

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. lékařská fakulta

DIZERTAČNÍ PRÁCE

2016

MUDr. Milan Trojánek

Univerzita Karlova v Praze
2. lékařská fakulta

Studijní program: Preventivní medicína



MUDr. Milan Trojánek

**Klinické a epidemiologické charakteristiky nejčastěji importovaných
horečnatých nákaz a možnosti prevence**

Clinical and epidemiological features of the most commonly imported
febrile illnesses and preventive measures

Dizertační práce

Vedoucí závěrečné práce: Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Konzultant: MUDr. et RNDr. František Stejskal, PhD.

Praha, 2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne 14. července 2016

MUDr. Milan Trojánek

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat především svým školitelům, kteří mě odborně vedli během studia všeobecného lékařství i v navazujícím postgraduálním studiu.

Můj velký dík patří zejména paní doc. MUDr. Vilmě Marešové, CSc. za věnovaný čas, velmi cenné rady v profesním i osobním životě, za milý a lidský přístup, trpělivost a důvěru k mé osobě.

Mé poděkování patří rovněž panu MUDr. et RNDr. Františku Stejskalovi, PhD., který mi byl nejen rádcem a učitelem, ale i oporou a přítelem.

Dále bych chtěl poděkovat paní prim. MUDr. Haně Roháčové, PhD. a panu doc. MUDr. Dušanu Píchovi, CSc. za jejich značnou vstřícnost a pochopení, bez nichž bych postgraduální studium nemohl dokončit.

Zároveň bych rád vyjádřil své poděkování spolupracovníkům z laboratorních oborů, především paní Mgr. Naděždě Sojkové, panu Janu Maixnerovi a paní RNDr. Evě Nohýnkové, PhD., za jejich ochotu v každodenním profesním životě i při zpracování této dizertační práce.

V neposlední řadě bych také rád poděkoval všem svým kolegům a zdravotním sestřám z Kliniky infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce za pomoc při péči o pacienty a za přínosné rady a podněty.

Své díky bych také rád vyjádřil panu MUDr. Otakaru Dubcovi za jeho pomoc, trpělivost a pochopení.

Závěrem bych chtěl poděkovat svým rodičům za jejich nedocenitelnou podporu a za to, že mi umožnili studium lékařství.

Identifikační záznam:

TROJÁNEK, Milan. *Klinické a epidemiologické charakteristiky nejčastěji importovaných horečnatých nákaz a možnosti prevence. [Clinical and epidemiological features of the most commonly imported febrile illnesses and preventive measures]*. Praha, 2016. 109 s., 4 příl.

Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Klinika infekčních nemocí. Školitel Marešová, Vilma a Stejskal, František.

Obsah

1. Úvod	8
2. Nejčastěji importované tropické horečnaté nákazy	10
2.1 Horečka dengue	11
2.2 Horečka chikungunya	17
2.3 Malárie	20
2.4 Břišní tyfus a paratyfy	27
3. Cíle práce	31
4. Materiál a metody	32
4.1 Soubor pacientů	32
4.2 Laboratorní diagnostika	32
4.3 Sledované klinické a laboratorní údaje	33
4.4 Statistické zpracování	34
5. Výsledky	35
5.1 Charakteristika studovaného souboru	35
5.2 Horečka dengue	40
5.3 Horečka chikungunya	48
5.4 Malárie	50
5.5 Břišní tyfus a paratyfy	59
5.6 Srovnání klinických a laboratorních nálezů u jednotlivých diagnóz	62
6. Diskuze	67
6.1 Horečka dengue	73
6.2 Horečka chikungunya	78
6.3 Malárie	82
6.4 Břišní tyfus a paratyfy	89
6.5 Srovnání klinických a laboratorních nálezů u jednotlivých diagnóz	93
7. Závěr	95
8. Souhrn	97
9. Summary	99
10. Seznam zkratk	101
11. Použitá literatura	103

12. Přílohy	110
12.1 Seznam publikací a odborných sdělení k tématu dizertace	110
12.1.1 Publikace s IF	110
12.1.2 Publikace bez IF	110
12.1.3 Odborná sdělení na zahraničních kongresech	110
12.1.4 Odborná sdělení na tuzemských kongresech	112
12.2 Seznam publikací a odborných sdělení nesouvisejících s tématem dizertace	112
12.2.1 Publikace s IF	112
12.2.2 Publikace bez IF	112
12.2.3 Odborná sdělení na zahraničních kongresech	112
12.2.4 Odborná sdělení na tuzemských kongresech	114
12.3 Publikace s IF k tématu dizertační práce	116
12.3.1 Článek: Travel Medicine and Infectious Diseases	116
12.3.2 Článek: Folia microbiologica	117
12.3.3 Článek: Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie	118

