

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Clostridiové infekce u pacientů na JIP

Bc. Eva Májová

Diplomová práce

2016

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Eva Májová**
Osobní číslo: **Z14255**
Studijní program: **N5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Perioperační péče v gynekologii a porodnictví**
Název tématu: **Clostridiové infekce u pacientů na JIP**
Zadávající katedra: **Katedra porodní asistence a zdravotně sociální práce**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.


Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího
Rozsah pracovní zprávy: 50 stran
Forma zpracování diplomové práce: tištěná/elektronická
Seznam odborné literatury:

1. BERGMANN, D.; HORÁK, L. Kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Rozhledy v chirurgii*. Praha: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, 2008, roč. 87, č. 8, s. 409-412. ISSN 0035-9351.
2. DÍTĚ, P. et al. *Vnitřní lékařství: učebnice pro lékařské fakulty*. 2. dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007. 586 s. ISBN 978-80-7262-496-6.
3. GROSSMAN, S.; MAGER, D. *Clostridium difficile: implications for nursing*. *MEDSURG Nursing*. roč. 19, č. 3, s. 155-158. ISSN 1092-0811.
4. KAPOUNOVÁ, G. *Ošetrovatelství v intenzivní péči*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2007. 350 s. ISBN 978-80-247-1830-9.
5. VOJTILOVÁ, L.; HUSA, P.; SVOBODA, R. Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile* - rizikové faktory, hypervirulentní kmen a nové terapeutické možnosti. *Česká a slovenská gastroenterologie a hematologie*. Praha: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 2009, roč. 63, č. 4, s. 180-185. ISSN 1213-323X.


Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Karel Havlíček, CSc.
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: 1. prosince 2014

Termín odevzdání diplomové práce: 6. května 2016


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Markéta Morávcová, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 3. února 2016

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, 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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 4. 5. 2016

.....

Bc. Eva Májová

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému vedoucímu diplomové práce doc. MUDr. Karlu Havlíčkovi, CSc. za odborné vedení, rady a připomínky při zpracování této práce. Děkuji panu MUDr. Jiřímu Matyášovi, který mi pomohl při sběru dat pro výzkumnou část práce. Velké díky patří také rodině a přátelům, kteří mě během celého studia podporovali.

ANOTACE

Tato diplomová práce se zabývá kolitidou vyvolanou infekcí *Clostridium difficile*, která představuje významný zdravotnický problém ve vyspělých zemích. Teoretická část je zaměřena na charakteristiku původce, klinický obraz, diagnostiku, léčbu a prevenci onemocnění. Praktická část popisuje epidemiologická a klinická data pacientů s infekcí *C. difficile* hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče a zaměřuje se na rizikové faktory vedoucí k těžkému průběhu kolitidy vyvolané infekcí *C. difficile*.

KLÍČOVÁ SLOVA

Clostridium difficile, CDAD, rizikové faktory těžkého průběhu CDI, nozokomiální nákaza

TITLE

The clostridial infections in the ICU

ANNOTATION

This thesis deals with colitis caused by *Clostridium difficile* infection, which represents a major health problem in the developed countries. The theoretical part is focused on the characteristics of the agent, clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention of disease. The practical part describes the epidemiological and clinical data of patients with *C. difficile* infection hospitalized in the intensive care unit and focuses on risk factors of severe colitis caused by CDI.

KEYWORDS

Clostridium difficile, CDAD, risk factors of severe CDI, nosocomial infection

OBSAH

0	ÚVOD.....	13
	CÍLE PRÁCE.....	15
	TEORETICKÁ ČÁST	16
1	NOZOKOMIÁLNÍ NÁKAZY	16
1.1	Profesionální infekce.....	17
2	INFEKČNÍ PRŮJMOVÁ ONEMOCNĚNÍ	18
3	KLOSTRIDIOVÁ KOLITIDA.....	22
3.1	Základní charakteristika rodu <i>Clostridium difficile</i>	22
3.2	Epidemiologie	22
3.3	Klinické projevy a laboratorní nálezy	24
3.4	Definice těžkého průběhu klostridiové kolitidy.....	25
3.5	Rekurence onemocnění	29
3.6	Rizikové faktory pro vznik onemocnění	30
3.6.1	Antibiotika	30
3.6.2	Nemocniční prostředí a dezinfekční prostředky	31
3.6.3	Imobilita.....	31
3.6.4	Inhibitory protonové pumpy	31
3.6.5	Imunita a polymorbidita pacienta	31
3.7	Diagnostika	32
3.8	Léčba.....	35
3.8.1	Metronidazol nebo vankomycin	35
3.8.2	Další možnosti léčby CDI.....	36
3.9	Prevence	37
3.10	Další druhy klostridií	37
	PRAKTICKÁ ČÁST	40
4	VÝZKUMNÁ ČÁST.....	40

4.1	Výzkumné otázky.....	40
5	METODIKA VÝZKUMU.....	41
6	PREZENTACE VÝSLEDKŮ	42
7	DISKUZE	64
8	ZÁVĚR	70
9	POUŽITÁ LITERATURA	72
10	PŘÍLOHY	77

SEZNAM GRAFŮ

Graf č. 1 Mortalita na CDI udaná v procentech v závislosti na ATLAS skóre

Graf č. 2 Počet pacientů s CDI hospitalizovaných v jednotlivých letech rozdělený věkovou hranicí 65 let

Graf č. 3 Věkové rozložení pacientů s CDI

Graf č. 4 Poměr mužů a žen s lehkým a těžkým průběhem CDI

Graf č. 5 Přehled přijímacích diagnóz

Graf č. 6 Přehled užívaných antibiotik před vznikem CDI

Graf č. 7 Časový interval mezi užíváním vyvolávajících antibiotik a vznikem prvních příznaků CDI

Graf č. 8 Přehled využití léčby CDI v jednotlivých letech

Graf č. 9 Délka hospitalizace před výskytem prvních příznaků CDI

Graf č. 10 Délka hospitalizace po výskytu prvních příznaků CDI

Graf č. 11 Komplikace u pacientů s CDI

Graf č. 12 Hodnoty CRP u pacientů s CDI

Graf č. 13 Výskyt přidružených chorob

Graf č. 14 Příznaky určující těžký průběh CDI

Graf č. 15 Poměr pacientů s těžkým a lehkým průběhem CDI

Graf č. 16 Poměr pacientů nad 65 let s těžkým a lehkým průběhem CDI

Graf č. 17 Poměr pacientů hospitalizovaných 21 a více dní s lehkým a těžkým průběhem CDI

Graf č. 18 Poměr pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy s lehkým a těžkým průběhem CDI

Graf č. 19 Rozdělení pacientů s těžkým a lehkým průběhem CDI u jednotlivých přidružených chorob

SEZNAM TABULEK

Tabulka č. 1 Příznaky svědčící pro těžký průběh klostridiové kolitidy

Tabulka č. 2 ATLAS-prediktivní mortalitní skórovací systém u pacientů s CDI

Tabulka č. 3 CSI- prediktivní mortalitní skórovací systém u pacientů s CDI

Tabulka č. 4 Hodnoty leukocytů u pacientů s CDI

Tabulka č. 5 Užívané léky před vznikem CDI

Tabulka č. 6 Přehled možných rizikových faktorů na těžký průběh CDI

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení

ATB – antibiotika

CD – *Clostridium difficile*

CDAD – průjem/nemoc spojená s *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile*-associated diarrhea/disease)

CDI – infekce *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* infection)

CRP – C-reaktivní protein

CT – počítačová tomografie

ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

C. *difficile* – *Clostridium difficile*

DM – diabetes mellitus

ELFA – imunofluorescenční esej (enzyme linked fluorescent assay)

ELISA – enzymová imunoesej (enzyme linked immunosorbent assay)

GDH - glutamátdehydrogenáza

HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti (human immunodeficiency virus)

CHOPN- chronická obstrukční bronchopulmonární nemoc

IgA – imunoglobulin třídy G

ICHS – ischemická choroba srdeční

JIP – jednotka intenzivní péče

MRSA – meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus*

NAP1/027 – epidemický hypervirulentní kmen CD, ribotyp 027

PFGE – pulzní gélová elektroforéza (pulsed field gel electrophoresis)

PCR - polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)

REA – restriční endonukleázová analýza (restriction endonuclease analysis)

tcdB – gen pro toxin B

tcdC – regulační gen

tcdD – regulační gen

0 ÚVOD

Postantibiotické průjmy se vyskytují už od začátku užívání antibiotik, jelikož všechna antibiotika narušují normální střevní mikroflóru. S vývojem medicíny, hojným využíváním širokospektrých antibiotik a rostoucím počtem polymorbidních pacientů se zvyšuje počet pacientů s onemocněním vyvolaným bakterií *Clostridium difficile* (CD). Avšak ne všechny postantibiotické průjmy jsou způsobeny CD, příčinou může být také přemnožení *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* a nejčastěji kvasinek na úkor mikroflóry střeva. První zmínka o CD, jako původci pseudomembranózní kolitidy byla v roce 1978 a o tři roky později byly popsány toxiny A a B. Přestože je CD už desítky let považováno za významného střevního patogena, tak v posledních letech přibývá nových případů a také se zvyšuje závažnost onemocnění, mortalita a počty léčebných selhání (Vojtilová, Husa, Svoboda, 2009, s. 180-185). CD je v současné době hlavní příčinou nozokomiálních průjmů ve všech rozvinutých zemích světa. Navzdory intenzivnímu výzkumu nových účinných léků, je léčba stále závažný problém, hlavně v důsledku vysoké pravděpodobnosti rekurence a rezistenci na léčbu. Nejprve byl narůstající počet infekcí CD zaznamenán v Kanadě, USA a následně v ostatních zemích včetně většiny evropských. Některé analýzy dokumentují tento celosvětový vzestupný trend s odhadem více než 300 000 nových případů za rok. (Husa, Beneš, Nyč, 2013, s. 201-204).

V mezinárodní literatuře je onemocnění CD označováno jako *Clostridium difficile*-associated diarrhoea“ nebo „disease“ (CDAD) a jedná se o zánětlivé onemocnění tračníku vyvolané pomnožením kmene CD, který produkuje alespoň jeden z toxinů A a B. K tomuto patologickému pomnožení dochází často u starších a polymorbidních pacientů léčených širokospektrými antibiotiky. Plně rozvinutá choroba vyznačující se žlutavými povlaky na zarudlé edematózní sliznici se nazývá pseudomembranózní kolitida. Mnohdy, především zpočátku, onemocnění probíhá pouze pod obrazem nevýrazné kolitidy s mírnými průjmy, avšak vždy s rizikem nečekaného prudkého zhoršení stavu ohrožujícího život. Může dospět do fáze těžké pseudomembranózní kolitidy, probíhající pod obrazem sepse, nebo toxického megakolonu s parézou a nekrózou střeva. V chirurgické praxi může CDAD znamenat závažný problém, jelikož může náhle zhoršit stav u zdánlivě stabilizovaného pacienta, který byl během perioperačního období v typickém případě léčen antibiotiky. Příznaky mohou imitovat komplikace operačního výkonu a následná revize neobjasní příčinu zhoršeného stavu. Avšak i odkládání intervence u CDAD s nerozpoznanou nekrózou střevní stěny může vést ke smrti pacienta. Vzhledem k nebezpečnosti je třeba na tuto chorobu myslet a v případě podezření co

nejrychleji diagnózu ověřit průkazem toxinů ze stolice nebo endoskopickým vyšetřením. Vzhledem k tomu, že je CDAD infekční onemocnění, je žádoucí nemocného pacienta přesunout na infekční oddělení s možností intenzivní péče a pokud to není možné, zajistit alespoň bariérový systém ošetřování (Bergmann, Horák, 2008, s. 409-412).

Práce se skládá z teoretické části, kde jsou obecně popsány nozokomiální nákazy a infekční průjemová onemocnění a dále už podrobně samotná klostridiová kolitida, její rizikové faktory, komplikace, diagnostika, léčba a prevence. Výzkumná část je zaměřena na zhodnocení epidemiologických a klinických dat u pacientů s prokázanou infekcí *C. difficile* hospitalizovaných v daném zdravotnickém zařízení, v daném časovém období. V diskuzi a závěru jsou prezentovány výsledky získaných dat a jsou zpracovány do tabulek a grafů. Dále je popsána metodika sběru dat a formulovány výzkumné otázky.

CÍLE PRÁCE

Cílem teoretické části práce bylo vysvětlit, co představuje infekce bakterií *Clostridium difficile*, čím je nebezpečná pro pacienty, popsat její rizikové faktory, klinický obraz, diagnostiku, léčbu, prevenci a péči o pacienta.

Prvním cílem praktické části bylo popsat epidemiologická a klinická data pacientů s infekcí *Clostridium difficile* hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče chirurgické kliniky v daném zdravotnickém zařízení krajského typu v letech 2010-2015:

- Popsat základní rysy pacientů ve zkoumaném souboru jako je věk, pohlaví, přidružené choroby a užívané léky.
- Zjistit, jestli pacienti užívali možná vyvolávající antibiotika a za jak dlouho se vyskytly první příznaky CDI.
- Popsat léčbu CDI, která byla u pacientů využívána.
- Určit skupinu pacientů s těžkým průběhem CDI.

Druhým cílem bylo popsat, jak se dosud zkoumané rizikové faktory pro těžký průběh CDI vyskytovaly u pacientů s těžkým průběhem ve sledovaném souboru.

.

TEORETICKÁ ČÁST

1 NOZOKOMIÁLNÍ NÁKAZY

Nemocnice je prostředí podporující vznik a šíření infekcí, což vyplývá ze dvou skutečností. V první řadě se zde koncentrují nemocní jedinci. Většina nemocí a také každá operace přímým či nepřímým způsobem snižuje výkonnost imunitního systému, což činí z pacientů v nemocnicích vnímavé jedince. V druhé řadě, soustředí-li se velké množství vnímavých jedinců na malém prostoru, jedná se o velkou příležitost pro různé patogenní mikroorganismy, které se postupně začnou adaptovat na tento zdroj obživy. V současné době je podstatou adaptace především narůstající odolnost vůči různým antibiotikům a dezinfekčním prostředkům. Jestliže dojde k rozvoji nozokomiální infekce u konkrétního pacienta, největší měrou se na tom obvykle podílí porucha přirozených bariér a porucha funkce imunitního systému. Poruchu přirozených bariér může způsobit mechanická perforace kůže nebo sliznice operačním výkonem či vpichem jehly, zavedení cizorodého materiálu umožňujícího mikrobiální kolonizaci (močový katetr) nebo působení léků (antacida snižují pH žaludku, ATB vyhubí přirozenou flóru apod.). Imunitní systém mohou ovlivnit samotné nemoci, anestezie, použitá léčba (cystostatika, kortikosteroidy) nebo stres (Beneš, 2009, s. 594-595).

Nemocniční nákazy významně ovlivňují morbiditu a mortalitu pacientů a jejich výskyt významně zvyšuje finanční náklady na léčbu základního onemocnění, jelikož se prodlužuje délka hospitalizace, zvyšují náklady na léky a reoperace apod. Jejich výskyt je u jednotlivých zdravotnických zařízení také uznávaným ukazatelem kvality léčebně-preventivní péče. Statistické údaje uvádějí, že se nozokomiálními infekcemi nakazí zhruba každý dvacátý pacient, což činí asi 100 000 osob ročně. Dá se předpokládat, že skutečný výskyt je ještě vyšší. Vyšší výskyt je zjišťován na invazivních pracovištích (ARO, JIP, traumatologie, chirurgie apod.) a na odděleních s vyšším výskytem imunokompromitovaných pacientů (Vytejková et al., 2011, s. 51).

Nozokomiální nákazy je možno definovat dle Šrámové: „Nemocniční (nozokomiální) nákazou se rozumí nákaza exogenního i endogenního původu, která vznikla v příčinné souvislosti s pobytem osob ve zdravotnickém zařízení (ústavní i ambulantní části). Za nemocniční nákazu se považuje i nákaza, která se projeví teprve po propuštění do domácí péče nebo po přeložení do jiného zdravotnického zařízení. Pro správnou definici nozokomiálních nákaz je důležité místo přenosu, a nikoli místo, kde je nákaza zjištěna“ (Šrámová, 1995, s. 14). Definice není však příliš praktická, jelikož často nelze objektivně

rozhodnout, jestli infekce splňuje daná kritéria. Byla tedy stanovena obecně uznávaná pravidla umožňující zachytit většinu případů nozokomiálních nákaz. Z takto získaných výsledků je možné sledovat dynamiku těchto onemocnění a porovnávat jejich výskyt mezi nemocnicemi či odděleními. Nozokomiální nákazy jsou pro podobné epidemiologické účely definovány jako infekce, které propuknou po 48 hodinách od přijetí do nemocnice. Tuto definici je možno použít při běžných bakteriálních infekcích s krátkou inkubační dobou tvořící většinu nozokomiálních nákaz (Beneš, 2009, s. 594).

Nozokomiální nákazy se z různých hledisek nejčastěji dělí do čtyř skupin. První je rozdělení podle vyvolavatele infekce. Nozokomiální nákazy mohou být tedy virové, bakteriální, mykotické a parazitární. Bakteriální infekce je ještě možno rozlišit na grampozitivní a gramnegativní. Druhé rozdělení je podle zdroje infekce, které mohou být exogenní nebo endogenní. Při exogenní infekci přechází etiologické agens na pacienta z nemocničního prostředí. Endogenní infekce způsobuje pacientova mikroflóra. Další rozdělení je podle charakteru infekce. Mohou být nespecifické a specifické. Nespecifické infekce se běžně vyskytují i mimo nemocnici a specifické vznikají v souvislosti s konkrétním lékařským výkonem (např. pooperační infekce), případně v situaci, která nenastává mimo nemocnici (infekce u pacientů v intenzivní péči). Poslední rozdělení je podle infikovaného orgánu nebo systému, kdy se hovoří o respiračních infekcích, gastrointestinálních infekcích, ORL infekcích a podobně. Největšími skupinami nozokomiálních infekcí ve vyspělých zemích jsou infekce močového traktu, chirurgické ranné infekce, infekce krevního řečiště a nozokomiální pneumonie. Ostatní nozokomiální nákazy tvoří asi jen 10-20 % (Beneš, 2009, s. 594-595).

1.1 Profesionální infekce

Přenosem infekce není ohrožen pouze pacient, ale také zdravotnický personál. Virové hepatitidy A, B, C a tuberkulóza patří mezi největší hrozby. Dále se vyskytují infekce jako svrab, keratokonjunktivitidy, infekční mononukleóza, varicella-herpes zoster, akutní průjmová onemocnění, meningoková meningitida a respirační virové infekce.

Pravděpodobnost vzniku závisí na konkrétním oddělení, charakteru práce a typu biologického materiálu ve vztahu k onemocnění pacienta. Vyskytují se jako následek přímého styku se zdrojem nákazy, nepřímého kontaktu s kontaminovanými předměty nebo důsledek vystavení se biologickému materiálu. K přenosu dochází zejména při nepoužívání ochranných pomůcek, nedostatečné hygieně rukou a při neopatrné manipulaci s biologickým materiálem kontaminovaných osob (Vytejková et al., 2011, s. 53).

2 INFEKČNÍ PRŮJMOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Akutní gastroenteritidy jsou zánětlivá onemocnění žaludku a střev. Klinicky se projevují především průjmem a zvracením. Průjem byl Světovou zdravotnickou organizací definován jako stav charakterizovaný dvěma nebo více řídkými stolicemi denně, nebo i jedinou řídkou stolicí obsahující krev, hlen nebo hnis. Infekční průjem je průjem způsobený infekčními agens, a je často provázen příznaky, jako jsou nauzea, zvracení a křeče v břiše. Infekční průjmová onemocnění jsou v celosvětovém měřítku druhou nejčastější příčinou morbidit (na prvním místě jsou infekce dýchacích cest) a mortality (po kardiovaskulárních chorobách). Na průjmy ročně umírá v rozvojových zemích 5-10 miliónů lidí. Také ve vyspělých státech postihují velké množství lidí a jsou častou příčinou návštěv lékařů, hospitalizací a úmrtí. Za posledních 20 let se v České republice postupně měnila epidemiologická situace. Salmonelóza a shigelóza výrazně ubylo a nejčastější bakteriální infekcí se staly kampilobakteriomy. Ve většině nemocnic je velkým problémem narůstající počet onemocnění, které jsou vyvolané toxiny *Clostridium difficile*. (Husa et al., 2011, s. 19)

Průjmy se dělí do několika skupin podle mechanismu, který způsobil onemocnění. Osmotický průjem je důsledkem akumulace málo vstřebatelných substancí ve střevě, které jsou osmoticky aktivní a nasávají vodu do lumen. Typickou příčinou je příjem sorbitolu, fruktózy, solí hořčičků, natriumsulfátu, natriumfosfátu a citrátu a laktulózy apod. Po přerušení příjmu těchto substancí průjem ustává. Příčinou může být také specifická porucha absorpce laktózy nebo malabsorpce. Sekreční průjem způsobují abnormality sekrece či absorpce elektrolytů. Takovou změnu může navodit např. cholery toxin, který aktivuje adenylátcyklázu na membráně enterocytů a prostřednictvím cAMP působí inhibici absorpce NaCl a na druhé straně sekreci sodíkových a chloridových iontů do lumen střeva. Exsudativní průjem nastává při poškození sliznice střeva (zánětlivý průjem). Exsudace je součástí zánětlivé reakce a jejím hlavním úkolem je do ložiska infekce dopravit protilátky, leukocyty, komplement a jiné složky nutné pro boj s infekcí. Exsudace tekutiny má při infekčním průjmu ještě další význam. Na průjem je možno pohlížet jako na očištný mechanismus a jeho vyvolání je snaha vyplavit infekční agens z organismu. Avšak zánětlivý průjem může být vyvolán i neinfekční příčinou (ulcerózní kolitida). Po resekcích ilea a části tračnicku, po gastrektomii, vagotomii, při diabetu, thyreotoxikóze, sklerodermii nebo při dráždivém tračnicku se může vyskytnout průjem z poruch střevní motility. U těchto nemocí zrychlením peristaltiky střeva dochází ke kratšímu kontaktu trávené potravy se sliznicí a tím i k omezení vstřebávání vody. Z tohoto důvodu je vyprazdňován větší objem řídké stolice. Po resekcích střeva se nevstřebávají

žlučové kyseliny a způsobují urychlenou pasáž tlustým střevem, což opět omezuje vstřebávání vody. Žlučové kyseliny jsou navíc působením bakterií v tlustém střevě metabolizovány a tyto metabolity stimulují sekreci vody a NaCl (Beneš, 2009, s. 466).

