632>. [cit. 2025-06-25].
- [45] TEFERA, Zelalem; MEKONNEN, Feleke; TIRUNEH, Moges a BELACHEW, Teshome. Carriage rate of Neisseria meningitidis, antibiotic susceptibility pattern and associated risk factors among primary school children in Gondar town, Northwest Ethiopia. Online. *BMC Infectious Diseases.* 2020, roč. 20, č. 1. ISSN 1471-2334. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05080-w>. [cit. 2025-06-15].
- [46] VACKOVÁ, Zuzana; KOZÁKOVÁ, Jana; KŘÍŽOVÁ, Pavla a LEBEDOVÁ, Věra. Výběr vhodného klinického materiálu a postup izolace DNA pro účely detekce a typizace Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae molekulárními metodami v případě podezření na invazivní bakteriální onemocnění. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie.* 2015, roč. 24, č. 3, s. 102-104.
- [47] VACKOVÁ, Z.; LŽIČAŘOVÁ, D.; STOCK, N. K. a KOZÁKOVÁ, J. Detekce DNA Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae a Streptococcus pneumoniae v klinickém materiálu metodou real-time PCR. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie.* 2015, roč. 64, č. 4, s. 222-230.
- [48] KALMUSOVÁ, Jitka. RYCHLÁ PCR DIAGNOSTIK A INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHOINVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO

- ONEMOCNĚNÍ ONEMOCNĚNÍ. *Pediatric pro praxi*. 2005, roč. 6, č. 5, s. 247-248.
- [49] YOUNG, Nicholas a THOMAS, Mark. Meningitis in adults: diagnosis and management. Online. *Internal Medicine Journal*. 2018, roč. 48, č. 11, s. 1294-1307. ISSN 1444-0903. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/imj.14102>. [cit. 2025-06-15].
- [50] BRINK, M.; WELINDER-OLSSON, C. a HAGBERG, L. Time window for positive cerebrospinal fluid broad-range bacterial PCR and Streptococcus. *Infect Dis (Lond)*. 2005, roč. 47, č. 1, s. 869-877.
- [51] HONG, E.; BAKHALEK, Y. a TAHA, M.-K. Identification of Neisseria meningitidis by MALDI-TOF MS may not be reliable. Online. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019, roč. 25, č. 6, s. 717-722. ISSN 1198743X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.09.015>. [cit. 2025-06-15].
- [52] THERMO FISHER SCIENTIFIC. *Mueller Hinton Agar with 5 % Sheep Blood. Instructions for Use (IFU BT_IFU 0589, rev. 11 months ago)*. Online. In: Thermo Fisher Scientific. 2023. Dostupné z: https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/MBD/Instructions/MBD_BT_IFU-0589%20PB5007A%20MUELLER-HINTON%20AGAR%20WITH%20SHEEP%20BLOOD.pdf. [cit. 2025-06-15].
- [53] LIOFILCHEM®. *Antibiotické disky – Návod k použití. Rev. 10.22. Roseto degli Abruzzi*. Online. In: Liofilchem® s.r.l. 2022. Dostupné z: <https://www.liofilchem.com/featured-products/antibiotic-disc.html>. [cit. 2025-06-15].
- [54] LAHODA BRODSKÁ, Helena a KOHOUT, Pavel. *Laboratorní vyšetření v klinické praxi*. Praha: Grada Publishing, 2022. ISBN 978-80-271-3243-0.
- [55] VACCA, Paola; FAZIO, Cecilia; NERI, Arianna; AMBROSIO, Luigina; CARANNANTE, Anna et al. Antimicrobial susceptibility profiles and genotyping of Neisseria meningitidis of serogroup C, Italy, 2000–2020. Online. *Frontiers in Microbiology*. 2024, roč. 14, s. 1-10. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1272123>. [cit. 2025-06-15].