1. Úvod

Infekční onemocnění významně ovlivnila vývoj celé lidské společnosti. Rovněž v současném moderním a dynamicky se měnícím světě se setkáváme s nově identifikovanými či dříve popsányi infekčními agens, která vyvolávají epidemie významné svým zdravotním či ekonomickým dopadem. Příkladem lze uvést závažné respirační infekce (SARS, MERS, ptačí a pandemická chřipka), arbovirózy s epidemickým šířením (horečky dengue, chikungunya, Zika nebo západonilská horečka) či hemoragické horečky s vysokou smrtností (Ebola, Marburg, Lassa, žlutá zimnice). K šíření celé řady infekčních onemocnění přispívá cestovní ruch, intenzivní letecká doprava, mezinárodní obchod se zbožím či zvířaty, změny přírodního prostředí a v neposlední řadě i klimatické změny (Morens D.M., Fauci A.S., 2013).

V posledních desetiletích byl zaznamenán významný celosvětový nárůst počtu cestovatelů, přičemž data Světové organizace cestovního ruchu (UNWTO) uvádí, že počet osob, které v roce 2014 překročily hranice mateřské země, již přesáhl 1,1 miliard. Předpokládá se, že toto číslo bude každoročně narůstat o 3 až 4 % až v roce 2030 dosáhne 1,8 miliardy. Z výše uvedeného počtu přibližně 80 milionů představují osoby, které cestují z vyspělých do rozvojových zemí nacházejících se v epidemiologicky či klimaticky rizikových oblastech světa (World Travel Organization, 2016).

Udává se, že 20 až 70 % cestovatelů postihnou zdravotní obtíže, a přestože ve většině případů dochází ke spontánní úzdavě, přibližně 5 % vyžaduje lékařské ošetření během cesty a až 1 % je během pobytu hospitalizováno (Steffen R. et al., 2008). Vzhledem k počtu pacientů se zdravotními obtížemi vzniklými v souvislosti s cestováním byl ustanoven nový multidisciplinární obor, cestovní medicína, jehož úkolem je pomocí cílených preventivních opatření těmto chorobným stavům předcházet a zároveň zajistit včasnou a kvalitní péči o nemocné po návratu z rizikových oblastí (Walker E. et al., 2005).

S nárůstem počtu cest do tropických oblastí souvisí i zvyšující se incidence importovaných infekčních onemocnění (Schlagenhauf P. et al., 2015). Riziko infekce je závislé na celé řadě faktorů včetně místa a délky pobytu, způsobu ubytování a stravování nebo preventivních opatření (Steffen R. et al., 2003). Jednu z nejčastějších příčin zdravotních obtíží u osob po návratu z epidemiologicky rizikových destinací představují

horečnaté stavy. V rozsáhlé studii z klinických pracovišť zařazených do celosvětové sítě center cestovní medicíny GeoSentinel byla horečka hlavním příznakem u 28 % nemocných a obdobné zastoupení (20 %) uvádí i multicentrická studie evropských center sdružených do sítě EuroTravNet (Wilson M.E. et al., 2007; Field V. et al., 2010). Rovněž recentní publikace z Kliniky infekčních a tropických nemocí v Mnichově uvádí, že horečnaté stavy (29 %) představují po průjmových onemocněních (38 %) druhou nejčastější příčinu zdravotních obtíží u cestovatelů (Herbinger K.H. et al., 2016). Diferenciální diagnostika febrilních stavů po návratu z tropů zahrnuje endemicky se vyskytující infekce, běžné kosmopolitní nákazy i neinfekční onemocnění. Mezi nejčastěji importované tropické horečnaté nákazy do vyspělých zemí patří malárie, horečka dengue, chikungunya, břišní tyfus a paratyfy, rickettsiózy a akutní schistosomóza. Zastoupení a četnost jednotlivých infekcí je závislá na typu studie a složení vyšetřovaného souboru pacientů (Wilson M.E. et al., 2007; Boggild A.K. et al., 2014; Schlagenhauf P. et al., 2015; Herbinger K.H. et al., 2016). Značná část importovaných horečnatých infekcí probíhá nekomplikovaně a mnohdy samouzdravně, avšak některé mohou vést k rozvoji závažných až život ohrožujících komplikací. U některých nákaz, jako např. u břišního tyfu a paratyfů, návratného tyfu, bacilární či amébové dyzenterie, existuje riziko dalšího šíření v populaci (D'Acromont V. et al., 2003; Wilson M.E., Freedman D.O., 2007).