Jednotlivé druhy patogenních bakterií se ve způsobu, kterým vyvolávají onemocnění, liší. Prvním způsobem je adherence a kolonizace sliznice spojená s produkcí toxinů. Proteiny, které produkují bakterie této skupiny, jim umožní adherovat ke stěně střevní, potlačit normální střevní flóru a kolonizovat tak střevní sliznici. Tyto bakterie nejsou invazivní, ale mohou vyvolat průjem prostřednictvím svých toxinů. Enterotoxické kmeny *E. coli* a *Vibrio cholerae* tvoří toxiny působící na sekreční systém enterocytů, čímž vyvolávají typické, extrémně obsažné vodnaté průjmy. Stolice má vzhled rýžového odvaru a je bez patologických příměsí. Sliznice přitom není poškozena a celkové známky zánětu nejsou přítomny. Jiné typy toxinů produkují *Shigella dysenteriae*, enterohemoragické kmeny *E. coli*, *Clostridium difficile* a *Vibrio parahemolyticus*. Ty způsobují destrukci přilehlých slizničních buněk a poté vznikají průjmy provázené celkovými příznaky (vzestup zánětlivých markerů, horečka, apatie). Ve stolicích se může nacházet krev nebo hlen. Dalším způsobem je invaze do enterocytů a jejich destrukce. Bakterie napadají buňky slizničního epitelu a následně se v nich množí. Do hlubších tkání však neinvadují ani nevyvolávají bakteriémií nebo sepsi. Příkladem jsou shigely nebo enteroinvazivní *E. coli*. Ve střevní sliznici vznikají místa ostrůvkovité destrukce enterocytů projevující se makroskopicky jako vředy. Změny probíhají především v oblasti tlustého střeva. Nemocný má horečku, zvýšené zánětlivé markery a ve stolici krev a hlen. Třetím způsobem je invaze do M-buněk sliznice a do hlubších tkání. M-buňky jsou specializované buňky ve střevní sliznici fagocytující různé částice ze střevního lumen a předávají je antigen prezentujícím buňkám a lymfatickým tkáním uloženým bezprostředně pod sliznicí. Tohoto mechanismu využívají některé bakterie k tomu, že samy napadají M-buňky, případně se jimi nechávají transportovat do hlouběji uložených tkání. Příkladem mohou být *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* nebo *Yersinia enterocolitica*. Některé bakterie jsou více přizpůsobené invazivní roli a vyvolávají celkové onemocnění, při kterém postižení střevní sliznice ustupuje do pozadí (*Salmonella Typhi*, *Yersinia pseudotuberculosis*). Tato skupina bakterií poškozuje střevní epitel a zároveň je schopna invaze do hlubších tkání organismu. Vyvolávají horečnatá průjmová onemocnění a také mohou způsobit i mezenteriální lymfadenitidu a sepsi u oslabených jedinců. Posledním způsobem je produkce enterotoxinů mimo hostitelský organismus. Enterotoxiny se mohou tvořit i pro množení mikrobů v potravě a po jejím požití nastupuje za několik hodin průjem a zvracení. Mezi původce těchto enterotoxinů patří zejména *Clostridium perfringens*,

Staphylococcus aureus a *Bacillus cereus*. Sliznice není působením toxinů poškozena (Beneš, 2009, s. 466-467).

Mezi obranné faktory zabraňující invazi mikroorganismů patří acidita žaludeční šťávy, která je efektivní antimikrobiální ochranou. Při fyziologickém pH žaludku (< 3) je během 30 minut likvidováno až 99,9 % požitých koliformních bakterií. Většina patogenů, která vyvolává průjmová onemocnění je adaptována na mírně alkalické prostředí tenkého střeva a kyselému pH žaludku není schopna odolat. Tato fyziologická bariéra je oslabena při užívání antacid nebo H₂-antagonistů, po operacích žaludku, při chronických zánětech a v dalších podobných situacích. Avšak některé mikroorganismy dokázaly kyselého prostředí v žaludku využít ve svůj prospěch a jsou aktivovány právě vysokou aciditou, která se volně přírodě nevyskytuje. Jedná se o cysty lamblí (*Giardia intestinalis*). Druhým obranným faktorem je intaktní sliznice a motilita tenkého střeva, která spolu s kontinuální obnovou střevního hlenu odstraní většinu požitých bakterií z proximální části tenkého střeva. Podání antimotilik může vést k závažnějšímu průběhu průjmového onemocnění s protražovanými horečkami a bakteriemií a také k častějším komplikacím. K závažnějšímu průběhu průjmového onemocnění mohou vést také anatomické anomálie střeva (divertikly, píštěle) a systémové choroby (diabetes mellitus, sklerodermie apod.). Rychlá obměna enterocytů také brání invazi mikroorganismů a to z důvodu krátké životnosti (3-5 dní) enterocytů. Bakterie, které adherovaly napovrch střevního epitelu jsou při přirozené výměně enterocytů odplavovány zpět do střevního lumen. Tato rychlá výměna může být omezena malnutricí nebo střevní ischemií (včetně šokového stavu). Významné je podávání cytostatik poškozujících dělicí se buňky. Dalším faktorem je střevní mikroflóra, za normálních okolností tvořena z 99,9 % anaerobními bakteriemi. Její úbytek nebo změna ve složení, vyvolaná například antibiotickou léčbou, usnadňuje potencionálním patogenům pomnožení a podporuje vznik závažných infekcí. Posledním faktorem je imunitní systém střeva označovaný akronymem GALT (gult-associated lymphoid tissue) a zahrnuje lymfoidní buňky ve střevní sliznici, podslizniční lymfatické tkáně a mezenterické uzliny. Imunitní systém má především za úkol rozlišit indiferentní antigenní podněty od nebezpečných. Až poté může rozvinout proti nebezpečným podnětům specifickou imunitní odpověď (Beneš, 2009, s. 467-468).

Zásadní je v léčbě průjmových onemocnění včasná a dostatečná rehydratace s úpravou vnitřního prostředí a brzká realimentace. Tekutiny se doplňují podle předpokládaných ztrát. Nutno vzít v úvahu, že tekutina je z těla odváděna nejen průjmem a zvracením, ale také při horečkách a pocení. Opatrně je třeba přistupovat k rehydrataci u kardiaků, diabetiků

a pacientů s renální insuficiencí. Obecně se k medikamentózní léčbě využívají adsorbencia, střevní dezinficiencia, antimotilika (nejsou vhodné při průjmech způsobených invazivními patogeny), probiotika a antibiotika (Husa, et al., 2011, s. 158-159).

3 KLOSTRIDIOVÁ KOLITIDA

3.1 Základní charakteristika rodu *Clostridium difficile*

Clostridium difficile je grampozitivní anaerobní sporulující bakterie. Její šířka se pohybuje od 0,6 do 1,6 μm , délka od 4 do 16 μm . Tyto bakterie snadno sporulují ve střevě. Spóry jsou odolné vůči běžným dezinfekčním prostředkům a na několik týdnů až měsíců dokáží infikovat prostředí, kde pacient pobýval. Normálně je množení této bakterie fyziologickou mikroflórou potlačeno, avšak následkem antibiotické léčby dojde k narušení rovnováhy přirozené střevní mikroflóry. CD je obecně neinvazivní mikroorganismus a ke vzniku onemocnění je nutná kombinace infekce toxigenními kmeny CD a již zmiňované narušení střevní mikroflóry (Beneš, 2009, s. 271-272). Ve vegetativní formě bakterie produkuje dva termolabilní proteinové toxiny: A (enterotoxin) a B (cytotoxin). Toxin A způsobuje nepřímo cytokiny hypersekreci tekutin a hemoragicko-zánětlivý proces na střevní sliznici. Toxin B je zodpovědný za apoptózu ovlivněním aktinového cytoskeletu buňky. Produkci toxinů A a B řídí dva regulační geny (*tcdC* a *tcdD*). Nově byl popsán ještě binární toxin (Razavi, Apisarnthanarak, Mundy, 2007, s. 300-307).

3.2 Epidemiologie

CD je v současné době jedním z nejvýznamnějších původců nozokomiálních infekcí a pravděpodobnost, že budou pacienti kolonizováni, roste s délkou jejich hospitalizace a také závisí na lokální epidemiologické situaci. Dosud neprokázaný, ale velmi pravděpodobný zdroj kolonizace a možné infekce mohou být domácí zvířata a některé produkty z masa. Především se jedná o prasata (Husa, 2013, s. 743-746).

Udává se, že asi 5 % dospělé populace je bezpříznakově osídleno CD. Také u více než 50 % novorozenců se CD vyskytuje jako součást střevní flóry. U starších dětí se CD vyskytuje velmi zřídka, což se dá vysvětlit nepřítomností specifických receptorů vážících toxin A (Morris, 2013, s. 57-72).

Od roku 2002 je ve vyspělých zemích světa hlášena vyšší incidence CDAD, která má mnohem těžší průběh, častější rekurence, vyšší letalitu a delší dobu hospitalizace. Vyskytuje se i ve skupinách, v minulosti považovaných za minimálně ohrožené, jako jsou například těhotné ženy a ženy po porodu, mladší pacienti a také pacienti, kteří neužívali antibiotika. Tyto epidemie jsou z velké části spojeny s infekcí hypervirulentním kmenem CD, v literatuře

označovaným jako NAP1 (North American pulsed-field type 1), protože při diagnostice založené na pulzní gelové elektroforéze (PFGE) vytváří tento kmen specifický sled linií. Dále je na základě PCR (polymerase chain reaction) ribotypizace NAP1 charakterizován jako ribotyp 027. (Vojtilová, Husa, Svoboda, 2009, s. 180-185). Podle třetího vyšetření PCR-REA (restriction endonuclease analysis) jsou kmeny 027/NAP1 řazeny do toxinotypu III. V západních zemích Evropy vyvolaly závažné epidemie také ribotypy 001, 014, 046, a 106. Kmen 027/NAP1 je hypertoxigenní, což znamená, že došlo k mutaci, která způsobuje až 20x vyšší produkci klostridiových toxinů, dále má schopnost šířit se epidemicky kvůli jeho vysoké rezistenci k antibiotikům a odolnosti jeho spor k běžným dezinfekčním prostředkům. Na zvýšeném záchytu potvrzených CDAD se nejspíš podílí i zvýšený počet monitorovaných pacientů, lepší surveillance navazující na již proběhlé epidemie a citlivější vyšetřovací metody (Beneš, Sýkorová, 2006, s. 247-251). U těžkých forem v České republice byl opakovaně prokázán relativně vzácný ribotyp 176, který bývá z důvodu podobnosti označován také jako „027 like“ (Husa, Beneš, Nyč, 2013, s. 201-204). V roce 2013 bylo typizováno pomocí ribotypizace založené na kapilární elektroforéze 624 izolátů *C. difficile* z 11 mikrobiologických pracovišť v České republice. Z celkem 75 identifikovaných různých ribotypů příslušelo 40% k již zmiňovanému ribotypu 176. K dalším často opakujícím se ribotypům patřily: 001, 012, 014, 017, 020 a 078 (Krůtová, Matějková, Nyč, 2013, s. 399-401).

Aby se omezil rozvoj tohoto závažného a často i smrtelného onemocnění, je hlavní částí mezioborová spolupráce. Velmi důležitá je racionální antibiotická terapie vycházející z toho, že i indikačně správné podání antibiotik může být nebezpečné v prostředí kontaminovaném CD. Nejrizikovější antibiotika (fluorochinolony, aminopeniciliny, cefalosporiny) by měla být volena jen v krajních případech, kdy nemohou být nahrazena antibiotiky z hlediska vzniku CDI méně rizikovými. Nejdůležitější je spolupráce s antibiotickým střediskem a mikrobiologií. Na odděleních s pacienty více ohroženými CDI (oddělení břišní chirurgie, ortopedie, onkologie a všechny JIP, kde pacienti setrvávají delší dobu) nebo na odděleních, kde se onemocnění vyskytlo v minulosti (kvůli několikaměsíčnímu přežívání spor), je nutná zvýšená pozornost (Husa, 2013, s. 743-746).

Protiepidemická opatření proti vzniku nozokomiální CDI jsou izolace nemocných a dezinfekce prostředí. Při vstupu na pokoj musí personál užívat ochranné pomůcky chránící před kontaktní nákazou, zvláště důležité jsou jednorázové rukavice a časté mytí rukou, ke kterému se nepoužívají alkoholové roztoky podporující klíčení spor. Izolační režim

pacienta trvá, dokud neustanou průjmy. Po jeho propuštění je nutná pečlivá mechanická očista a také dezinfekce pokoje sporicidními prostředky.

Po skončení léčby CDI se nedělá mikrobiologické vyšetření stolice kvůli prokázání eventuálního nosičství, jako je tomu u jiných průjmových onemocnění, které jsou vyvolané salmonelami či shigelami. Nakažlivost CDI je vázána na existenci průjmů, takže vyšetření ani antibiotická léčba není indikována u bezpříznakových osob (personál, rodina či další pacienti v kontaktu), proto také o době trvání izolace rozhodují pouze klinická hlediska (Beneš, Husa, Nyč, 2012, s. 160-167).

3.3 Klinické projevy a laboratorní nálezy

Závažnost CDAD se pohybuje od asymptomatického nosičství, přes nekomplikovanou kolitidu (bez pablán), až po těžkou pseudomembranózní kolitidu, která probíhá pod obrazem sepse, a toxické megakolon (Husa, Beneš, Nyč, 2013, s. 201-204). U mladších pacientů bez poškození celkového stavu vzniká kolitida způsobená *C. difficile* nejčastěji po antibiotické léčbě a projevuje se akutními průjmy s možnými horečkami a zvracením. Stolice nebývají objemné, ale jsou časté a páchnoucí. U pacientů, kteří jsou upoutáni na lůžko, můžou být mylně považovány za náhle vzniklou inkontinenci stolice. Při těžších formách se objevují bolesti břicha, meteorismus a postupné oslabování střevní peristaltiky. U starších nemocných může docházet k apatii a kvantitativní poruše vědomí. Onemocnění se může zkomplikovat vznikem subileózního až ileózního stavu s rozvojem toxického megakolon, kde vážně hrozí nekróza, perforace střeva a peritonitida. Toxické megakolon s paralytickým ileem, s dilatací kliček tlustého a později i tenkého střeva je nejtěžší forma klostridiové kolitidy a letalita se pohybuje mezi 30-80%.

O klostridiové infekci by se mělo uvažovat především v těchto situacích:

-akutní průjmové onemocnění u pacientů užívajících antibiotika (také do 2 týdnů po ukončení kúry);

-akutní průjmové onemocnění s výrazným meteorismem, subileózním stavem, bolestmi břicha a/nebo leukocytózou, kdy byla vyloučena náhlá příhoda břišní;

-akutní průjmové onemocnění, které vzniklo v nemocnici a to především u starších a nepohyblivých pacientů nebo pokud se na oddělení onemocnění vyskytlo již dříve (Beneš, Husa, Nyč, 2012, s. 160-167).

Řada případů CDAD může probíhat atypicky bez dominujícího průjmu. Může být přítomna pouze horečka, meteorismus, bolesti břicha nebo vzestup zánětlivých parametrů. U těchto pacientů bývá někdy omylem diagnostikován subileus neinfekčního původu, poruchu trávení nebo zhoršení celkového stavu kvůli zhoršení základní choroby (Beneš, Sýkorová, 2006, 247-251). Nebezpečnost tkví v tom, že rozvoj komplikací může být velice náhlý a ze zdánlivě stabilizovaného stavu. Variantou tohoto je plíživá CDAD s občasnou kašovitou stolicí, lehkým zvýšením zánětlivých markerů a postupným rozvojem těžké malnutrice. Výjimečně se nemoc projevuje jako pravostranná kolitida s bolestivostí v pravé jámě kyčelní, subileózním až ileózním stavem na tenkých kličkách, často bez průjmů. Klinický nález může být zaměněn s akutní apendicitidou, atakou Crohnovy choroby nebo jinou náhlou příhodou břišní (Bergmann, Horák, 2008, s. 409-412).

V laboratorních výsledcích se nachází výrazná leukocytóza s neutrofilii a posunem doleva. Leukocytóza (obvykle přes 20 000/mm³) kontrastuje s většinou jen lehce zvýšeným C-reaktivním proteinem (CRP). Dále pak může být přítomna minerálová dysbalance, pokles albuminu a eventuálně hyperazotémie prerenální povahy při dehydrataci (ev. renální při septickém šoku). Extrémní leukocytóza (přes 30 000/mm³) se pravidelně nachází při perforačních komplikacích nebo při toxickém megakolon (Bergmann et al., 2007, s. 1100-1107; Bergmann, Horák, 2008, s. 409-412).

S ohledem na stav nemocného se ze zobrazovacích metod využívá nativní snímek břicha, abdominální ultrasonografie a ojediněle také CT. V těžších případech je při abdominální ultrasonografii i při CT vyšetření viditelné ztluštění stěny tračníku a volná tekutina v břišní dutině. Přestože nález není charakteristický pro diagnózu, vzhledem k neinvazivnosti metody jde o užitečné vyšetření pomáhající posoudit závažnost stavu. Na nativním snímku břicha je možné pozorovat v pokročilých fázích onemocnění naprosté vymizení plynu v tračníku a s tím související ileózní stav na kličkách tenkého střeva (Bergmann, Horák, 2008, s. 409-412).

3.4 Definice těžkého průběhu klostridiové kolitidy

Těžký průběh podle anglosaské literatury je charakterizován minimálně jednou z uvedených skutečností: hospitalizace na jednotce intenzivní péče pro léčbu CDI nebo přidružených komplikací, operační výkon pro toxické megakolon, perforace střeva, kolitida nereagující na léčbu, smrt do 30 dnů od diagnózy CDI (bezprostřední nebo vedlejší příčina). V klinických

studiiích se pacienti nejčastěji dělí podle nejvyšší hodnoty leukocytózy a kreatininu, sérového laktátu, případně podle nejnižší hodnoty sérového albuminu. Dále se hodnotí stupeň závažnosti průjmu u CDI. Rozdělení průjmů podle objemu stolice (lehký do 500 ml, středně těžký od 500 do 2000 ml a těžký nad 2000 ml stolice) je prakticky těžce proveditelné u inkontinentních a nespolupracujících nemocných.

V roce 2006 byl na kongresu Infectious Diseases Society of America předveden jeden z prvních systémů třídění pacientů. Týká se nejen symptomů průjmu, ale také symptomů onemocnění. Udělují se body za horečku nad 38°C, systolický tlak krve pod 100 mmHg, ileus, leukocytózu nad $15 \times 10^9/l$ a známky ztlustění stěny střeva na CT zobrazení (Kuijper, Dissel, Wilcox, 2007, s. 376-383).

V roce 2009 byl Evropskou společností klinické mikrobiologie a infekčních nemocí zpracován doporučený postup léčby CDI. Těžký průběh je definován přítomností minimálně jednoho z těchto příznaků: horečka nad 38,5 °C, hemodynamická nestabilita a septický šok, známky peritonitidy, třesavka, paralytický ileus, leukocytóza nad $15 \times 10^9/l$, vzestup laktátu v séru, endoskopicky zjištěná pseudomembranózní kolitida, zobrazovací metodou prokázané rozpětí tračníku, zkrucování perikolické tukové tkáně nebo jinak neobjasněný ascites (Bauer, Kuijper, Dissel, 2009, s. 1067-1079).

Na jeho základě byl v České republice zpracován stále platný Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*, který je garantovaný Společností infekčního lékařství ČLS JEP, Společností pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP a Společností pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP z roku 2014. V tabulce jsou zobrazeny příznaky svědčící pro těžký průběh klostridiové kolitidy. Za lehkou formu se CDI považuje, pokud je počet stolic pod 4/den a chybí příznaky těžké kolitidy.

Tabulka č. 1

Příznaky svědčící pro těžký průběh klostridiové kolitidy (převzaté z dokumentu Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*) (Beneš et al., 2014, s. 56-66).

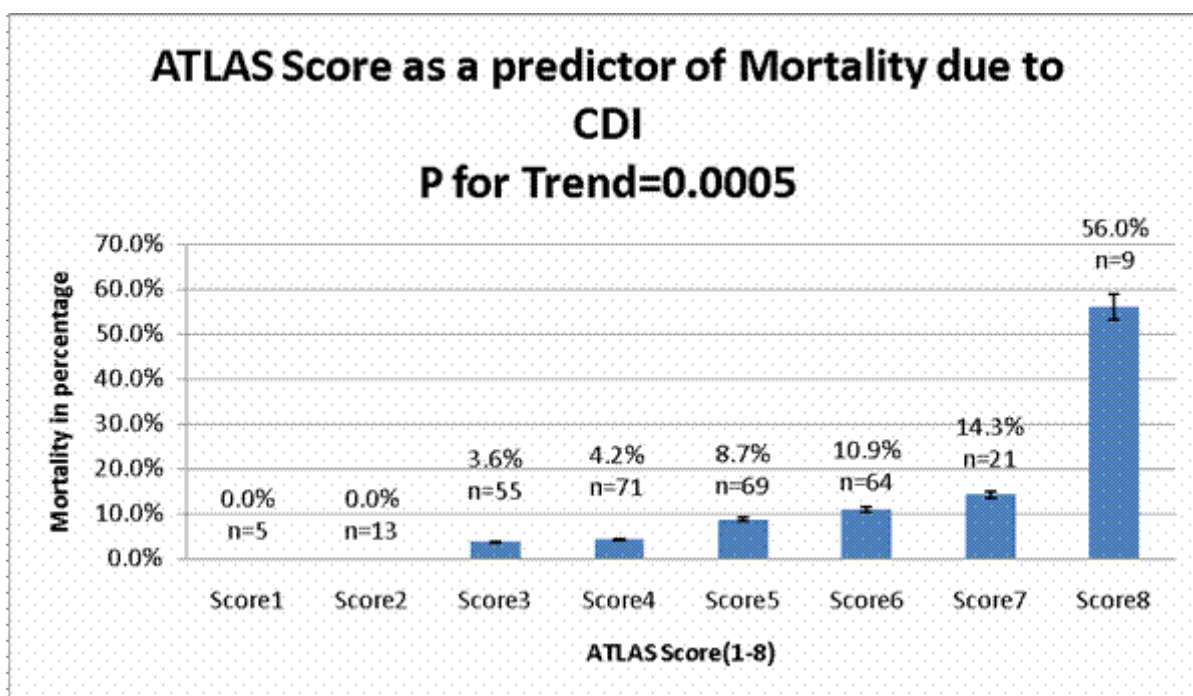
- horečka $>38,5$ °C
- zimnice a třesavky
- hemodynamická nestabilita včetně septického šoku
- známky peritonitidy
- paralytický ileus
- leukocytóza $>15 \times 10^9/l$
- posun doleva (>20 % tyčí v diferenciálu leukocytů)
- vzestup kreatininu v séru (>50 % nad obvyklou hodnotu)
- vzestup hladiny laktátu v séru
- pseudomembranózní kolitida zjištěná koloskopicky
- rozpětí tračníku (>80 mm v oblasti céka nebo >60 mm na transverzu a descendentu) prokázané zobrazovacím vyšetřením (rtg nativ břicha, CT)

Více autorů se snažilo o sestavení skórovacího systému, který by schopen v začátku onemocnění předpovídat těžký průběh. Součástí všech většinou bývá klinický stav pacienta, věk a některé vybrané laboratorní parametry. Systém podle Bhangu odhaduje mortalitu pacientů s CDI v prvních 72 hodinách a patří zde věk nad 80 let, klinické známky těžké kolitidy, zvýšené CRP, urea, nízký albumin a leukocytóza (Bhangu, 2010, 241-246). Jako nejvýhodnější se jeví systém ATLAS, bodující 5 kritických rizikových faktorů (věk, teplota, leukocytóza, hladina albuminu, celkové užívání antibiotik). Každému z uvedených příznaků jsou přiřazené 0 až 2 body (tabulka č. 2). Výše skóre předpovídá mortalitu na infekci *C. difficile* (graf č. 1). Medián skóre ATLAS u pacientů, kteří zemřeli, bylo 6 a u těch, kteří infekci přežili, bylo skóre nižší než 5 (Chopra et al., 2010, s. 452).

Tabulka č. 2

ATLAS-prediktivní mortalitní skórovací systém u pacientů s CDI (Chopra et al., 2010, s. 452).

Parametr	0 bodů	1 bod	2 body
Věk (roky)	<60	60-79	≥80
Teplota (°C)	≤37,5	37,6-38,5	≥38,6
Leukocytóza ($\times 10^9/l$)	<16	16-25	>25
Albumin (g/l)	>35	26-35	≤25
Celkové užívání užívání antibiotik během CDI (≥ 1 den)	ne	---	ano



Graf č. 1

Mortalita na CDI udaná v procentech v závislosti na ATLAS skóre (Chopra et al., 2010, s. 452).

Dalším často používaným systémem je *CSI-Clostridium difficile* Severity Index, který boduje pouze tři parametry uvedené v tabulce č. 3. Pacienti s CSI skóre vyšším než 2, mají značně vyšší mortalitu, proto vyžadují agresivnější iniciální léčbu (Lungulescu et al., 2011, s. 151-154).

Tabulka č. 3

CSI- prediktivní mortalitní skórovací systém u pacientů s CDI (Lungulescu et al., 2011, s. 151-154).

Parametr	0 bodů	1 bod
Hladina kreatininu	≤1,5 - násobek normy	>1,5 - násobek normy
Leukocytóza (x10 ⁹ /l)	<20	>20
Hladina albuminu (g/l)	>30	<30

3.5 Rekurence onemocnění

Organismus je po CDI vysoce citlivý k opětovnému přemnožení klostridií, tím pádem k nové atace nemoci, dokud není obnoven fyziologický mikrobiální ekosystém střeva. V případě rekurence onemocnění je někdy možné rozlišit, zda k ní došlo na základě relapsu, což je opětovné vzplanutí infekce z klostridií či jejich spór, které zůstaly ve střevním traktu nebo se v druhém případě může jednat o reinfekci, neboli novou infekci způsobenou klostridiemi (stejného nebo jiného kmene) z vnějšího prostředí. Předpokládá se, že reinfekce se vyskytují častěji než relapsy, jelikož u vnímavého jedince je infekční dávka v řádu jen desítek až stovek spór. Z tohoto důvodu dochází k rozvoji infekce velmi snadno. Příčinou není rezistence na podávaná antibiotika. Pravděpodobnost rekurence po první atace je kolem 15-25% a po druhé atace dosahuje 40-50%. Byly popsány také případy, kde se vyskytlo až 20 rekurencí. U pacientů s opakujícími se atakami hrozí dehydratace, malnutrice, minerálový rozvrat a celkové vyčerpání (Husa, 2013, s. 743-746). Klinické symptomy u rekurence jsou stejné jako u první ataky. Obvykle se vracejí do dvou až desíti dnů od ukončení antibiotické terapie CDI. Může dojít také k opožděné rekurenci po dvou týdnech až dvou měsících. Rekurence se může diagnostikovat, až když po řádné terapii zmizí příznaky první infekce a vyloučí se další možné příčiny aktuálních symptomů. Aby se diagnóza potvrdila, musí se znovu prokázat toxin ze stolice. (Maroo, Lamont, 2006, s. 1311-1316). Rizikové faktory pro rekurenci jsou

stejně jako pro prvotní infekci-pokračující hospitalizace, polymorbidita, znovunasazení širokospektrých antibiotik a vysoký věk. V léčbě se doporučuje opět podávat vankomycin nebo metronidazol ve stejných dávkách. Efektivita obou léků je stejná (Pépin et al., 2006, s. 758-764). Je však vhodné využít jiný lék než při předchozím onemocnění. Další léčebné postupy jsou v závislosti na stavu pacienta stejné. Byly publikovány dobré zkušenosti s podáváním rifaximinu po dobu 14 dní ihned po ukončení léčby vankomycinem (Johnson et al., 2007, s. 846-848).

3.6 Rizikové faktory pro vznik onemocnění

Nejrizikovějším faktorem vyvolávajícím CDI je střevní dysmikrobie. Jedná se o narušenou rovnováhu střevní mikroflóry, která je způsobena především předchozím užíváním antibiotik. Dále pak nízkou hladinou sérových imunoglobulinů a střevního IgA, poruchou motility střeva, sníženou kyselostí žaludečního sekretu, ostatními nemocemi pacienta a vyšším věkem.

3.6.1 Antibiotika

Antibiotická léčba, především širokospektrými antibiotiky, je považována za hlavní rizikový faktor pro osídlení střeva CD a předchází rozvoji nemoci až v 90 % případů. Za nejrizikovější skupiny antibiotik se považují cefalosporiny 2. a vyšší generace, clindamycin, a nově i fluorochinolony. Schopnost vyvolat pomnožení kmene CD má prakticky jakékoliv antibiotikum. Byly také popsány případy spojené s podáváním metronidazolu a vankomycinu používající se právě při léčbě CDAD. Vzhledem k dalším rizikovým faktorům může onemocnět i pacient, který neužíval žádná antibiotika (Bergmann, Horák, 2008, s. 409-412). K rozvoji onemocnění může dojít také po vysazení antibiotik, jelikož trvá až 3 měsíce, než se střevní mikroflóra zcela obnoví. Především u pacientů s preexistujícím onemocněním GIT nebo imunitním deficitem může dojít k pomnožení CD (Bergmann et al., 2007, s. 1100-1107).

Větší předpoklad pro osídlení a rozvoj onemocnění mají kmeny CD, které jsou rezistentní na podávaná antibiotika. Je to prokázáno pro clindamycin a předpokládá se, že je tomu tak i pro chinolony. V několika studiích (Pépin et al., Muto et al.) bylo potvrzeno, že vystavení chinolonům je rizikovým faktorem pro CDI. Tyto antibiotika nejsou vhodné pro pravidelné užívání v nemocničních zařízeních, protože narušují přirozenou mikroflóru a podporují infekci a kolonizaci nejen CD, ale také dalšími multirezistentními a nozokomiálními kmeny (např. MRSA). Za poměrně bezpečná antibiotika se považují aminoglykosidy, penicilin, tetracykliny a karbapenemy (Beneš, Sýkorová, 2006, s. 247-251; Owens, 2007, s. 487-503).

3.6.2 Nemocniční prostředí a dezinfekční prostředky

Spóry CD dokáží v nemocničním prostředí přežít až 5 měsíců a jsou rezistentní na obvyklé alkoholové dezinfekční prostředky. Tím se u hospitalizovaného pacienta zvyšuje riziko infekce. Jako účinnější než alkoholové dezinfekční prostředky se ukázalo mechanické mytí rukou vodou a mýdlem. Dezinfekce povrchů by se měla provádět sporicidními prostředky na chlórové bázi. Při nedodržování hygienických opatření se klostridie mohou šířit na ruku zdravotnického personálu, společnými sprchami a toaletami pacientů. Rizikové mohou být také pomůcky k enterální výživě. Bariérová opatření a izolace pacientů s CDAD je nezbytná (Owens, 2007, s. 487-503).

3.6.3 Imobilita

Střevní imobilita může nastat např. po operacích v břišní dutině, po podávání léků tlumících peristaltiku a také při některých nemocích zhoršujících průchod trávicím traktem. Dojde-li k atrofii střevní sliznice, např. z důvodu ischemického poškození tlustého střeva, vzniká příhodný terén pro klostridiovou infekci (Lata, Juránková, 2011, s. 63-69).

3.6.4 Inhibitory protonové pumpy

Protože snížená kyselost žaludečního sekretu vede ke zvýšení citlivosti k řadě infekcí, bylo provedeno mnoho studií s pacienty užívajícími inhibitory protonové pumpy. Přestože některé studie (Howel et al., Kim et al.) uvádějí užívání jako rizikový faktor, jednoznačně zvýšené riziko vzniku CDAD však nebylo prokázáno (Cloud, Kelly, 2007, s. 4-7; Howel et al., 2010, s. 784-790; Kim et al., 2010, s. 3573-7).

3.6.5 Imunita a polymorbidita pacienta

Při infekci CD hraje důležitou roli také imunita a komorbidity pacienta. Nejohroženější skupinou jsou pacienti postižení onkologickým onemocněním, malnutricí a ulcerózní kolitidou. Větší procento nemocných CDAD ve vyšším věku (nad 65 let) je pravděpodobně způsobeno stárnutím imunitního systému a sníženou regenerací buněk slizničního epitelu, čímž snadněji dochází ke kolonizaci patogenními bakteriemi. Dále pak jsou to také častější a delší hospitalizace, mnohočetná onemocnění a častější užívání antibiotik. Pacienti jsou 48krát náchylnější k rozvoji onemocnění, pokud si během osídlení CD nevytvoří dostatečnou hladinu sérových protilátek proti toxinu A. K vyššímu počtu rekurencí vede snížení počtu slizničních buněk, které produkují slizniční IgA a makrofágy (Owens, 2007, s. 487-503).

Onemocnění imunitního systému a jejich následná léčba ovlivňují střevní ekosystém. Může se jednat například o snížení produkce žaludeční HCL u perniciozní anémie, diabetickou

gastroparézu, sklerodermii, Crohnovu chorobu, maligní nádory a redukci slinné sekrece u Sjögrenova syndromu. Chemoterapie, kortikoterapie, imunosupresivní léčba, radioterapie a malnutrice u těchto chorob zabíjejí buňky střevní sliznice, dojde k narušení normálního složení bakteriální flóry ve střevech (dysmikrobii) a následně k osídlení střeva patogenními mikroorganismy (Lata, Juránková, 2011, s. 63-69).

Sanchez uvádí, že náchylnou skupinou, kde bylo CD v letech 1992-2002 nejčastěji izolovanou bakterií, která způsobuje průjem, byli pacienti s infekcí HIV. Důvodem je časté preventivní a léčebné využívání antibiotické léčby a také opakované pobyty v nemocnicích (Cloud, Kelly, 2007, s. 4-7).

3.7 Diagnostika

Diagnostika CDI je založená především na průkazu toxinu A nebo B. Mikrobiologické vyšetření na průkaz CD se provádí v případě klinického podezření na CDI. Vyšetření se nedělá u pacientů, kteří mají formovanou stolici a u dětí mladších dvou let, protože je u nich známo vysoké procento osídlení CD.

Vzorek stolice se odebírá do široké sterilní zkumavky a je nutné odebrat nejméně 2 ml. Nejlépe do 2 hodin po odběru by měl být vzorek vyšetřen, a pokud to není možné, lze jej uchovat při teplotě 5 °C ještě po dobu 48 hodin. Aktivita toxinů může být dlouhodobě zachována při teplotě -70 °C.

Metody jsou různě citlivé, proto se momentálně doporučuje kombinovat dva nebo více testů, což zvyšuje pravděpodobnost získání co nejspolehlivějšího výsledku. To znamená vyloučení či potvrzení CDI a dále také posouzení závažnosti při pozitivním výsledku. V běžné klinické praxi se užívají rychlé diagnostické metody kvůli časnému stanovení diagnózy. Základem je vyšetření vzorku na přítomnost glutamátdehydrogenázy (GDH) a zároveň na přítomnost toxinů A a B. U GDH negativních vzorků můžeme přítomnost CD spolehlivě vyloučit. Pokud je GDH pozitivní a test na přítomnost toxinů negativní, je onemocnění považováno za suspektní CDI a provede se kultivace, PCR, případně koloskopické vyšetření pro potvrzení klostridiové etiologie (Beneš et al., 2014, s. 56-66).

Metody laboratorní diagnostiky CDI:

- Průkaz glutamátdehydrogenázy (GDH)

GDH je exoenzym tvořený CD. Test je jednoduchý, rychlý a má vysokou senzitivitu (90-100%). Má vysokou negativní prediktivní hodnotu, tudíž negativní výsledek téměř

spolehlivě vylučuje CDI. Nedokáže rozlišit toxigenní a netoxigenní kmeny ani možnost zkřížené reakce s dalšími anaerobními bakteriemi.

- Imunochemický průkaz toxinů A a B
Je rutinně prováděnou nejjednodušší a rychlou metodou. Má vysokou prediktivní pozitivní hodnotu, takže v případě pozitivního výsledku prokazují CDI s velkou spolehlivostí. Nevýhodou je nižší senzitivita (60-80%) a proto je doporučeno provádět vyšetření toxinu A i B. Nejčastěji se v praxi využívají testy na principu enzymové imunoeseje ELISA, imunofluorescenční eseje ELFA a imunochromatografie. ELISA umožňuje vyšetřit pouze toxin A, nebo oba toxiny A a B, čímž se senzitivita zvýší až na 88-93%. ELFA je senzitivitou srovnatelná s metodou ELISA, je však možno detekovat pouze toxin A. Imunochromatografie je méně senzitivní než imunoesej a má vysoké procento falešné positivity (Bauer et al., 2011, s. 63-73).
- Selektivní kultivační vyšetření *C. difficile* se nehodí k rychlé diagnostice, protože trvá dva až tři dny. Do roku 2007 se vzorky před samotnou kultivací zpracovávaly metodou tzv. teplotního šoku, jelikož jsou spory termolabilní, kultivační záchyt byl nízký a nyní se proto používá metoda tzv. alkoholového šoku. Vzorek se smíchá s 96 % etanolem, protože alkohol podpoří klíčení spór a zvýší citlivost kultivace na 99-100%. Pro vlastní kultivaci se využívají komerčně připravené selektivní půdy za anaerobních podmínek. V anaerostatech jsou naočkované půdy kultivovány po dobu 48 hodin při teplotě 34-36 °C. Je doporučeno kultivovat GDH pozitivní vzorky, kde se neprokázala produkce toxinů imunochemicky. U vykultivovaných kmenů je třeba určit, jestli se jedná o bakterii CD a poté molekulární typizací určit toxicitu testovaného kmene (Chmelařová, Škapová, 2010, s. 86-89).
- Polymerázová řetězová reakce (PCR) se doporučuje provádět, pokud se pozitivita toxinů neprokáže imunochemických testem. Místo PCR se může provést také kultivace a následně test na průkaz toxinů u kmene. Komerční kity (obvykle na principu realtime PCR) slouží pro průkaz genu pro toxin B (tcdB) a některé i zároveň k průkazu genu pro binární toxin a detekci delecí typických pro epidemické ribotypy (např. 027). PCR patří mezi molekulárně-biologické metody s amplifikací spočívající v namnožení hledaného úseku DNA. Jedná se o velmi rychlou (1 hodina) a citlivou metodu (99-100%). Taková citlivost však může být i nevýhodou, jelikož PCR pak dokáže prokázat už i velmi malé množství toxigenních CD znamenající pouze běžnou kolonizaci (Beneš et al., 2014, s. 56-66). Realtime PCR je metoda založena na principu klasické PCR, avšak umožňuje sledování průběhu polymerázové reakce v reálném čase. Výhodou je možnost

kvantifikace, které je umožněno přítomností fluorescenčního substrátu (Ritz, Spiess, 2008, s. 1549-1551).

- Průkaz cytotoxicity na tkáňových kulturách je metoda náročná na čas (minimálně 2 dny) i provedení a provádí se proto jen na specializovaných a referenčních pracovištích.

Endoskopická diagnostika nemůže v žádném případě nahradit v diagnostice průkaz toxinu ve stolici nebo kultivační vyšetření. Počítá se však mezi vhodné pomocné diagnostické metody. U pseudomembranózní kolitidy vede endoskopické vyšetření přímo k diagnóze, jelikož má zcela nezaměnitelný endoskopický obraz. V rektu, sigmatu nebo tračnicku je vidět zarudlá sliznice bez cévní kresby s pevně adherujícími pablánami (žlutobílé povlaky) o velikosti 1-10 mm. Pokud je endoskopický obraz necharakteristický, tedy není-li onemocnění ve fázi pablán a lze pouze vidět, že střevní sliznice je postižena, odebírá se bioptický materiál, případně vzorek pro vyšetření toxinu. Jelikož nejvíce patologických změn se nachází v sigmatu, je někdy k určení diagnózy dostačující sigmoideoskopie bez přípravy, což je u nemocných s podezřením na klostridiovou kolitidu velmi nápomocnou metodou. Vyšetření je nutno provést šetrně s minimální insuflací a zkušeným endoskopistou. Pokud se z klinického stavu pacienta předpokládá toxické megakolon nebo možnost perforace, provádí se před endoskopickým vyšetřením nativní snímek břicha ve stoje. U vyšetřovaných s podezřením na CDI je nutno přísně dodržovat hygienická opatření. Pokud je dodržen standardní postup při desinfekci endoskopů, který doporučuje Česká gastroenterologická společnost, nebezpečí iatrogenního přenosu je minimální (Drábek et al., 2008, s. 68-70).