Rovněž v České republice byl zaznamenán nárůst počtu případů importovaných nákaz. V systému surveillance infekčních nemocí v ČR (EPIDAT) bylo v letech 2006 až 2014 hlášeno celkem 220 případů horečky dengue, 198 případů malárie a 56 případů břišního tyfu a paratyfů (Státní zdravotní ústav, 2016). Vzhledem k četnosti výše uvedených infekčních onemocnění a jejich významu v klinické praxi je předkládaná dizertační práce zaměřena na podrobnou charakterizaci případů horečky dengue a chikungunya, malárie, břišního tyfu a paratyfů diagnostikovaných na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce.

2. Nejčastěji importované tropické horečnaté nákazy

Tropické horečnaté infekce jsou vyvolány poměrně rozsáhlou a heterogenní skupinou virových, bakteriálních, protozoárních, helmintických a mykotických původců. Mezi nejčastější importované nákazy patří arbovirózy, což jsou virová onemocnění přenášená členovci. Typickými zástupci těchto infekcí u cestovatelů jsou horečka dengue, chikungunya, Zika, západonilská horečka, flebovirózy nebo horečka Ross River. Méně časté arbovirózy, které bývají u cestovatelů diagnostikovány pouze sporadicky, představuje japonská encefalitida, koňské encefalitidy, encefalitida St. Louis, žlutá zimnice či horečka Murray Valley. Horečnatým stavem se mohou projevat také nákazy vyvolané hantaviry, viry Hendra a Nipah nebo virové hemoragické horečky (Ebola, Marburg, Lassa, krymsko-konžská hemoragická horečka, horečka údolí Rift či jihoamerické hemoragické horečky). Avšak cestovatelé se mohou nakazit i běžnými a kosmopolitně se vyskytujícími virovými infekcemi, mezi které patří chřipka a další respirační infekce, exantémová onemocnění (spalničky, zarděnky, plané neštovice), virové hepatitidy nebo HIV infekce (Beran J., Vaništa J., 2006; Johnston V. et al., 2009; Schmidt-Chanasit J. et al., 2012).

Nejčastěji importované tropické bakteriální nákazy představuje břišní tyfus a paratyfy, bacilární dyzenterie, rickettsiózy či návratný tyfus. Mezi kosmopolitní horečnaté bakteriální infekce, které se vyskytují celosvětově, avšak mají vyšší incidenci v tropických a rozvojových zemích, patří původci bakteriálních průjmových onemocnění (např. salmonelóza, kampylobakteriόza, yersiniόza), tuberkulóza, legionelόza a jiné bakteriální respirační nákazy, meningokokové infekce nebo zoonόzy (např. leptospirόza, Q horečka, tularémie, brucelόza, nemoc z kočičího škrábnutí, ehrlichioza, vozohřivka či melioidόza) (Beran J., Vaništa J., 2006; Hearn P., Johnston V., 2014).

Poměrně významnou skupinu tropických nákaz tvoří parazitární onemocnění, z čehož nejčastější a zároveň mnohdy závažně probíhající infekci u cestovatelů představuje malárie. Mezi další tropické horečnaté parazitární nákazy patří extraintestinální améboza, viscerální leishmaniόza, trypanosomόzy, akutní schistosomόza či filariόzy (Beran J., Vaništa J., 2006; Hearn P., Johnston V., 2014).

2.1 Horečka dengue

Horečka dengue představuje celosvětově nejrozšířenější arbovirovou nákazu. Výskyt onemocnění byl zaznamenán již ve více než 125 zemích světa a udává se, že v endemických oblastech žijí více než 3 miliardy lidí. Odhaduje se, že se každý rok nakazí více než 390 milionů osob, z čehož přibližně u 96 miliónů proběhne nákaza symptomaticky. Závažná forma onemocnění postihne asi 500 tisíc nakažených a z tohoto počtu asi 22 tisíc, především dětí, infekci podlehne. Podle údajů Světové zdravotnické organizace se incidence horečky dengue v posledních 50 letech asi ztřicetinásobila. Zhoršení epidemiologické situace pravděpodobně souvisí s rozšířením přenašečů nákazy, urbanizací endemických oblastí, nárůstem cestovního ruchu, zvyšující se intenzitou nákladní dopravy a změnami klimatu (Rigau-Perez J.G. et al., 1998; Bhatt S. et al., 2013; Murray N.E. et al., 2013).