Histologické vyšetření navazující na endoskopické nachází v místě pablán nekrózy epitelu a sliznice je zánětlivě infiltrována polymorfonukleáry. Pablány jsou tvořeny fibrinem, leukocyty, mucinem a buněčným detritem. Okolní sliznice je někdy v důsledku toxického poškození cév edematózní nebo může mít přiměřený nález. Ve floridní fázi zánětu se někdy histologicky těžce odlišuje pseudomembranózní kolitida od ulcerózní kolitidy. V ideálním případě se zánět rychle vyhojí odloučením pablán a sliznice se reepitelizuje. Pokud se jedná o prostou kolitidu, nachází se v histologickém obraze necharakteristická zánětlivá infiltrace různého stupně (Bergmann et al., 2007, s. 1100-1107).

Diferenciálně diagnosticky je nutno zvážit Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu, shigelózu, salmonelózu, intraabdominální sepsi, kampylobakteriózu, malabsorpční syndrom a eneterokolitidu (Baroňová et al., 2011, s. 207-210).

Diagnostika se dá doplnit ještě dalšími zobrazovacími metodami. V těžších případech je na abdominální ultrasonografii viditelné ztlustění stěny tračníku a může být také přítomna volná tekutina v břiše. Nejde sice o charakteristický nález, avšak metoda je neinvazivní, proto se jedná o užitečné vstupní vyšetření, které může pomoci posoudit závažnost stavu. Výjimečně se indikuje CT vyšetření, kde je stejný nález (Bergmann et al., 2007, s. 1100-1107).

3.8 Léčba

V prvé řadě, dovoluje-li to situace, by měla být vysazena antibiotika, která ke vzniku CDI vedla. Pokud je antibiotická léčba i nadále nezbytná, nahradí se původní antibiotikum jiným s užším spektrem účinnosti a menší schopností vyvolat CDI a zároveň zahájí terapii CDI. Jestliže původní antibiotikum není možno plnohodnotně nahradit, pokračuje se ve stejné antibiotické léčbě po nezbytně dlouhou dobu a současně se zahájí terapie CDI. Při léčbě je nutno zabezpečit dostatečný přísun tekutin, kolitickou nenadýmavou dietu, případně parenterální výživu u těžších případů. Neměly by se podávat léky tlumící střevní peristaltiku, což jsou např. spasmolytika a opiáty, jelikož hrozí toxické megakolon se zástavou peristaltiky a možnost perforace střevní stěny. Mezi rizikové faktory CDI se zahrnují léky tlumící žaludeční aciditu, ale zda ukončení léčby těmito léky může příznivě změnit průběh CDI, nebylo potvrzeno (Džupová, Beneš, 2008, s. 115-117).

3.8.1 Metronidazol nebo vankomycin

Tyto dva přípravky zůstávají stále základními léky pro léčbu CDI. Metronidazol je běžné a levné chemoterapeutikum, které je doporučováno jako lék první volby při lehkém průběhu onemocnění a u první nebo druhé epizody středně těžké formy onemocnění. Dávkování je 500 mg co 8 hodin per os po dobu 10-14 dní. Pokud se příznaky do 4-6 dnů nezlepší nebo se naopak zhorší, je možno to posuzovat jako selhání léčby. Po vyřazení jiných komplikací se začne podávat antibiotikum vankomycin 125 mg co 6 hodin per os. Metronidazol je výrazně levnější než vankomycin a je méně rizikový k šíření antibiotické rezistence (Owens, 2007, s. 487-503). Vůči metronidazolu jsou rezistentní asi 3% kmenů CD, většinou v souvislosti s ribotypem 027. Je kontraindikován v těhotenství a neměl by být podáván dětem. Jeho možnou alternativou je ornidazol (Beneš, Sýkorová, 2006, s. 247-251).

U těžkých stavů, třetí a další epizody CDAD a také při intoleranci metronidazolu je indikován jako lék první volby vankomycin. Při podání per os se z trávicího traktu skoro nevstřebává, což je při léčbě CDAD velmi výhodné. Zatím vůči němu nebyla popsána rezistence.

Dávkování je většinou 125 mg co 6 hodin. Podává se perorálně, enterální sondou (při zvracení) a v ojedinělých případech klyzmatem (při ileózních stavech) (Bergmann et al., 2007, s. 1100-1107). Je možné ho podávat také ve stejné dávce v kombinaci s metronidazolem v dávce 500mg co 8 hodin intravenózně. Doba této léčby by měla trvat 10-14 dní a poté pokračovat podáváním vankomycinu s postupně snižovaným dávkováním (Bauer, Kuijper, Dissel, 2009, s. 1067-1079).

Procento pacientů vyléčených metronidazolem a vankomycinem bylo v případě mírnější formy CDAD stejné, u těžkých forem byl však účinnější vankomycin (92 % vyléčených k 77 %) (Džupová, Beneš, 2008, s. 115-117).

U pacientů s toxickým megakolonem se formou klyzmatu podává vankomycin (500 mg co 4-12 hodin) zároveň s metronidazolem (500 mg co 8 hodin intravenózně). Pokud se klinický stav nemocného zhoršuje, je indikována život zachraňující kolektomie.

3.8.2 Další možnosti léčby CDI

V České republice je od roku 2013 přístupná účinnější, avšak dražší léčba CDI a tou je fidaxomicin. Jedná se o nově syntetizované makrocyclické antibiotikum, které se dá použít pro terapii všech forem CDI, tedy i rekurentních. Vzhledem k tomu, že působí selektivně na CD, ovlivňuje minimálně ostatní střevní mikroflóru a při jeho používání je riziko rekurencí významně nižší. Oproti vankomycinu je jejich výskyt redukován skoro na 50 %. Užívá se 10 dní per os 200mg co 12 hodin (Bauer, Kuijper, Dissel, 2009, s. 1067-1079).

Tigecyclin je širokospektré parenterální antibiotikum z tetracyklinové řady účinné i na mnohé multirezistentní kmeny. Zatím není prověřeno, jestli je jeho účinnost lepší než stávající terapie CDI, proto se využívá pouze v případech, kdy jí nelze využít. Jsou to především těžké případy, kdy dojde k zástavě peristaltiky.

Kmeny *C. difficile* jsou také dobře citlivé k rifaximinu, teikoplaninu, kyselině fusidové, linezolidu, bacitracinu a také dalším nově zaváděným přípravkům, které však stále zatím zůstávají pouze jako záložní a ne jako léky první volby (Beneš, Sýkorová, 2006, s. 247-251).

Fekální bakterioterapie (také fekální transplantace, transplantace stolice) v dnešní době představuje efektivní, nekomplikovanou a poměrně levnou léčbu rekurentní CDI. Předpokladem je, že úspěšnost tkví v obnově narušeného střevního mikrobiomu. Jedná se o přenesení stolice od zdravého dárce do střeva s narušenou střevní mikroflórou. Nazojejunální sondou se aplikuje 20-50g stolice homogenizované v 50 ml krystaloidního roztoku. První

zmínky o této metodě pochází už ze 4. století z Číny ve spojení s otravou jídlem a těžkými průjmy. V novější době byla poprvé zdokumentovaná v padesátých letech a v tomto tisíciletí zažívá opět renesanci, především kvůli narůstajícímu počtu rekurencí. Úspěšnost metody je udávána ve více než 80 % případů (Zhang et al., 2012, s. 1755).

3.9 Prevence

Největší význam má v prevenci CDI omezení užívání širokospektrých antibiotik. Jedná se především o fluorochinolony, cefalosporiny, aminopeniciliny a linkosamidy, což jsou nejrizikovější skupiny. Doporučuje se užívat antibiotika s nižším potenciálem pro vyvolání CDI a s užším spektrem účinnosti. Mezi preventivní opatření mohou být zařazena probiotika, kolitická dieta a mobilizování ohrožených pacientů.

Co se týká omezení přenosu již vzniklé infekce, je důležité dbát na včasnou diagnózu a následnou izolaci pacienta s dodržováním bariérového ošetrovatelského režimu, čímž se v nemocnicích zamezí rozsáhlým epidemiím. V rámci bariérového ošetrovatelského režimu by se měly dodržovat základní zásady jako minimalizovat personál zajišťující péči na izolačním pokoji, dodržovat správnou hygienu rukou a dezinfekci povrchů, využívat jednorázové pomůcky a vyčlenit sociální zařízení pro daného pacienta. Pacient by měl zůstat v izolačním režimu po celou dobu trvání průjmů. Několik měsíců po výskytu CDI by se v nemocnici měla provádět aktivní surveillance (Džupová, Beneš, 2008, s. 115-117).

3.10 Další druhy klostridií

Klostridia můžeme označit jako grampozitivní anaerobní sporulující tyčky, které jsou součástí normální střevní flóry. Spory mohou být uloženy buď terminálně, subterminálně nebo centrálně, což znamená, na samém konci buňky, před koncem nebo uprostřed. Umístění spor je v některých případech typické a je možné ho použít k předběžnému určení. Klostridia mohou být přítomna v půdě či ve stolici zvířat nebo člověka. Klostridia jako půdní mikroorganismy produkují exoenzymy s různou substrátovou specifitou. Dostanou-li se do tkáně, většinou způsobují rané infekce, především anaerobní myonekrózy. Tetanus a botulismus jsou onemocnění, která jsou způsobena účinkem klostridiových exotoxinů (Schindler, 2014, s. 97).

Clostridium tetani jsou štíhlé buňky mající terminálně umístěné spory, a proto se jejich tvar přirovnává k tenisové raketě nebo paličkám na buben. Spory mohou odolávat teplotě 100°C až po dobu 180 minut i suchému teplu při 160°C po dobu 60 minut. Dobře je inaktivuje glutaraldehyd. *Clostridium tetani* nebo jeho spory se mohou dostat do těla při poranění, občas zcela bezvýznamnou oděrkou, a zůstávají na místě znečištěné rány. Spory mohou vyklíčit i za velmi dlouhou dobu, ale pouze v anaerobním prostředí, což může být např. snížené prokrvení, infekce a růst jiných bakterií, při čemž se sníží oxidoredukční potenciál. Vegetativní buňky pak produkují toxin, který se šíří po motorických vláknech do míchy. Krevním oběhem je toxin zanesen k dalším nervovým motorickým centrům, nejdříve hlavy a šíje. Generalizovaný tetanus se proto projevuje trizmem a takzvaným spasmem šíjových svalů neboli strnutím šíje. Spastické ochrnutí dále pokračuje a jeho intenzita se stupňuje za velkých bolestí. Toxin zasahuje na synapsích a blokuje tlumení excitace a následně způsobuje typické tonicko-klonické křeče. Specifická léčba je velmi obtížná, vysoká dávka imunoglobulinu je účinná, pokud není toxin vázán na nervový systém. Při poranění rány provedeme toaletu rány, i u očkovaných se při zvlášť znečištěné ráně může podat antitoxin. Povinná imunoprevence spočívá v imunizačním cyklu toxoidem (Schindler, 2014, s. 97-98).

Clostridium botulinum je štíhlá pohyblivá tyčka, která přežívá v půdě, na zelenině, ovoci a rostlinných produktech. Spory jsou schopny odolávat varu po několik hodin. *Clostridium botulinum* produkuje jednu z nejvíce toxických látek – botulotoxin. Ten působí jako neurotoxin a způsobuje chabé parézy a paralýzy nervového systému a gastrointestinálního traktu. Na počátku jsou příznaky velmi různorodé, nejprve toxin postihuje kraniální nervy s příznaky diplopie a chabé svalové paralýzy pak postupují směrem dolů. Léčba je specifická a spočívá v podávání polyvalentního antitoxinu, který však působí jen na volný toxin. Profylakticky se také podává osobám, které konzumovaly podezřelou potravu (Schindler, 2014, s. 99).

Clostridium perfringens je relativně silná a dlouhá tyčka s tupými konci se subterminálními sporami, které se za laboratorních podmínek tvoří zřídka a za velmi dlouhou dobu. Velmi rychle se množí, na běžných laboratorních půdách, při teplotě 42°C roste nejrychleji. Generační doba je při těchto podmínkách 10 minut. Produkuje řadu toxinů a hlavním z nich je lecitináza mající hemolytický a myonekrotický účinek. Enterotoxin je u lidí příčinou otravy alimentární intoxikací. Při infekci domácích zvířat působí leukotoxin, kolagenáza, hyaluronidáza a další toxické enzymy. *Clostridium perfringens* se vyskytuje ve stolici a v exkrementech zvířat, v půdě i v potravinách. Je velmi častou příčinou anaerobní myonekrózy či anaerobní traumatózy (nesprávně hovorově plynatá sněť). Myonekróza bývá

vždy polymikrobní, vyskytují se při ní a spolupůsobí svými toxiny *Clostridium septikum*, *Clostridium histolyticum* a *Clostridium sordellii* a *Clostridium novyi* typu A. Po poranění a znečištění rány se objeví edém, mastitida, nekróza tkání a vznik plynu ve tkáni způsobujícího krepitaci (třaskání). Později dochází k toxemii. Terapie musí být intenzivní a užívají se antibiotika penicilinové řady, dále se podávají ostatní beta-laktamy, metronidazol, aminoglykosidy, makrolidy a antitoxin proti jednotlivým toxinům. *Clostridium perfringens* také může způsobit alimentární intoxikaci z působení enterotoxinu, vyznačující se profuzními průjmy a kolikovými bolestmi. Zdrojem nákazy bývají potraviny (Schindler, 2014, s. 99-100).

PRAKTICKÁ ČÁST

4 VÝZKUMNÁ ČÁST

4.1 Výzkumné otázky

1. Jaké jsou základní rysy zkoumaného souboru?
2. Které přijímací diagnózy byly ve zkoumaném souboru nejčastější?
3. Která vyvolávající ATB byla ve zkoumaném souboru nejčastější a jaký byl časový interval mezi užíváním a výskytem prvních příznaků CDI?
4. Jaká léčba CDI byla využívána nejčastěji v jednotlivých letech?
5. Jak dlouho byli pacienti hospitalizováni před a po výskytu prvních příznaků CDI?
6. Vyskytla se některých pacientů komplikace jako MODS, nutnost UPV, toxické megakolon nebo smrt?
7. Jaké byly u pacientů laboratorní hodnoty CRP a leukocytů?
8. Jakými přidruženými chorobami pacienti trpí?
9. Podle kterých příznaků bylo určeno, že se jedná o těžký průběh CDI?
10. Jak se dosud zkoumané rizikové faktory pro těžký průběh CDI vyskytovaly u pacientů s těžkým průběhem ve sledovaném souboru?

5 METODIKA VÝZKUMU

Praktická část byla zpracována pomocí metody retrospektivní studie. Na počátku výzkumného šetření byly stanoveny cíle práce a výzkumné otázky.

Před zahájením výzkumu byla schválena žádost o provedení výzkumu a poté začal sběr dat. Zkoumaným souborem byli pacienti chirurgické kliniky v krajské nemocnici v letech 2009-2015, ze kterých byli vybráni pacienti s diagnostikovanou infekcí *C. difficile* na jednotkách intenzivní péče. Do zkoumaného souboru byli zařazeni pouze pacienti starší 18 let s klinickými příznaky CDI, u kterých byla infekce potvrzena průkazem toxinu A a B ve stolici. Jednalo se tedy o záměrně vybraný soubor. U všech pacientů byla zachována anonymita. Data byla získávána od 14. 12. 2015 do 29. 2. 2016.

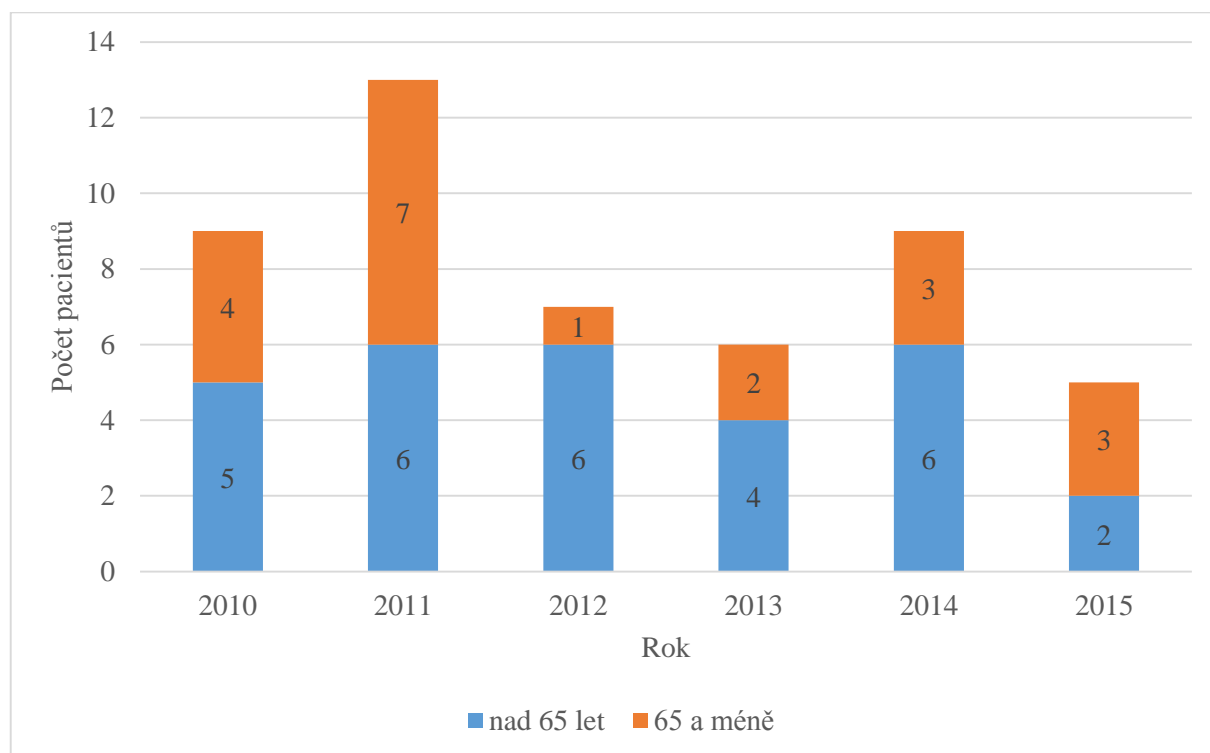
S pomocí zdravotnického personálu byla získána klinická a epidemiologická data 49 pacientů, což byli všichni pacienti s CDI, kteří byli v tomto období na JIP diagnostikováni. Mezi zkoumané údaje patřil věk, pohlaví, délka hospitalizace, vstupní diagnóza, přidružené choroby, základní laboratorní parametry, předchozí léčba antibiotiky a jiná medikace, časový interval od užívání ATB po 1. příznaky CDI a terapie CDI. Tyto údaje byly zaznamenány do předem připraveného záznamu (viz. příloha A). Na základě těchto údajů, bylo u každého pacienta určeno, zda se jedná o lehký nebo těžký průběh CDI (příznaky svědčící pro těžký průběh byly zmíněny v tabulce č. 1). Výskyt dosud zkoumaných rizikových faktorů pro těžký průběh CDI byl u pacientů s těžkým průběhem ve sledovaném souboru srovnáván s výskytem u pacientů s průběhem lehčím. Posuzován byl věk nad 65 let, pohlaví, hospitalizace 21 a více dní, užívání inhibitorů protonové pumpy a kortikoidů, chronická renální insuficience, DM I. a II. typu, onkologické onemocnění, ischemická choroba srdeční, chronická obstrukční bronchopulmonární nemoc a přítomnost 2 a více přidružených chorob současně.

Získaná data byla kvantitativně zpracována pomocí programů Microsoft Office Excel 2013 a Statistica a prezentována v podobě grafů a tabulek, které pomohly k zodpovězení výzkumných otázek.

6 PREZENTACE VÝSLEDKŮ

Výzkumná otázka č. 1

Jaké jsou základní rysy zkoumaného souboru?



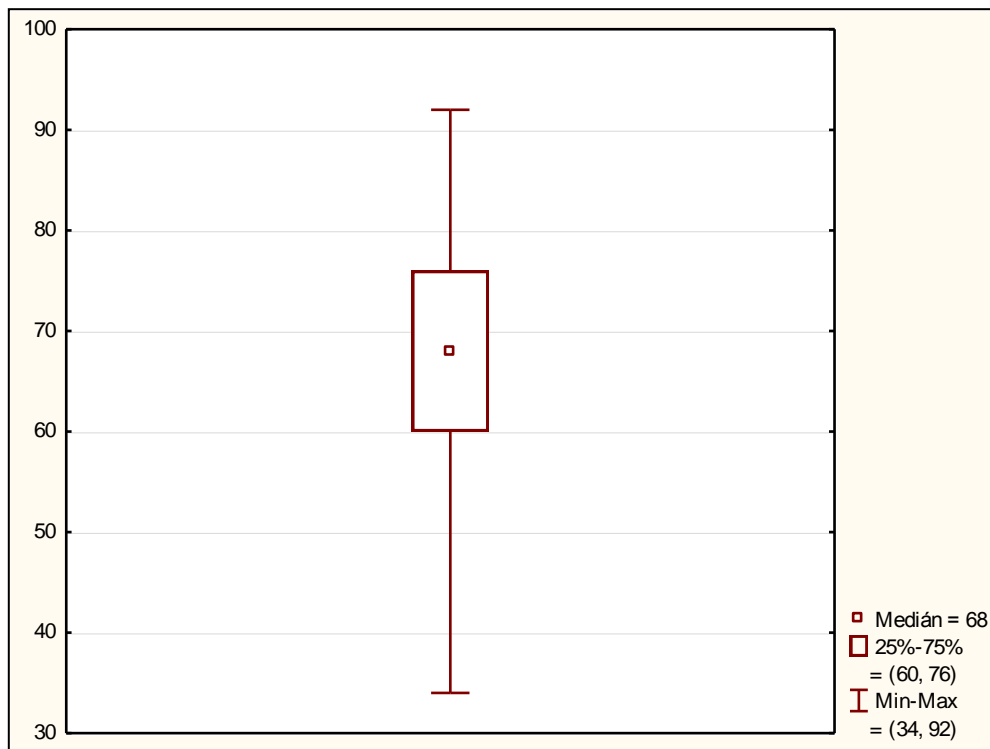
Graf č. 2

Počet pacientů s CDI hospitalizovaných v jednotlivých letech rozdělený věkovou hranicí 65 let

V letech 2010-2015 bylo hospitalizováno celkem 49 pacientů s prokázanou CDI. Graf č. 2 znázorňuje rozložení pacientů v jednotlivých letech a také věkové rozložení s hranicí 65 let. Jak je z grafu patrné, nejvíce pacientů (13; 26,5 %) s CDI bylo diagnostikováno v roce 2011, nejméně (5; 10,2 %) pak v roce 2015. V roce 2010 a 2014 bylo hospitalizováno 9 (18,4 %) pacientů, v roce 2012 to bylo 7 (14,3 %) a v roce 2013 6 (12,2 %). Počet pacientů

ve zkoumaném souboru starších 65 let byl 29 (59,2 %) a pacientů ve věku 65 a méně let bylo 20 (40,8 %).

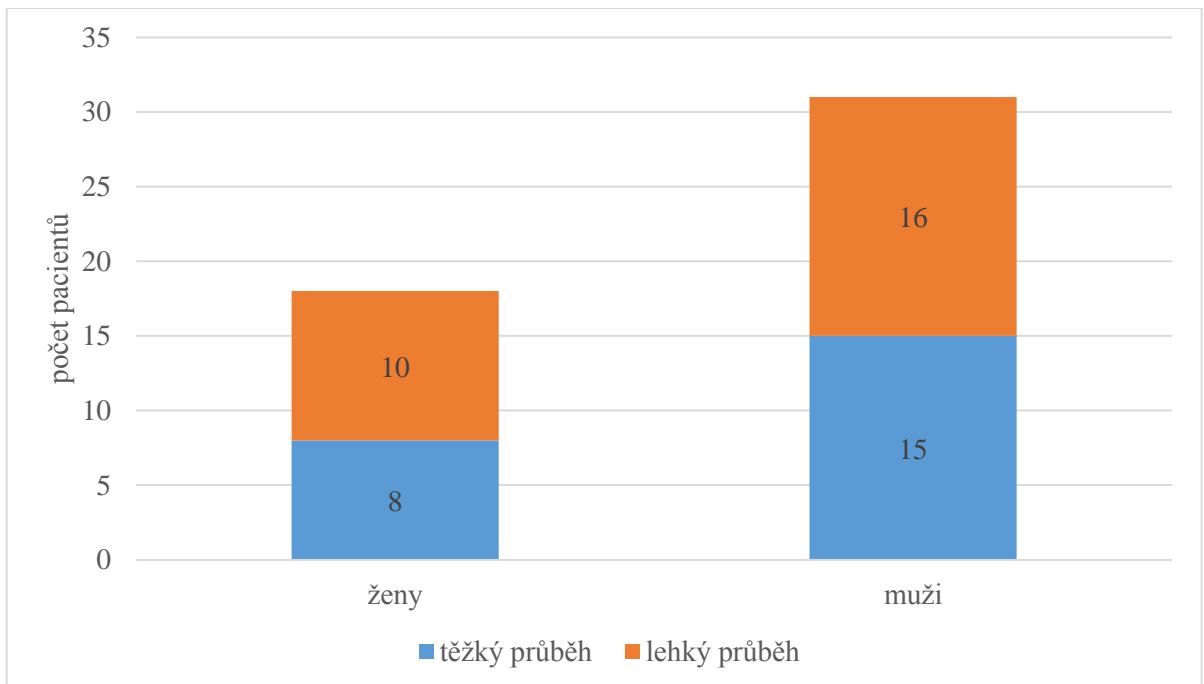
Jak znázorňuje graf č. 3, největší počet pacientů s CDI byl ve věku 60-76 let. Věkový průměr pacientů byl 67,5 let, s minimem 34 a maximem 92 let, věkový medián činil 68 let.



Graf č. 3

Věkové rozložení pacientů s CDI

Rozložení mužů a žen ve zkoumaném souboru znázorňuje graf č. 4. Větší podíl pacientů tvořili muži. Z celkového počtu 49 pacientů s CDI bylo 31 mužů (63 %) a 18 žen (37 %). Z 31 mužů bylo s těžkým průběhem CDI 15 (48, 4 %) a z 18 žen bylo s těžkým průběhem 8 (44, 4 %).

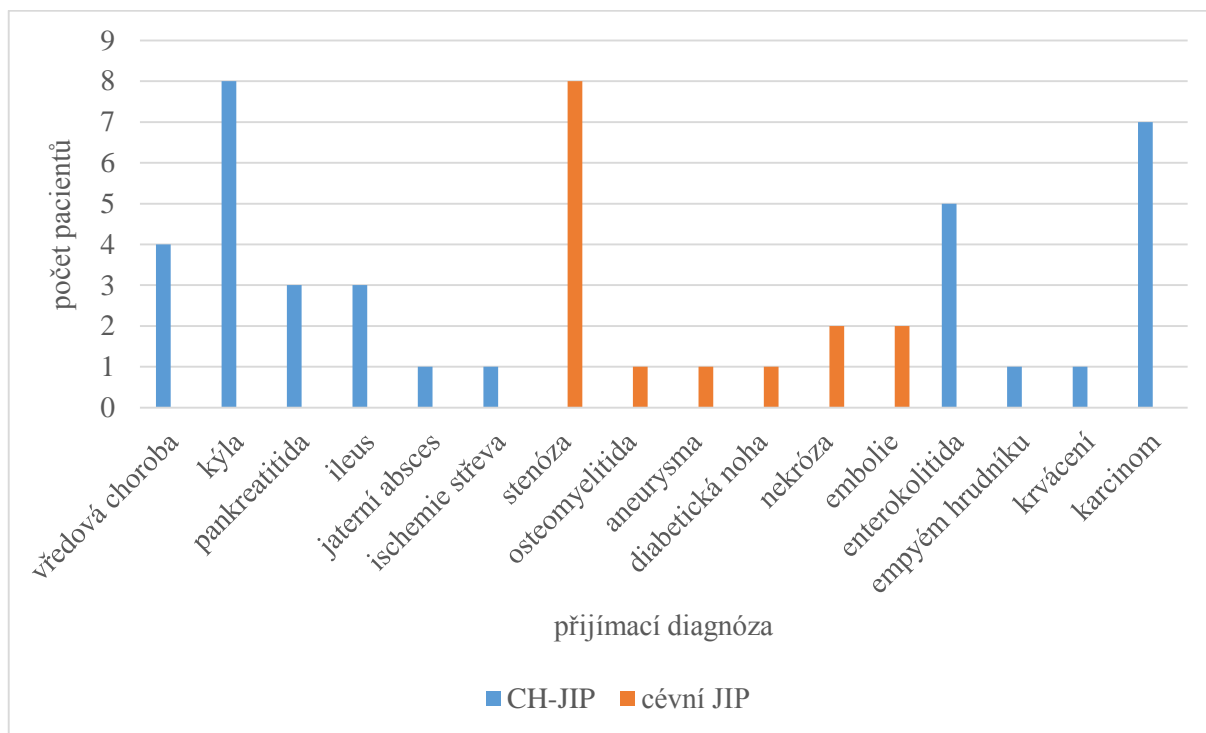


Graf č. 4

Poměr mužů a žen s lehkým a těžkým průběhem CDI

Výzkumná otázka č. 2

Které přijímací diagnózy byly ve zkoumaném souboru nejčastější?



Graf č. 5

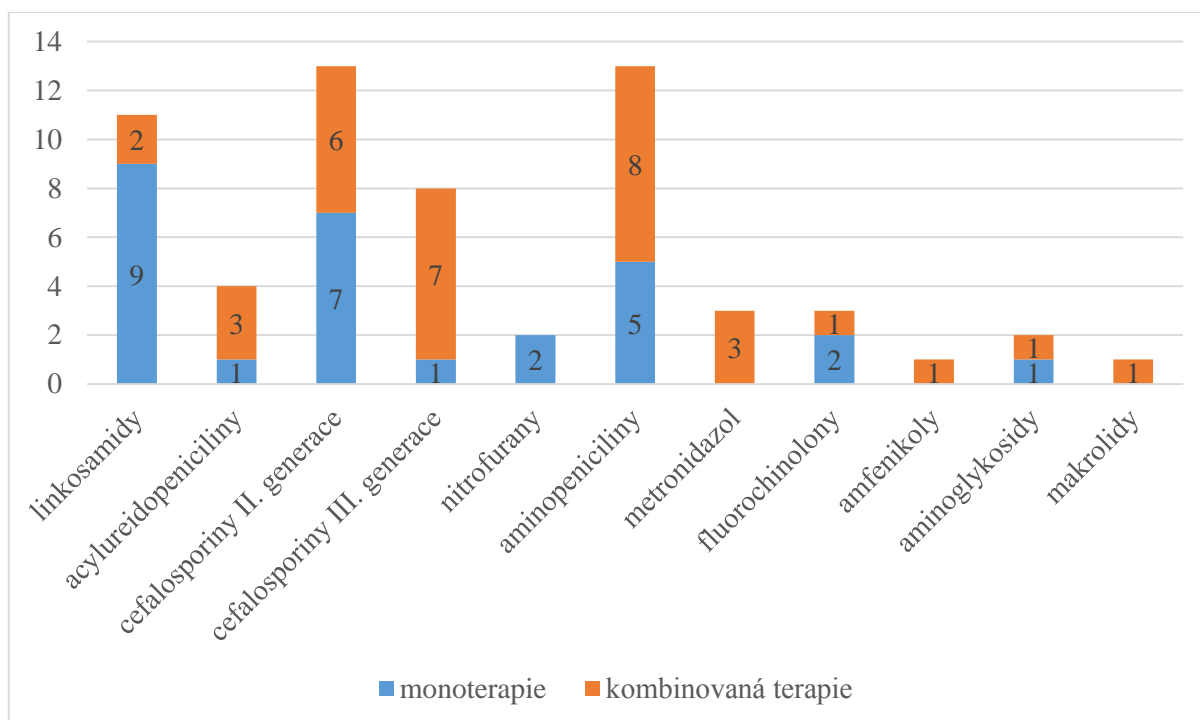
Přehled přijímacích diagnóz (CH-JIP-meziorborová jednotka intenzivní péče chirurgické kliniky, cévní JIP-meziorborová jednotka intenzivní péče, pacienti z cévního oddělení)

V grafu č. 5 je přehled všech přijímacích diagnóz, se kterými byli pacienti přijati do nemocnice. Na mezioborovou jednotku intenzivní péče chirurgické kliniky bylo přijato celkem 34 pacientů. Nejčastější přijímací diagnóza byla kýla u 8 pacientů, což je 23,5 % a na druhém místě byly karcinomy, které mělo 7 pacientů (20,5 %). Mezi méně časté přijímací diagnózy patřily: vředová choroba (4; 11,8 %), pankreatitida (3; 8,8 %), ileus (3; 8,8 %), jaterní absces (1; 2,9 %), ischemie střeva (1; 2,9 %), enterokolitida (5; 14,7 %), empyém hrudníku (1; 2,9 %) a krvácení (1; 2,9 %). Zvláště jsou počítáni pacienti, kteří byli přijati také na mezioborovou jednotku intenzivní péče, ale z cévního oddělení (cévní JIP).

Na cévní JIP bylo přijato celkem 15 pacientů s nejčastěji diagnostikovanou stenózou cévy, kterou mělo 8 pacientů, což je 53,3 % pacientů z cévní JIP. K dalším přijímacím diagnózám patřily: osteomyelitida (1; 6,7 %) aneurysma (1; 6,7 %), diabetická noha (1; 6,7 %), embolie (2; 13,3 %) a nekróza (2; 13,3 %).

Výzkumná otázka č. 3

Která vyvolávající ATB byla ve zkoumaném souboru nejčastější a jaký byl časový interval mezi užíváním a výskytem prvních příznaků CDI?



Graf č. 6

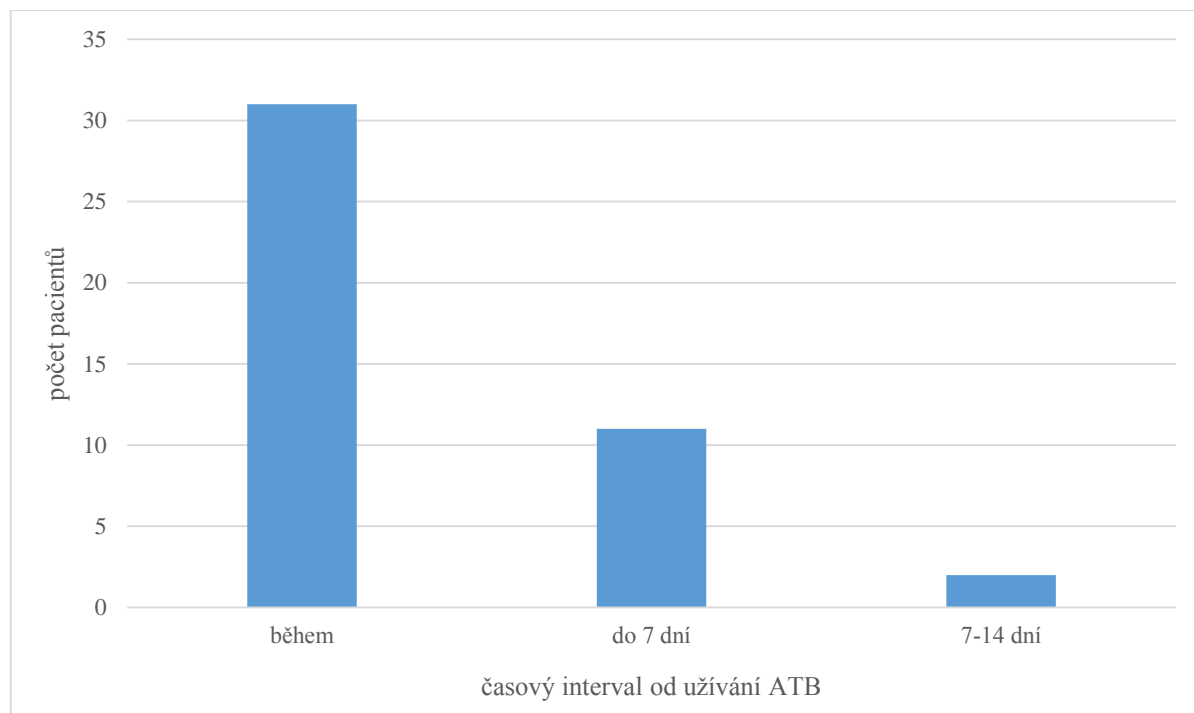
Přehled užívaných antibiotik před vznikem CDI

Předchozí antibiotická léčba v 60 dnech před diagnostikováním CDI byla uvedena u 44 (89, 8 %) pacientů. U 16 pacientů (36, 3 %) z nich bylo využito více než jednoho antibiotika a u 28 pacientů (63, 7 %) bylo využito monoterapie.

Jak je vidět v grafu č. 6, nejčastěji využívanými skupinami antibiotik byly cefalosporiny II. generace (13; 29,5 %), aminopeniciliny (13; 29,5 %) a linkosamidy (11; 25 %). Mezi čtvrtou nejpočetnější skupinu antibiotik patřily cefalosporiny III. generace (8; 18,2 %). Aminopeniciliny byly častěji využívány v kombinaci s jiným antibiotikem, naopak

linkosamidy převážně v monoterapii. Podrobnější zobrazení všech užívaných antibiotik s rozdělením monoterapie a kombinované terapie znázorňuje graf č. 6.

Hlavní důvody předchozí antibiotické léčby jsou uvedeny v grafu č. 5.



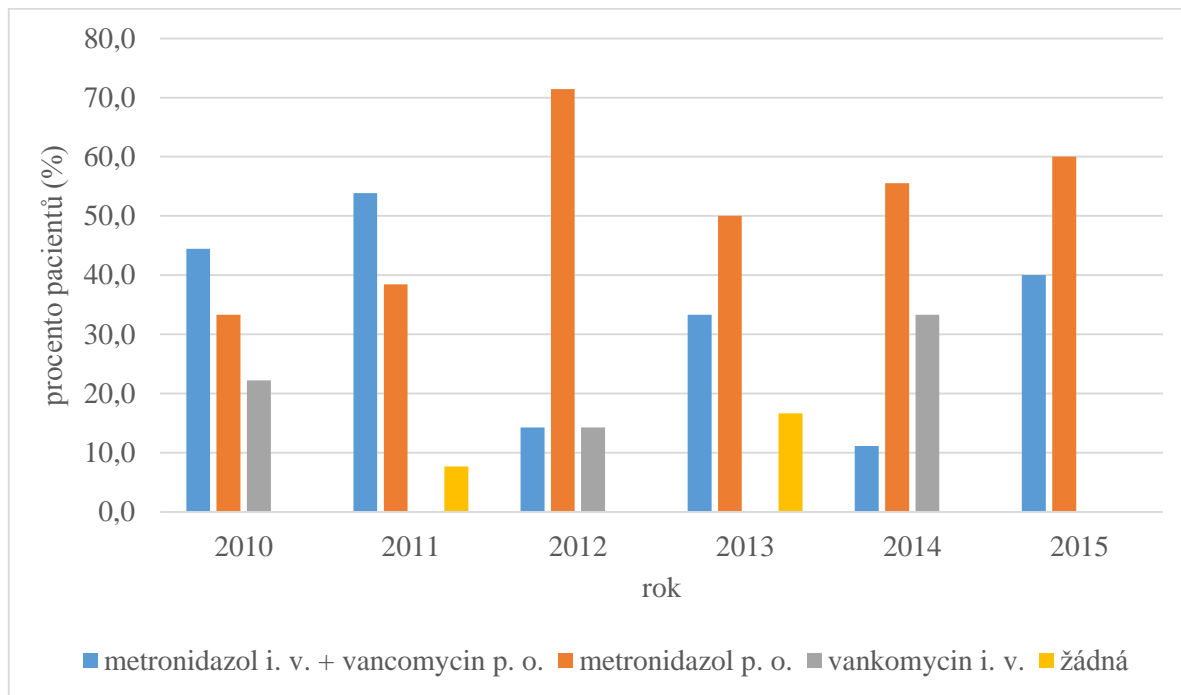
Graf č. 7

Časový interval mezi užíváním vyvolávajících antibiotik a vznikem prvních příznaků CDI

Celkem 44 pacientů s CDI užívalo během 60 dní před vznikem prvních příznaků antibiotika. U 31 (70, 5 %) pacientů se první příznaky CDI projeví již během léčby vyvolávajícími antibiotiky. Do 7 dnů po ukončení léčby vyvolávajícími antibiotiky se příznaky projeví u 11 (25 %) pacientů a u 2 (4, 5 %) pacientů od 7 do 14 dní (graf č. 7). Delší časový interval se ve zkoumaném souboru nevyskytl. Zbývajících 5 pacientů nežívalo před vznikem CDI žádná antibiotika.

Výzkumná otázka č. 4

Jaká léčba CDI byla využívána nejčastěji v jednotlivých letech?



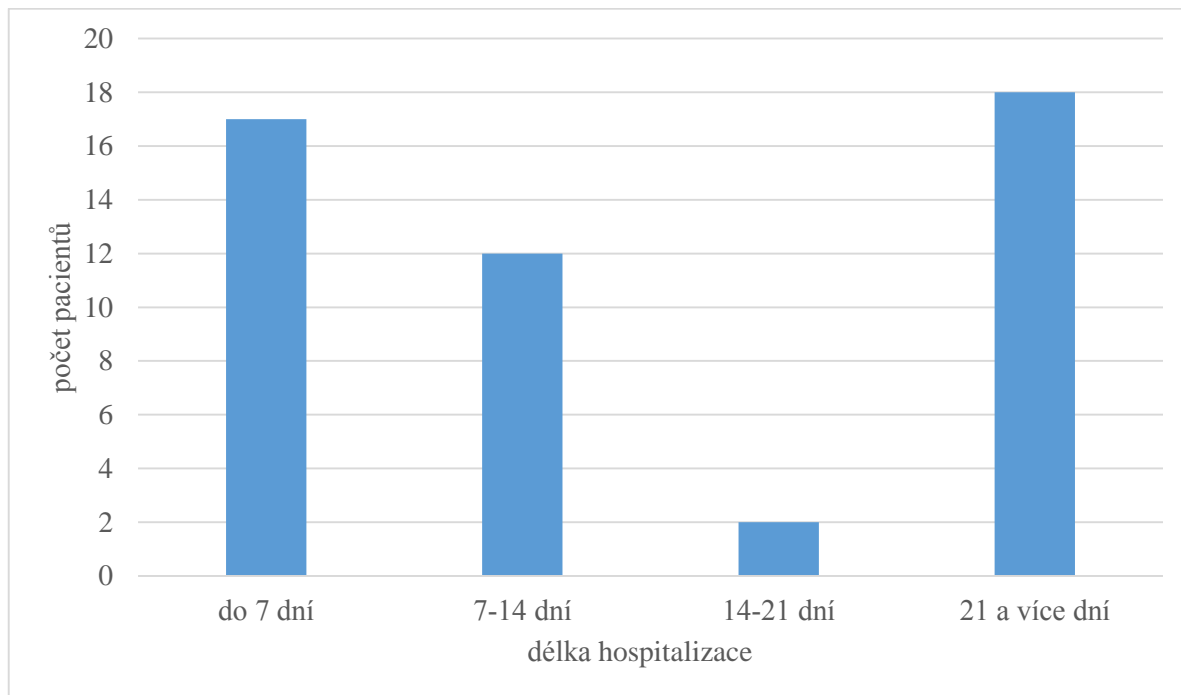
Graf č. 8

Přehled využití léčby CDI v jednotlivých letech

Léčba CDI se v jednotlivých letech odvíjela podle závažnosti jejího průběhu u hospitalizovaných pacientů (graf č. 8). U pacientů s lehkým průběhem CDI byla léčba zahájena podáním metronidazolu. U klinicky a laboratorně těžších případů se léčba zahajovala vankomycinem. V nejtěžších případech byla volena kombinace vankomycinu s podáváním metronidazolu. Z grafu č. 8 je patrné, že v letech 2010 a 2011 podání vankomycinu či kombinace vankomycinu a metronidazolu převažovalo nad léčbou samotným metronidazolem. V letech 2012-2015 již byla léčba metronidazolem nejčastější.

Výzkumná otázka č. 5

Jak dlouho byli pacienti hospitalizováni před a po výskytu prvních příznaků CDI?

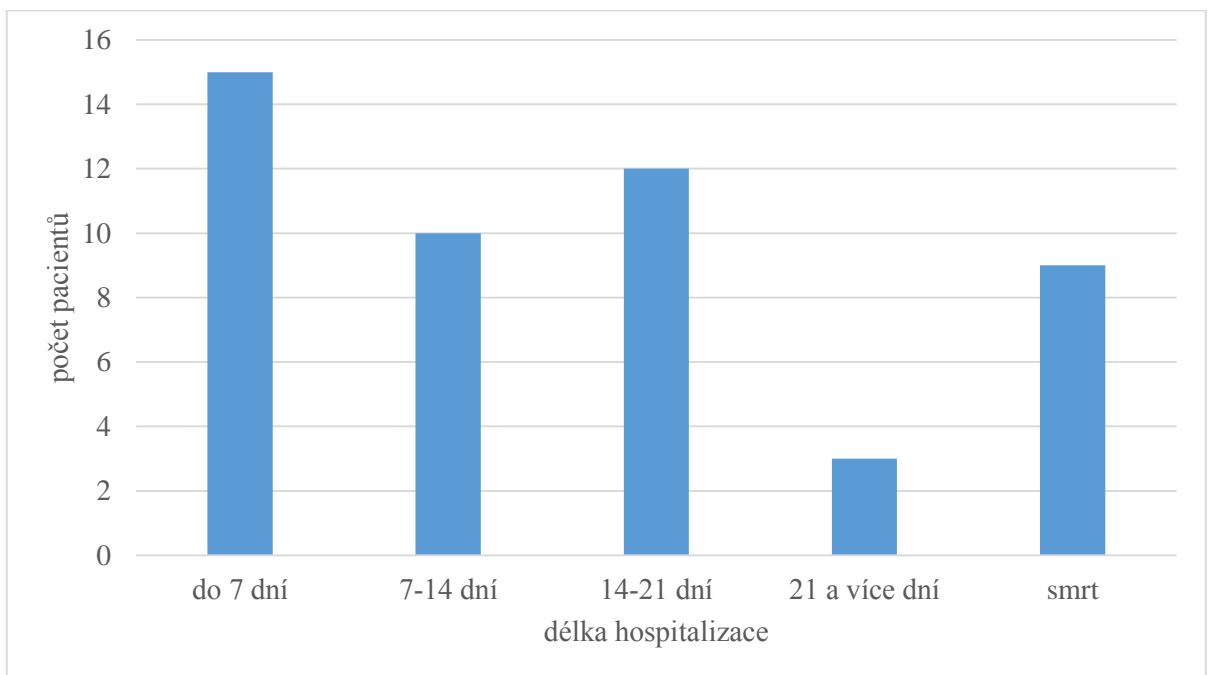


Graf č. 9

Délka hospitalizace před výskytem prvních příznaků CDI

Z grafu č. 9 je zřejmé, že nejvíce pacientů (18; 36,7 %) bylo před prvními příznaky CDI hospitalizováno více než 21 dní. V druhé řadě byla skupina 17 (34,7 %) pacientů, u kterých se první příznaky vyskytly už do 7 dní od hospitalizace. V kategorii 7-14 dní se nacházelo 12 (24,5 %). Nejmenší skupinu tvořili 2 (4,1 %) pacienti, kteří byli hospitalizováni 14-21 dní.

Nejpočetnější skupinu tvořili pacienti propuštěni do 7 dní od prvních příznaků CDI. Šlo především o případy s lehčím průběhem CDI. Z grafu č. 10 je zřejmé, že se jednalo o 15 pacientů. Do kategorie 7-14 dní bylo zařazeno 10 pacientů. V kategorii 14-21 dní je 12 pacientů. Nejmenší skupinu tvořili pacienti s délkou hospitalizace 21 a více dní, ve které byli 3 pacienti s těžkým průběhem. U pacientů s nejtěžším průběhem či závažným základním onemocněním došlo v nemocnici k úmrtí. Těchto pacientů bylo 9.

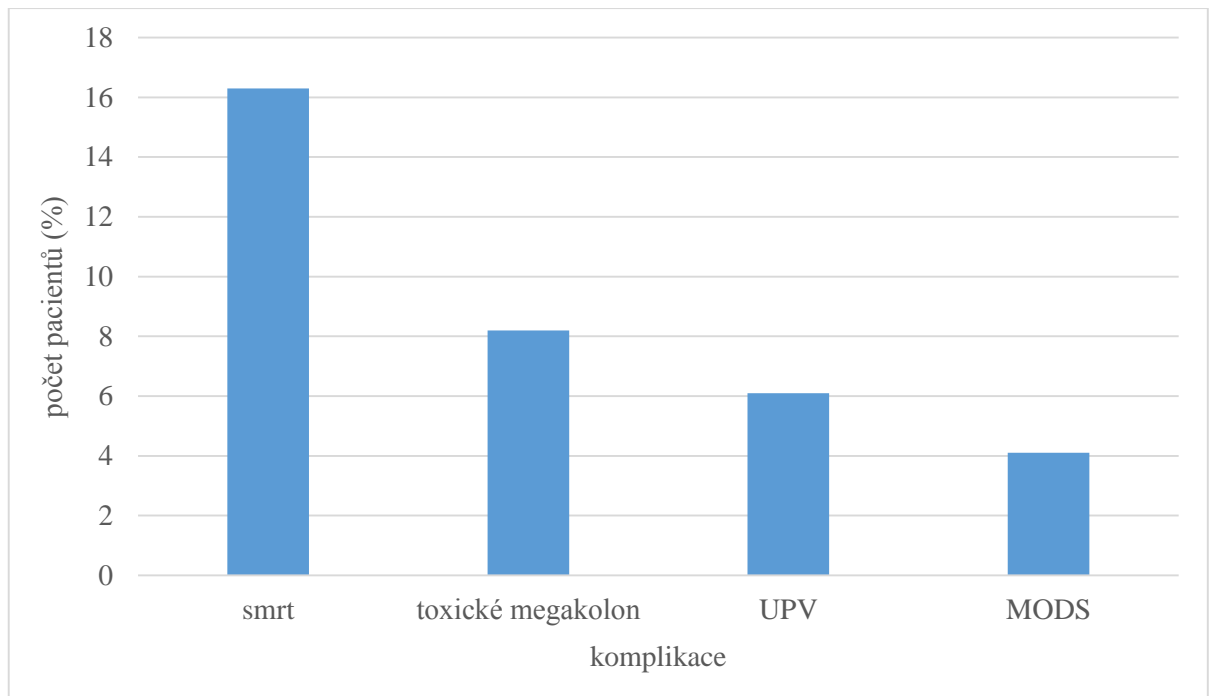


Graf č. 10

Délka hospitalizace po výskytu prvních příznaků CDI

Výzkumná otázka č. 6

Vyskytla se některých pacientů komplikace jako MODS, nutnost UPV, toxické megakolon nebo smrt?



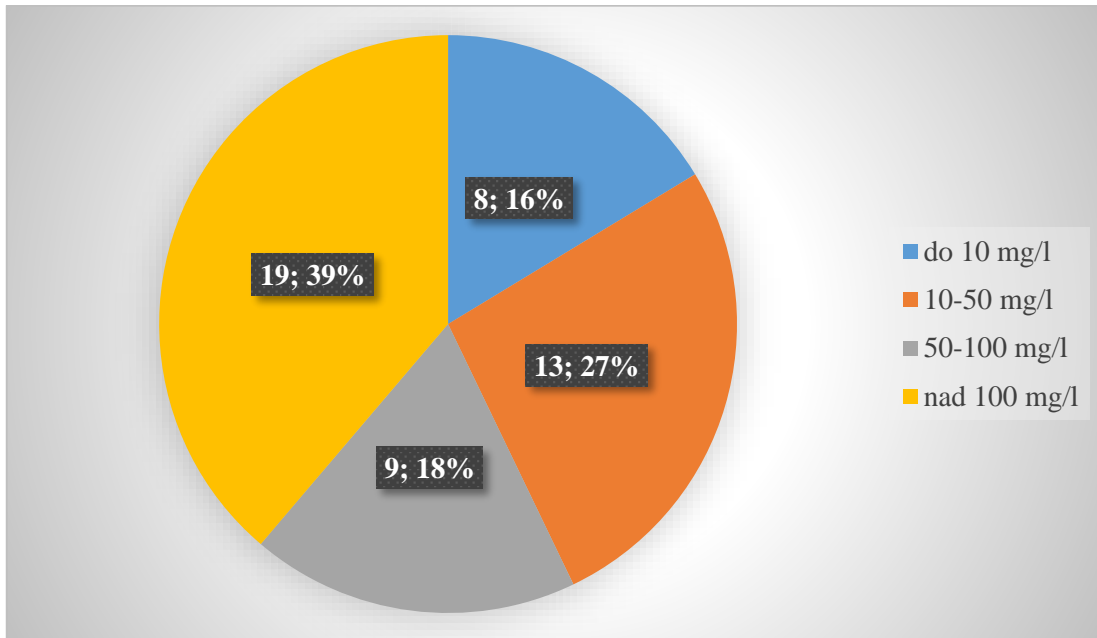
Graf č. 11

Komplikace u pacientů s CDI (UPV-umělá plicní ventilace, MODS-syndrom multiorgánové dysfunkce)

Graf č. 11 zobrazuje, že během hospitalizace došlo u 8 (16,3 %) pacientů z celkového souboru k úmrtí. CDI byla hlavní nebo přidruženou příčinou. U 4 (8,2 %) pacientů vzniklo toxické megakolon. Stav vyžadující umělou plicní ventilaci byl u 3 (6,1 %) pacientů. Stav 2 (4,1 %) pacientů byl zkomplikován multiorgánovým selháváním.

Výzkumná otázka č. 7

Jaké byly u pacientů laboratorní hodnoty CRP a leukocytů?



Graf č. 12

Hodnoty CRP u pacientů s CDI

Tabulka č. 4

Hodnoty leukocytů u pacientů s CDI

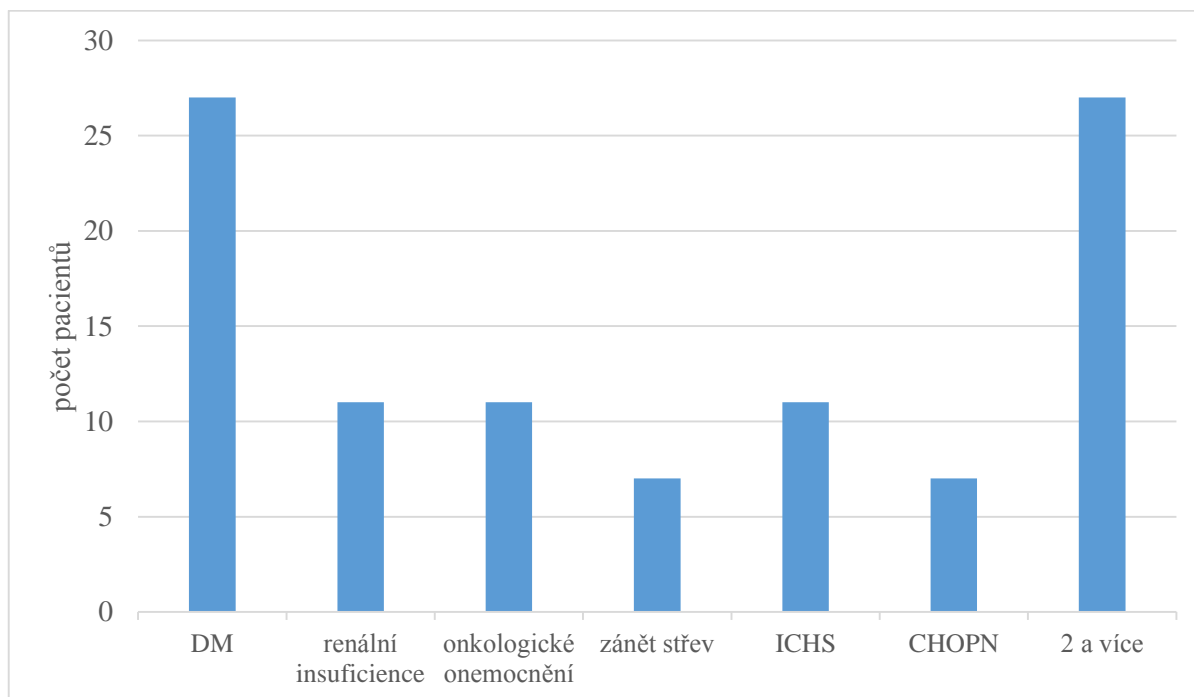
Hodnota	Celkem, n (%)
do $15 \times 10^9/l$	37 (75, 5)
nad $15 \times 10^9/l$	9 (18,4)
nad $30 \times 10^9/l$	3 (6, 1)

V grafu č. 12 jsou znázorněny hodnoty C-reaktivního proteinu u pacientů s CDI v několika kategoriích. Výsledky jsou ze dne, kdy se vyskytly první příznaky CDI. Hodnoty nad 100 mg/l, které značí těžký průběh základního onemocnění, mělo v dokumentaci uvedeno 19 (39 %) pacientů. V hodnotách mezi 50-100 mg/l značící těžší průběh onemocnění se pohybovalo 9 (18 %) pacientů. Mírný zánět indikují hodnoty mezi 10-50 mg/l, v této skupině bylo 13 (27 %) pacientů. Normální CRP do 10 mg/l bylo naměřeno u 8 (16 %) pacientů.

V tabulce č. 4 jsou pacienti rozdělení podle hodnot leukocytů. Pacientů, kteří měli hodnoty do $15 \times 10^9/l$ bylo 37 (75,5%) a hodnoty vyšší než $15 \times 10^9/l$ byly u 9 (18,4 %) pacientů. Extrémní leukocytóza nad $30 \times 10^9/l$ byla naměřena u 3 (6,1 %) pacientů.

Výzkumná otázka č. 8

Jakými přidruženými chorobami pacienti trpí a jaké léky užívají?



Graf č. 13

Výskyt přidružených chorob (DM-diabetes mellitus, ICCHS-ischemická choroba srdeční, CHOPN-chronická obstrukční bronchopulmonární nemoc)

Z přidružených chorob bylo u pacientů sledováno šest základních kategorií onemocnění: diabetes mellitus mělo 27 (55,1 %) pacientů, chronickou renální insuficienci 11 (22,4 %), onkologické onemocnění 11 (22,4 %), zánět střev 7 (14,3 %), ischemickou chorobu srdeční 11 (22,4 %) pacientů a chronickou obstrukční bronchopulmonární nemocí trpělo 7 (14,3 %) pacientů. Z celkového počtu mělo 27 (55,1 %) pacientů 2 a více přidružených chorob současně (graf č. 13).

Bylo sledováno předchozí užívání léků, které vedou k potlačení sekrece nebo neutralizaci kyseliny chlorovodíkové v žaludku. V tabulce č. 4 je vidět, že celkem 21 (42,9 %) pacientů užívalo inhibitory protonové pumpy. Další sledovanou medikací byly kortikoidy, které užívali 2 (4,1 %) pacienti. Dále lze v tabulce vidět četnosti užívání těchto dvou léků. Zda byla pacientům s onkologickým onemocněním 60 dní před vznikem CDI podávána cytostatika, se nepodařilo zjistit.

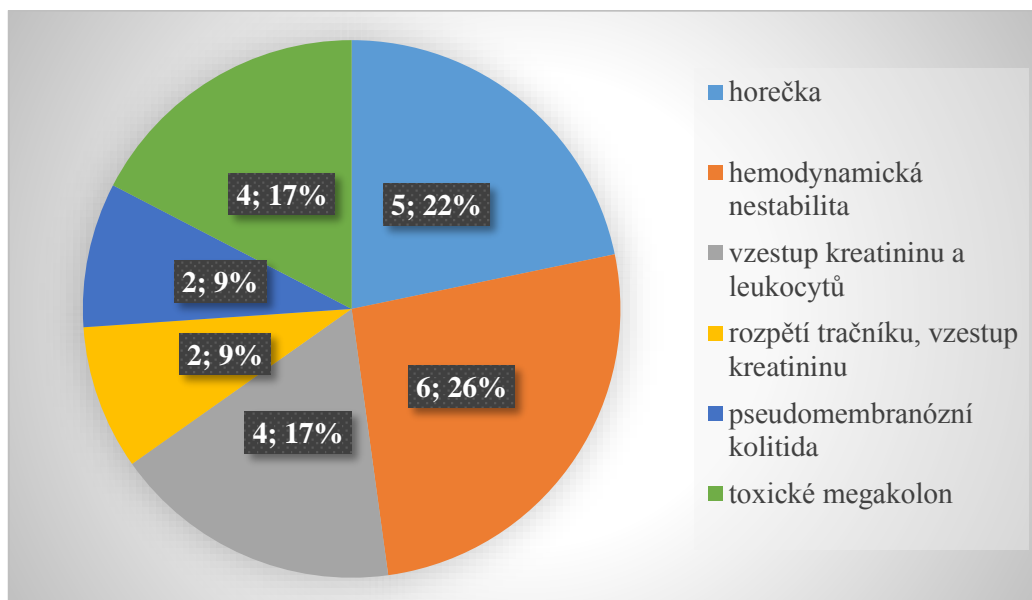
Tabulka č. 5

Užívané léky před vznikem CDI

Léky	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
Inhibitory protonové pumpy	21,0	21,0	42,9	42,9
Kortikoidy	2,0	23,0	4,1	46,9
Celkem	26,0	49,0	53,1	100,0

Výzkumná otázka č. 9

Podle kterých příznaků bylo určeno, že se jedná o těžký průběh CDI?



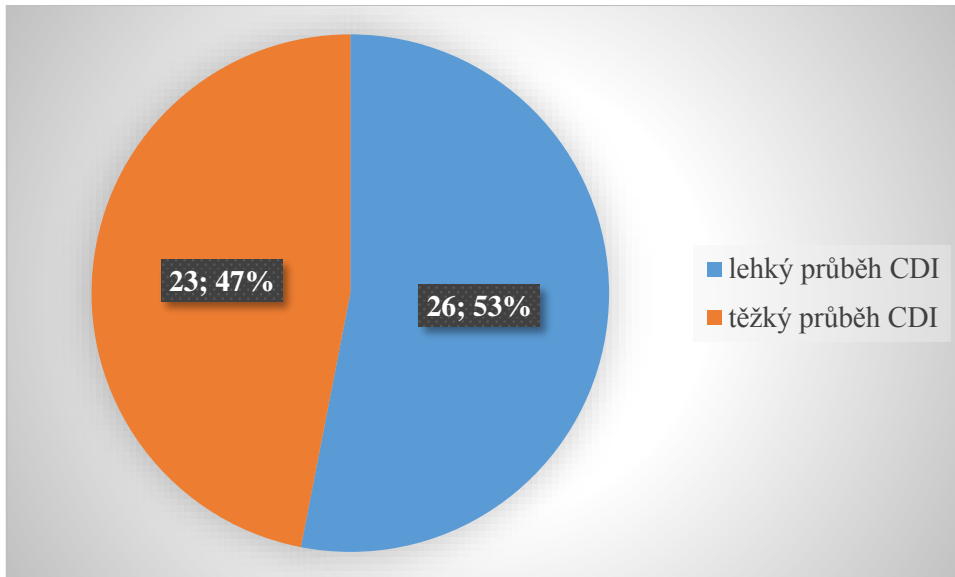
Graf č. 14

Príznaky určující těžký průběh CDI (vzestup kreatininu- vzestup kreatininu v séru >50 % nad obvyklou hodnotu, vzestup leukocytů-leukocytóza >15 x 10⁹/l, horečka >38,5 °C)

Ve zkoumaném souboru bylo 23 pacientů s těžkým průběhem. V grafu č. 14 jsou popsány pouze hlavní příznaky, které vedly k určení těžkého průběhu. U pacientů se často vyskytla také kombinace více příznaků. U 6 (26, 1 %) pacientů byla hemodynamická nestabilita, často v kombinaci s horečkou nebo vzestupem kreatininu. Horečkou nad 38,5 °C, jako samotným příznakem pro těžký průběh CDI trpělo 5 (21, 7 %) pacientů. Nejzávažnější komplikace toxické megakolon postihlo 4 (17, 4 %) pacienty. Hodnoty kreatininu víc než 50 % nad obvyklou hodnotu a zároveň leukocyty zvýšené nad 15x 10⁹/l byly zjištěny u 4 (17, 4 %) pacientů. Vzestup kreatininu s rozpětím kliček střeva bylo zaznamenáno u 2 (8, 7 %) pacientů. Pseudomembranózní kolitida byla diagnostikována 2 (8, 7 %) pacientům.

Výzkumná otázka č. 10

Jak se dosud zkoumané rizikové faktory pro těžký průběh CDI vyskytovaly u pacientů s těžkým průběhem ve sledovaném souboru?

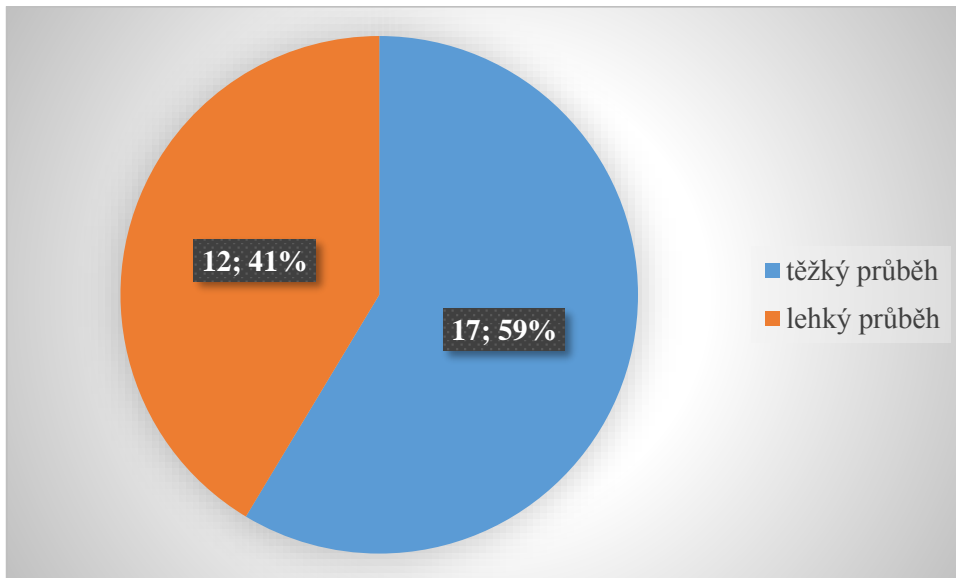


Graf č. 15

Poměr pacientů s těžkým a lehkým průběhem CDI

Pro hodnocení rizikových faktorů vzniku těžkého průběhu kolitidy bylo do hodnocení zahrnuto všech 49 pacientů. Z tohoto počtu prodělalo těžký průběh CDI 23 (47%) pacientů. Ostatních 26 (53%) mělo průběh lehký (graf č. 15).

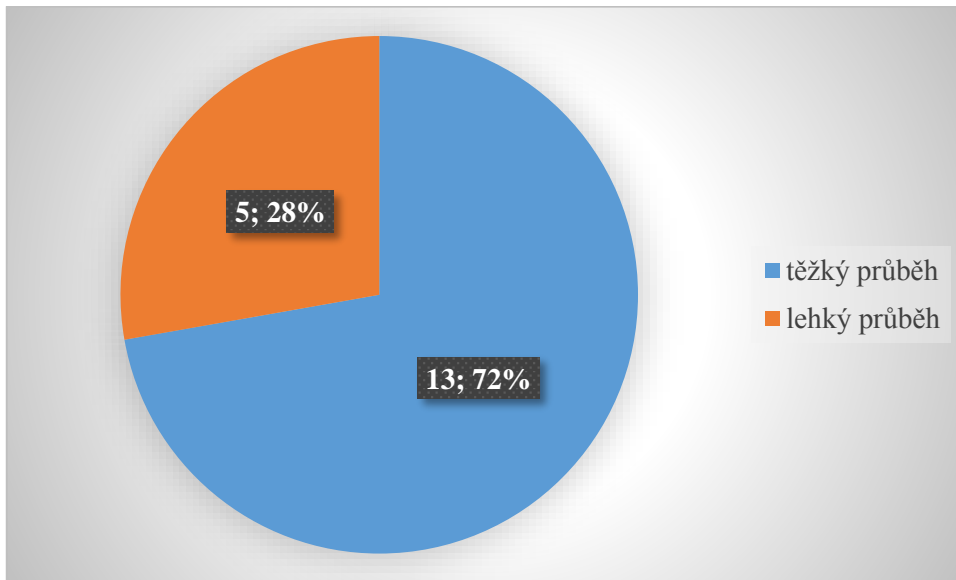
V celém výzkumném souboru bylo 29 (59, 2 %) pacientů starší 65 let. Celkem 17 (58, 6 %) z nich prodělalo těžký průběh CDI a u 12 (41, 4 %) byl průběh lehký. Názorné zobrazení je v grafu č. 16.



Graf č. 16

Poměr pacientů nad 65 let s těžkým a lehkým průběhem CDI

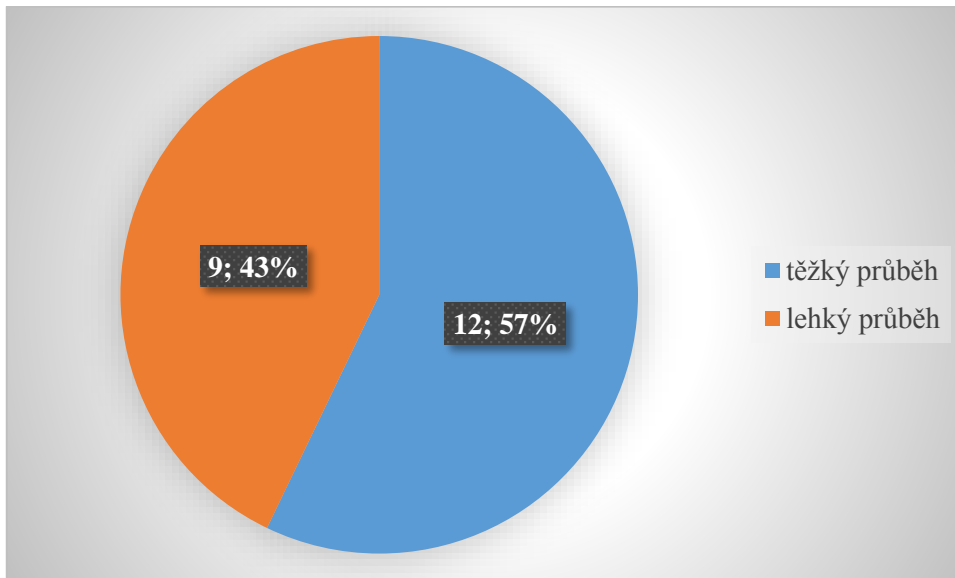
Celkový počet pacientů hospitalizovaných 21 a více dní byl 18 (36, 7 %). Těžký průběh mělo v této kategorii 13 (72 %) pacientů. S lehkým průběhem zde bylo 5 (28 %) pacientů. Názorné zobrazení je v grafu č. 17.



Graf č. 17

Poměr pacientů hospitalizovaných 21 a více dní s lehkým a těžkým průběhem CDI

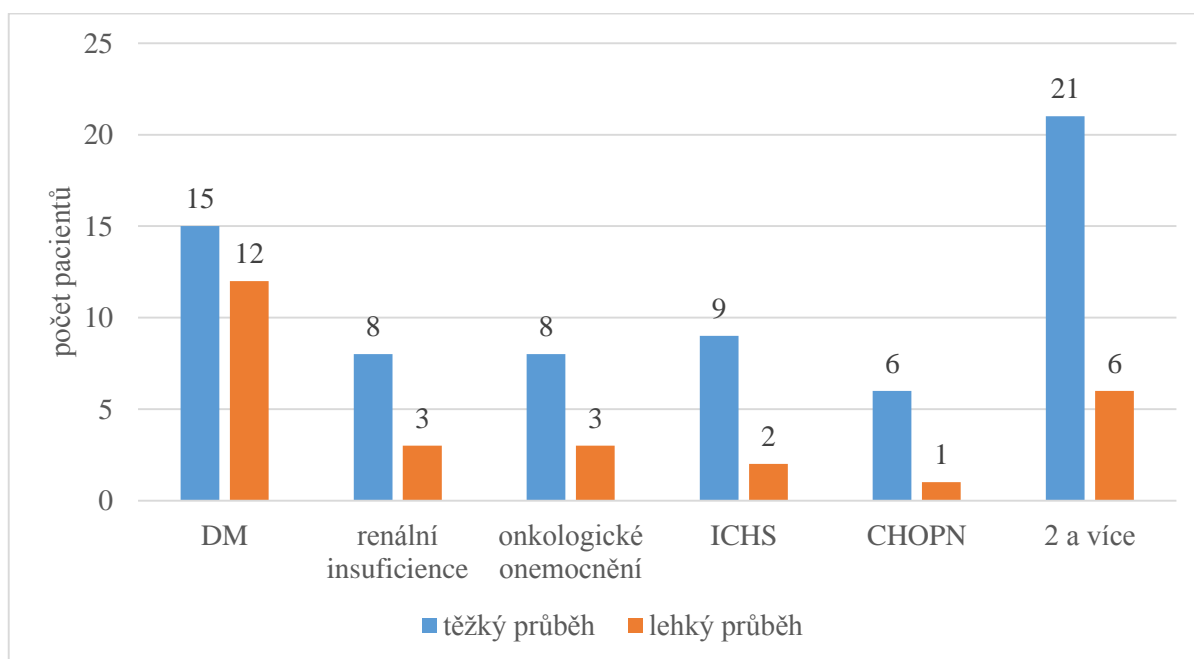
Z výzkumného souboru užívalo celkem 21 (42,9 %) pacientů inhibitory protonové pumpy. Jak je vidět v grafu č. 18, těžký průběh z nich prodělalo 12 (57,1 %) pacientů a lehký průběh 9 (42,9 %) pacientů.



Graf č. 18

Poměr pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy s lehkým a těžkým průběhem CDI

Bylo zjišťováno, jaký vliv měly přidružené choroby na těžký průběh CDI. Z celkového počtu 27 (55,1 %) pacientů s onemocněním diabetes mellitus byl u 15 (55, 6 %) z nich těžký průběh CDI a u 12 (44,4 %) průběh lehký. Pacientů s chronickou renální insuficiencí bylo ve výzkumném souboru 11 (22, 4 %) a 8 (72, 7 %) z nich prodělalo těžký průběh a 3 (27, 3 %) lehký. Pacientů léčících se s nějakým onkologickým onemocněním bylo celkem 11 (22, 4 %) a u 8 (72, 7 %) z nich byl těžký průběh a u 3 (27, 3 %) lehký průběh nemoci. Ischemickou chorobou srdeční trpělo celkem 11 (22, 4 %) pacientů a 9 (81, 8 %) mělo průběh CDI těžký a 2 (18, 2 %) lehký. Chronická obstrukční plicní nemoc byla zjištěna u 7 (14, 3 %) pacientů, mezi kterými bylo 6 (85, 7 %) s těžkým a 1 (14, 3 %) s lehkým průběhem CDI. Dvěma a více přidruženými chorobami současně bylo postiženo 27 pacientů, z nichž u 21 (77, 8 %) pacientů byl těžký průběh a u 6 (22, 2 %) průběh lehký. Názorné zobrazení je v grafu č. 19.



Graf č. 19

Rozdělení pacientů s těžkým a lehkým průběhem CDI u jednotlivých přidružených chorob (DM-diabetes mellitus, ICHS-ischemická choroba srdeční, CHOPN-chronická obstrukční bronchopulmonární nemoc)

Tabulka č. 6

Přehled možných rizikových faktorů na těžký průběh CDI (DM-diabetes mellitus, ICHS-ischemická choroba srdeční, CHOPN-chronická obstrukční bronchopulmonární nemoc)

	Celkem, n	Pacienti s těžkým průběhem, n (%)
Celkem	49	
Věk při hospitalizaci		
nad 65 let	29	17 (58, 6)
65 let a méně	20	6 (30)
Pohlaví		
muži	31	15 (48, 4)
ženy	18	8 (44, 4)
Přidružené choroby		
DM	27	15 (55, 6)
renální insuficience	11	8 (72, 7)
onkologické onemocnění	11	8 (72, 7)
ICHS	11	9 (81, 8)
CHOPN	7	6 (85, 7)
2 a více	27	21 (77, 8)
Kortikoidy	2	2 (100)
Inhibitory protonové pumpy	21	12 (57, 1)
Hospitalizace nad 21 dní	18	13 (72, 2)

7 DISKUZE

Diplomová práce se zabývá problematikou klostridiových infekcí u pacientů na jednotce intenzivní péče. Výzkumné šetření bylo zaměřeno na výskyt CDI na mezioborové jednotce intenzivní péče na chirurgické klinice ve zdravotnickém zařízení krajského typu v letech 2010-2015. Mezi další zkoumané údaje patřil věk, pohlaví, příjmová diagnóza, délka hospitalizace před a po výskytu prvních příznaků CDI, možná vyvolávající antibiotika, časový interval mezi užíváním antibiotik a prvními příznaky CDI, přidružené choroby pacientů, užívané léky a léčba CDI. K naplnění cílů bylo stanoveno 10 výzkumných otázek. Následně byla data zpracována a vyhodnocena. Do kvantitativního výzkumu bylo zařazeno 49 pacientů, u kterých byla v daném období diagnostikována CDI.

Výzkumná otázka č. 1: Jaké jsou základní rysy zkoumaného souboru?

Po celém světě je zaznamenán narůstající počet infekcí CD. Některé analýzy odhadují až 300 000 nových případů ročně (Husa, Beneš, Nyč, 2013, s. 201-204). Zkoumaný soubor tomuto trendu neodpovídal. V roce 2011 se počet pacientů s CDI oproti roku 2010 zvýšil, avšak v dalších letech už byl počet pacientů nižší než v roce 2011. Nejméně pacientů bylo hospitalizováno v posledním roce 2015.

Nejohroženější skupinou pro vznik CDI jsou pacienti nad 65 let (Bauer, Kuijper, Dissel, 2009, s 1067-1079). Ve zkoumaném souboru toto tvrzení odpovídalo, jelikož pacienti nad 65 let převažovali. Počet pacientů starších 65 let byl 29 (59,2 %). Věkový průměr byl 67,5 let a věkový medián 68 let. Nejvíce pacientů bylo ve věku od 60 do 76 let, jak je vidět v grafu č. 3. Na druhou stranu, infekce nejsou výjimkou ani v mladších věkových skupinách (Enoch et al., 2011, s. 105-113). Nejmladší pacient ve zkoumaném souboru byl starý 34 let.

Žádná studie neuvádí souvislost mezi pohlavím a vznikem CDI. Ve zkoumaném souboru bylo 31 mužů (63 %) a 18 žen (37 %). Pouze Pépin (2007) ve své retrospektivní studii udává mimo jiné souvislost mezi mužským pohlavím a těžkým průběhem CDI (Pépin et al., 2007, s. 2781-2788). Ve zkoumaném souboru tomuto jevu nic nenasvědčuje, jelikož těžký průběh prodělalo 15 (48, 4 %) mužů a 8 (44, 4 %) žen.

Výzkumná otázka č. 2: Které přijímací diagnózy byly ve zkoumaném souboru nejčastější?

Z 34 pacientů s CDI na mezioborové jednotce intenzivní péče chirurgické kliniky bylo 8 (23,5 %) z nich přijato s kýlou a 7 (20,5 %) pro karcinomy. Mezi méně časté přijímací diagnózy patřily: vředová choroba, pankreatitida, ileus, jaterní absces, ischemie střeva, enterokolitida, empyém hrudníku a krvácení. Na mezioborovou jednotku intenzivní péče chirurgické kliniky z cévního oddělení přijali 15 pacientů s nejčastěji diagnostikovanou stenózou cévy, kterou mělo 8 (53,3 %) z nich. K dalším přijímacím diagnózám patřily: osteomyelitida, aneurysma, diabetická noha, embolie a nekróza. Pacienti přicházející na mezioborovou JIP z cévního oddělení byli počítáni zvlášť z důvodu možné souvislosti s operacemi v břišní dutině u ostatních pacientů, které jsou rizikovým faktorem CDI (Lata, Juránková, 2011, s. 63-69). Největší počet pacientů s kýlou je však pouze nahodilý, samotná operace kýly není rizikovým faktorem. Před vznikem prvních příznaků CDI prodělalo operaci v břišní dutině 24 (70,6 %) pacientů hospitalizovaných na mezioborové chirurgické JIP.

Výzkumná otázka č. 3: Která vyvolávající ATB byla ve zkoumaném souboru nejčastější a jaký byl časový interval mezi užíváním a výskytem prvních příznaků CDI?

Hlavní rizikový faktor pro osídlení střeva bakterií *C. difficile* je střevní dysmikrobie způsobená užíváním antibiotik. Jako nejrizikovější skupiny ATB jsou uváděny aminopeniciliny, cefalosporiny všech generací, linkosamidy a fluorochinolony. Za poměrně bezpečná ATB jsou považovány aminoglykosidy, penicilin, tetracykliny a karbapenemy. Vzhledem k dalším rizikovým faktorům, může onemocnět i pacient, který žádná ATB neužíval. Popsány byly také případy spojené s podáváním metronidazolu a vankomycinu, které se používají k léčbě CDI (Beneš et al., 2014, s. 56-66, Owens, 2007, s. 487-503, Bergmann, Horák, 2008, s. 409-412).

Ve zkoumaném souboru užívalo ATB 60 dní před vznikem prvních příznaků CDI 44 (89,8 %) pacientů. Nejvíce pacientů užívalo aminopeniciliny (13; 29,5 %) a cefalosporiny II. generace (13; 29,5 %). Na druhém místě se umístily linkosamidy (11; 25 %) a na třetím místě cefalosporiny III. generace (8; 18,2 %). Fluorochinolony užívali pouze 3 (6,8 %) pacienti. U 3 (6,8 %) pacientů byl ještě před vznikem CDI podáván metronidazol, vždy však ještě v kombinaci s jinou skupinou antibiotik.

Jelikož trvá až 3 měsíce, než se po užívání ATB zcela obnoví střevní mikroflóra, může kdykoliv během této doby dojít k rozvoji onemocnění. Především u pacientů s preexistujícím onemocněním GIT (Bergmann et al., 2007, s. 1100-1107).

Ze 44 pacientů, kteří užívali ATB, se u 31 (70,5 %) z nich vyskytly první příznaky CDI již během užívání vyvolávajících ATB. U 11 (25 %) pacientů se příznaky projeví do 7 dnů po ukončení léčby a u 2 (4, 5 %) pacientů od 7 do 14 dní. Delší časový interval se ve zkoumaném souboru nevyskytl.

Výzkumná otázka č. 4: Jaká léčba CDI byla využívána nejčastěji v jednotlivých letech?

Léčba pacientů vycházela z Doporučeného postupu diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile* (Beneš et al., 2014, s. 56-66). Při lehčích formách onemocnění se obvykle podával metronidazol, v těžších formách onemocnění vankomycin a v nejtěžších případech kombinace metronidazolu a vankomycinu. Způsob podání byl individuálně určen podle schopnosti pacienta přijímat léky orální cestou. Volba léčby v jednotlivých letech vypovídá o závažnosti průběhu CDI v jednotlivých letech (graf č. 8).

Výzkumná otázka č. 5: Jak dlouho byli pacienti hospitalizováni před a po výskytu prvních příznaků CDI?

Delší hospitalizace je jedním z rizikových faktorů pro vznik CDI (Owens, 2007, s. 487-503). Ve zkoumaném souboru bylo nejvíce pacientů (18; 36,7 %) hospitalizováno delší dobu než 21 dní před vznikem prvních příznaků.

Výzkumná otázka č. 6: Vyskytla se některých pacientů komplikace jako MODS, nutnost UPV, toxické megakolon nebo smrt?

Těžký průběh prodělalo 23 pacientů, u 17 z nich došlo ke komplikaci jako je MODS (2, 4,1 %), nutnost UPV (3; 6,1 %), toxické megakolon (4; 8,2 %) nebo smrt (8; 16,3 %). Komplikace jsou uvedeny zvlášť, ale u mnoha pacientů došlo ke kombinaci, proto je zmíněna vždy nejzávažnější. CDI infekce byla v některých případech hlavní příčinou vážného stavu pacienta a v některých byl závažný sám o sobě a infekce jeho stavu přitížila.

Výzkumná otázka č. 7: Jaké byly u pacientů laboratorní hodnoty CRP a leukocytů?

Při CDI bývá často zjištěna leukocytóza a jen málo zvýšené hodnoty CRP. Leukocytóza nad $15 \times 10^9/l$ je jeden z příznaků svědčící pro těžký průběh CDI (Beneš et al., 2014, s. 56-66). Extrémní leukocytóza nad $30 \times 10^9/l$ se obvykle vyskytuje při perforačních komplikacích nebo toxickém megakolon (Bergmann, Horák, 2008, s. 409-412). Systém podle Bhangu odhaduje mortalitu pacientů s CDI v prvních 72 hodinách a mimo jiné zde patří zvýšené CRP (Bhangu, 2010, 241-246).

U 8 (16 %) pacientů byly naměřeny normální hodnoty CRP do 10 mg/l. Mezi hodnotami 10-50 mg/l indikující mírný zánět se pohybovalo 13 (27%) pacientů. Vyšších hodnot mezi 50-100 mg/l, značící těžší průběh onemocnění, dosahovalo 9 (18 %) pacientů. Hodnoty nad 100 mg/l, které značí těžký průběh základního onemocnění, mělo v dokumentaci uvedeno 19 (39 %) pacientů. Hodnoty se odrážejí od závažnosti a povahy přijímací diagnózy a také po jaké době se objevily první příznaky CDI, jelikož laboratorní výsledky byly z tohoto dne.

Normální nebo jen lehce zvýšené hodnoty leukocytů do $15 \times 10^9/l$ byly naměřeny u 37 (75,5 %) pacientů. Dalších 9 (18,4 %) mělo hodnoty nad $15 \times 10^9/l$. Extrémní leukocytózy nad $30 \times 10^9/l$ dosáhli 3 (6,1 %) pacienti s toxickým megakolon.

Výzkumná otázka č. 8: Jakými přidruženými chorobami pacienti trpí a jaké léky užívají?

Množství chorob je úměrné věku pacientů. Mezi sledované choroby byl zařazen diabetes mellitus I. a II. typu, chronická renální insuficience, onkologické onemocnění, chronické záněty střev, ischemická choroba srdeční a chronická obstrukční bronchopulmonární nemoc. Tyto choroby byly zaznamenávány a posuzovány nejprve každá zvlášť kvůli posouzení jejich vlivu na těžký průběh CDI. Poté bylo u každého pacienta spočítáno, jestli trpí 2 a více těmito chorobami zároveň a zda to ovlivnilo průběh CDI.

Některé studie uvádějí jako rizikové faktory vzniku inhibitory protonové pumpy, jelikož jejich působení snižuje kyselost žaludečního sekretu a tím vede ke zvýšení citlivosti k řadě infekcí (Howel et al., 2010, s. 784-790; Kim et al., 2010, s. 3573-7). Chemoterapie, kortikoterapie, imunosupresivní léčba zabijí buňky střevní sliznice, proto dojde k narušení normálního složení bakteriální flóry ve střevech (dysmikrobii) a následně k osídlení střeva patogenními mikroorganismy (Lata, Juránková, 2011, s. 63-69). Z léků, které by mohly mít

vliv na vznik nebo průběh CDI byly v dokumentaci uvedeny pouze inhibitory protonové pumpy u 21 (42,9 %) pacientů a kortikoidy u 2 (4,1 %) pacientů.

Výzkumná otázka č. 9: Podle kterých příznaků bylo určeno, že se jedná o těžký průběh CDI?

Příznaky svědčící pro těžký průběh klostridiové kolitidy jsou uvedeny v tabulce č. 1 a byly převzaty z dokumentu Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile* (Beneš et al., 2014, s. 56-66). Z 23 pacientů s těžkým průběhem se ve zkoumaném souboru vyskytly 4 (17,4 %) případy toxického megakolon, 2 (8,7 %) případy pseudomembranózní kolitidy, 5 (21,7 %) pacientů s horečkou nad 38,5 °C a 6 (26,1 %) pacientů s hemodynamickou nestabilitou. Vzestup leukocytů a kreatininu zároveň byl zjištěn u 4 (17,4 %) a rozpětí klíčků střeva zároveň se vzestupem kreatininu u 2 (8,7 %) pacientů. U některých pacientů se vyskytlo více příznaků současně. U 12 (52,2 %) pacientů z 23 pacientů s těžkým průběhem byla zjištěna leukocytóza nad $15 \times 10^9/l$, což je sám o sobě jeden z příznaků svědčící pro těžký průběh CDI.

Výzkumná otázka č. 10: Jaké byly rizikové faktory pro těžký průběh nemoci ve zkoumaném souboru?

Ve zkoumaném souboru prodělalo 23 (47 %) pacientů těžký průběh CDI. Jejich stav charakterizoval alespoň jeden z příznaků svědčících pro těžký průběh klostridiové kolitidy z dokumentu Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile* (Beneš et al., 2014, s. 56-66).

Počet případů s věkem nad 65 let stoupá. Průběh CDI u pacientů nad 65 let se považuje za závažný sám o sobě, i když pacient nemá žádný z příznaků svědčících o těžkém průběhu. (Beneš et al., 2014, s. 56-66). V celém výzkumném souboru bylo 29 (59,2 %) pacientů starších 65 let. Vojtilová a Pépin uvádějí ve svých studiích věk nad 65 let jako rizikový faktor také pro těžký průběh CDI (Pépin et al., 2007, s. 2781-2788; Vojtilová et al., 2013, s. 23-30). Z 29 pacientů starších 65 let, mělo 17 (58,6 %) pacientů alespoň jeden z příznaků svědčící pro těžký průběh.

Dlouhá hospitalizace je rizikovým faktorem pro vznik samotné klostridiové infekce, proto byla snaha zjistit, jestli délka hospitalizace před vznikem prvních příznaků měla vliv na těžký

průběh CDI. Pacientů hospitalizovaných více než 21 dní bylo 18 a 13 (72 %) z nich prodělalo těžký průběh choroby. Vzhledem k tomu, že je to více než 2/3 pacientů, lze se domnívat, že hospitalizace delší než 21 dní by mohla být rizikovým faktorem pro těžký průběh CDI.

Inhibitory protonové pumpy užívalo celkem 21 pacientů, z toho 12 (57,1 %) pacientů s těžkým průběhem CDI.

Jedna studie popsala imunosupresi jako rizikový faktor těžké CDI (Pépin et al., 2007, s. 2781-2788). Další studie doložila 2,1 násobně vyšší 30denní mortalitu u pacientů užívajících kortikoidy alespoň 15 dní před diagnózou CDI (Das, Feuerstadt, Brandt, 2010, s. 2040-2049). Ve zkoumaném souboru užívali kortikoidy pouze 2 pacienti, avšak oba dva prodělali těžký průběh. U jednoho z nich došlo k toxickému megakolon. Oba dva pacienti přežili.

Přestože je všeobecně akceptováno, že diabetes mellitus zvyšuje náchylnost k infekcím různých druhů, žádná ze studií se nezabývala spojením tíží CDI a diabetes mellitus (Potter, Aravinthan, 2012, s. 265-270). Z celkového počtu 27 pacientů s diabetes mellitus ve zkoumaném souboru prodělalo těžký průběh 15 (55,6 %) CDI.

Některé studie uvádějí jako rizikový faktor zvýšené mortality u pacientů s CDI preexistující renální insuficienci, onkologické onemocnění a chronické plicní onemocnění (Potter, Aravinthan, 2012, s. 265-270; Lungulescu et al., 2011, s. 151-154). Ve zkoumaném souboru z 11 pacientů s renální insuficiencí prodělalo 8 (72,7 %) těžký průběh. U 4 pacientů s těžkým průběhem CDI došlo k úmrtí. Onkologické onemocnění mělo v anamnéze 11 pacientů a těžký průběh CDI mělo 8 (72,7%) pacientů, z nichž 2 zemřeli. Chronickou obstrukční bronchopulmonární nemocí trpělo 7 pacientů a u 6 (85,7 %) z nich se CDI projevila v těžkém průběhu, který ve dvou případech skončil úmrtím pacientů. Z 11 pacientů s ischemickou chorobou srdeční splňovalo 9 (81,8 %) pacientů kritéria těžkého průběhu CDI a 4 z nich zemřeli. U uvedených chorob převažoval počet pacientů s těžkým průběhem více než 2/3, je možné tedy říct, že výskyt těchto chorob byl častěji spojen s těžkým průběhem CDI.

Současný výskyt 2 a více přidružených chorob je rizikem těžkého průběhu CDI (Vojtilová et al., 2013, s. 23-30). Ve zkoumaném souboru toto tvrzení odpovídá, jelikož takovýchto pacientů se zde nacházelo 27 a 21 (77,8 %) těžký průběh prodělalo.

8 ZÁVĚR

Infekce *C. difficile* je vážným zdravotnickým problémem pro svou stoupající incidenci, závažnost onemocnění a mortalitu. Klostridiová kolitida je nejčastější příčinou nozokomiálních průjmů u dospělých pacientů v rozvinutých zemích a představuje tak pro zdravotnictví i velkou finanční zátěž.

C. difficile se běžně vyskytuje ve sliznici tlustého střeva u lidí i zvířat, avšak k samotnému vzniku onemocnění dochází pouze za určitých podmínek. Rizikové faktory pro vznik onemocnění jsou známé a patří zde střevní dysmikrobie po antibiotické léčbě, porucha slizniční imunity v GIT a celkové imunity, vyšší věk, polymorbidita a předchozí hospitalizace. Rizikové faktory pro vznik těžkého průběhu, který je pro pacienta velmi nebezpečný, jsou však popsány méně.

První cílem bylo retrospektivním sledováním popsat epidemiologická a klinická data 49 pacientů s prokázanou infekcí *C. difficile* hospitalizovaných v letech 2010-2015 na chirurgické klinice krajské nemocnice na mezioborové jednotce intenzivní péče. Počet mužů ve zkoumaném souboru byl 31 (63 %), počet žen 18 (37 %). Věkový průměr pacientů byl 67,5 let, s minimem 34 a maximem 92 let, věkový medián činil 68 let. Počet pacientů ve zkoumaném souboru starších 65 let bylo 29 (59,2 %). Nejčastější příjímácní diagnózou byla kýla, onkologické onemocnění a stenóza cévy. Před vznikem prvních příznaků CDI užívalo 89,8 % pacientů antibiotika, nejčastěji se jednalo o aminopeniciliny, cefalosporiny II. generace a linkosamidy. U 70,5 % pacientů se první příznaky vyskytly již během užívání antibiotik. Při lehčím průběhu se využívala léčba metronidazolem, v těžších případech vankomycinem nebo kombinace metronidazolu a vankomycinu. Ve zkoumaném souboru se u některých pacientů vyskytly také komplikace jako syndrom multiorgánové dysfunkce, nutnost umělé plicní ventilace, toxické megakolon a smrt.

Druhým cílem bylo popsat, jak se dosud zkoumané rizikové faktory pro těžký průběh CDI vyskytovaly u pacientů s těžkým průběhem ve sledovaném souboru. Těžký průběh CDI byl zaznamenán u 23 (47 %) pacientů, zbylých 26 (53 %) pacientů nemělo žádný z příznaků svědčících pro těžký průběh onemocnění, mělo tedy lehký nebo středně těžký průběh. Nic nenavštěvovalo tomu, že by pohlaví mělo nějaký vliv na průběh CDI. Z pacientů starších 65 let prodělalo těžký průběh 58,6 %. Mezi pacienty hospitalizovanými více než 21 dní bylo 72 % s těžkým průběhem choroby. Pacienti užívající inhibitory protonové pumpy měli v 57,1 % těžký průběh. Kortikoidy užívali pouze 2 pacienti, oba s těžkým průběhem.

Mezi pacienty, kteří trpěli chronickou renální insuficiencí, onkologickým onemocněním, ischemickou chorobou srdeční a chronickou obstrukční bronchopulmonární nemocí bylo více než 2/3 pacientů s těžkým průběhem. Stejně tak to bylo u pacientů, kteří trpěli 2 a více přidruženými chorobami současně.

Jako nejrizikovější pacienti pro těžký průběh se tedy ve zkoumaném souboru jeví pacienti hospitalizováni více než 21 dní, pacienti s chronickou renální insuficiencí, onkologickým onemocněním, ischemickou chorobou srdeční, chronickou obstrukční bronchopulmonární nemocí a pacienti, kteří měli 2 a více přidružených chorob.

Důležité je, aby se na klostridiovou infekci pomyslelo a diagnóza se stanovila včas, jelikož nebezpečnost onemocnění tkví v náhlém rozvoji komplikací, přestože je pacient zdánlivě stabilizován. O klostridiové infekci by měl zdravotnický personál uvažovat především u pacientů s akutním průjemovým onemocněním užívajících antibiotika nebo po ukončení kůry. U starších, nepohyblivých, polymorbidních a také delší dobu hospitalizovaných pacientů pomyslet nejen na samotnou klostridiovou infekci, ale poté také na její těžký průběh.

Podle výsledků práce by bylo přínosné se v úvodu péče o nemocného s CDI zaměřit na rizikové faktory z anamnézy pacienta, jeho klinického stavu a laboratorních výsledků, aby byla včas určena míra rizika vedoucího k těžkému průběhu klostridiové infekce. Včasné odhadnutí pacientů by mohlo vést ke snížení počtu komplikací a letality. K hodnocení stavu a prognózy pacienta by bylo vhodné zavést skórovací systém, který by zohledňoval zmíněné rizikové faktory. K jeho přesné podobě by však musela být provedena další klinická zkoušení.

9 POUŽITÁ LITERATURA

1. BAUER, M. P., KUIJPER, E. J., DISSEL, J. T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1067-1079.
2. BAUER, M. P., NOTERMANS, D. W., BENTHEM B. H. et al. ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377:63–73.
3. BAROŇOVÁ, I., ŠÍPKOVÁ, E., KRYSTOVÁ, L. Postantibiotická pseudomembranózní enterokolitida způsobená bakterií *Clostridium difficile*. *Pediatr. prax*, 2011, 12 (5): 207–210.
4. BERGMANN, D., KOTEN, J., BENEŠ, Z., KOHOUT, P., CHLUMSKÁ, A. Pseudomembranózní kolitida. *Vnitřní lékařství* 2007; 53(10): 1100–1107.
5. BERGMANN, D., HORÁK, L. Kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Rozhl. Chir.* 2008;87(8):409–412.
6. BHANGU, S., BHANGU, A., NIGHTINGALE, P., MICHAEL, A. Mortality and risk stratification in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Colorectal dis* 2010; 12:241-246.
7. BENEŠ J., SÝKOROVÁ, B. Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. Zpráva z kongresu ICAAC 2006 *Klin mikrobiol inf lék* 2006; 12(6):247-251.
8. BENEŠ, J. *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, 651 s. ISBN 978-80-7262-644-1.
9. BENEŠ, J., HUSA, P., NYČ, O., POLÍVKOVÁ, S. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Klin mikrobiol inf lék* 2014; 20:56-66.

10. CLOUD, J., KELLY, C. P. Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Volume* 2007; 23:4-7.
11. DAS, R., FEUERSTADT, P., BRANDT, LJ. Glucocorticoids Are Associated With Increased Risk of Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With *Clostridium difficile*-Associated Disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2040-2049.
12. DŽUPOVÁ, O., BENEŠ, J. *Clostridium difficile* a klostridiová kolitida: co je nového. *Klin mikrobiol inf lék* 2008; 14:115-117.
13. ENOCH, DA., BUTLER, MJ., PAI, S., ALIYU, SH. et al. *Clostridium difficile* in children: colonisation and disease. *J Infect* 2011; 63(2):105-113.
14. HOWELL, M. D., NOVACK, V., GRGURICH, P. et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170(9):784-790.
15. HUSA, P., KRBKOVÁ, L., BARTOŠOVÁ, D. *Infekční lékařství: učební text pro studenty všeobecného lékařství*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2011. ISBN 978-80-210-5660-2.
16. HUSA, P., BENEŠ, J., NYČ, O. Klostridiová kolitida – stále narůstající nebezpečí. *Interní medicína* 2013; 15(6–7): 201–204
17. HUSA, P. Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*-závažný problém současnosti. *Vnitřní lékařství* 2013; 59(8): 743–746.
18. CHMELAROVÁ, E., ŠKAPOVÁ, T., Praktické zkušenosti s diagnostikou *Clostridium difficile*. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2010; 16(3):86-89.

19. JOHNSON, S., SCHRIEVER, C., GALANG, M. et al. Interruption of Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea Episodes by Serial Therapy with Vancomycin and Rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44:846–848.
20. KIM, J. W., LEE, K. L., JEONG, J. B. et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea. *World J Gastroenterol* 2010; 16(28):3573-7.
21. KRŮTOVÁ, M., MATĚJKOVÁ, J., NYČ, O. První výsledky molekulární typizace *Clostridium difficile* v ČR. Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2013; 22(12): 399–401.
22. KUIJPER, E. J., DISSEL, J. T., WILCOX, M. H. *Clostridium difficile*:changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(4):376-383.
23. LATA, J., JURÁNKOVÁ, J. Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob. *Interní medicína* 2011; 12(2):63-69.
24. LUNGULESCU, O. A., CAO, W., GATSKEVICH, E., TLHABANO, L., STTRATIDIS, J. G. CSI:a severity index for *Clostridium difficile* infection at the time of admission. *J Hosp Infect* 2011; 79:151-154.
25. MAROO, S., LAMONT, T. J. Recurrent *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2006; 130:1311-1316.
26. MORRIS, O., TEBRUEGGE, M., PALLETT, A. et al. *Clostridium difficile* in children: a review of existing and recently uncovered evidence. *Adv Exp Med Biol* 2013; 764:57-72.
27. NAVRÁTIL, L. *Vnitřní lékařství: pro nelékařské zdravotnické obory*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2319-8.
28. OWENS, R. C. *Clostridium difficile* – associated disease. Changing epidemiology and

implications for management. *Drugs* 2007; 67(4):487-503.

29. PÉPIN, J., ROUTHIER, S., GAGNON, S. et al. Management and Outcomes of a First Recurrence of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006; 42:758-764.
30. PÉPIN, J., VALIQUETTE L., GAGNON, S., ROUTIER, S., BRAZEAU, I. Outcomes of *Clostridium difficile*-Associated Disease Treated With Metronidazole or Vancomycin Before and After the Emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2781-2788.
31. POTTER, VA., ARAVINTHAN, A. Identifying patients at risk of severe *Clostridium difficile* associated disease. *Br J Hosp Med.* 2012; 73(5): 265-270.
32. RAZAVI, B., APISARNTHANARAK, A., MUNDY, L. M. *Clostridium difficile*: emergence of hypervirulence and fluoroquinolone resistance. *Infection* 2007; 35:300-307.
33. RITZ, C., SPIESS, A. N. qpcr: an R package for sigmoidal model selection in quantitative real-time polymerase chain reaction analysis. *Bioinformatics* 2008; 24:1549-1551.
34. SCHINDLER, J. *Mikrobiologie: pro studenty zdravotnických oborů. 2., dopl. a přeprac. vyd.* Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4771-2.
35. VOJTILOVÁ, L., HUSA, P., SVOBODA, R. Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*-rizikové faktory, hypervirulentní kmen a nové terapeutické možnosti. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2009 63(4):180-185.
36. VOJTILOVÁ, L., PÝCHOVÁ, M., FREIBERGEROVÁ, M., JURÁNKOVÁ, J., BORTLÍČEK, Z., HUSA, P. Rizikové faktory rekurentního a těžkého průběhu kolitidy vyvolané infekcí *Clostridium difficile* *Vnitřní lékařství* 2013 59(1):23-30.

37. VYTEJČKOVÁ, R., SEDLÁŘOVÁ, P., WIRTHOVÁ, V., HOLUBOVÁ, J.
Ošetrovatelské postupy v péči o nemocné I. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 228 s. ISBN
978-80-247-3419-4.
38. ZHANG, F., LUO W., SHI Y. et. al. Should we standardize the 1700-years-old fecal
microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11):1755.

10 PŘÍLOHY

Příloha A Tabulka k zapisování pacientů s CDI.....	78
----------------------------------------------------	----

Příloha A – Tabulka k zapisování pacientů s CDI

P	Rok	Věk	Pohlaví	Délka hospitalizace od 1. příznaků	Předchozí hospitalizace	Operace v břišní dutině	Přijímací dg.	Předchozí ATB
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
6.								
7.								
8.								
9.								
10.								

Časový interval mezi ATB a CDI	Terapie CDI	Komplikace	CRP	Leukocyty	Kreatinin	Těžký průběh

DM	Renální insuficience	Onkologické onemocnění	Zánět střev	ICHS	CHOPN	Léky