Původcem horečky dengue je pět blízkce příbuzných virů dengue 1-5, které náleží do rodu *Flavivirus* z čeledi Flaviviridae. Nový typ viru dengue 5 byl identifikován během epidemie v malajském státě Sarawak v roce 2007 (Normile D., 2013). Viriony mají sférickou ikosahedrickou nukleokapsidu o průměru 45 nm obalenou lipidovou dvojvrstvou. Genom viru je tvořen jednořetězcovou nesegmentovanou RNA pozitivní polaritoy o velikosti přibližně 11 tisíc nukleotidů, která kóduje 10 virových proteinů, z čehož 3 patří mezi strukturální a tvoří kapsidu, zatímco zbylých 7 je nestrukturálních, které nejsou součástí zralého virionu. Nejvýznamnějším nestrukturálním proteinem je NS1, který je využíván i v diagnostice nákazy (Shenoy B., 2014). Mezi antigenně odlišnými, ale geneticky blízkce příbuznými, typy viru dengue je asi 65 až 70% sekvenční homologie (Halstead S.B., 2007).

V přírodě virus cirkuluje v sylvatickém (pralesním) cyklu, kdy rezervoár nákazy představují primáti a vektor lesní druhy komárů rodu *Aedes*. Pro epidemiologii onemocnění je však mnohem významnější urbánní (městský) cyklus, kdy jsou rezervoárem osoby ve viremické fázi onemocnění a vektorem viru synantropní komáři rodu *Aedes*, především *Ae. aegypti*, který je velmi dobře adaptovaný na výskyt v blízkosti lidských obydlí a v městských oblastech. Komáři jsou aktivní zejména ve dne, k poštipání dochází nejčastěji v brzkých ranních nebo podvečerních hodinách. Dalším komárem, který se může uplatnit jako přenašeč, je *Ae. albopictus* (Halstead S.B., 2007).

Horečka dengue je rozšířena v oblastech tropů a subtropů všech kontinentů s výjimkou Evropy. Mezi nejrizikovější regiony patří jihovýchodní a jižní Asie, Latinská Amerika a Oceánie. Nákaza se vyskytuje i v subsaharské Africe, kde je zaznamenáván nárůst incidence onemocnění (Bhatt S. et al., 2013). V Evropě proběhla poslední rozsáhlá epidemie horečky dengue v Řecku v letech 1927 a 1928. Avšak v nedávné době byly opakovaně hlášeny z různých částí Evropy autochtonní případy. V srpnu 2010 byla popsána infekce virem dengue u německého občana, který se nakazil během dovolené v Chorvatsku. Následně bylo retrospektivně diagnostikováno dalších 16 případů onemocnění u osob žijících v postižené oblasti. V září 2010 byla infekce prokázána u dvou pacientů, kteří pobývali v okolí Nice na jihu Francie. Přenašečem nákazy byl komár *Aedes albopictus*, který se v jižní Evropě běžně vyskytuje. Rozsáhlá epidemie onemocnění proběhla od října 2012 do ledna 2013 na portugalském ostrově Madeira, kde bylo diagnostikováno celkem 2218 případů onemocnění. Avšak v tomto případě byl vektorem infekce komár *Aedes aegypti* (Tomasello D., Schlagenhauf. P., 2013).

Primární pomnožení viru probíhá v dendritických buňkách v blízkosti místa vstupu do organismu. Další replikace probíhá v buňkách monocyto-makrofágového systému a lymfocytech (Halstead S.B., 2007). Patofyziologický mechanismus, který vede k rozvoji závažné dengue, pravděpodobně souvisí s imunitní odpovědí hostitele. Nákaza jedním typem viru vede k rozvoji homotypní imunitní odpovědi, která nakaženého dlouhodobě chrání před onemocněním vyvolaným stejným typem viru, a heterotypní imunitní odpovědi, která chrání obvykle 2 až 6 měsíců před nákazou ostatními typy. Po uplynutí této doby přetrvává přítomnost protilátek, které mají schopnost opsonizace heterotypních virů, avšak nejsou schopny virus neutralizovat. Mezi nejčastěji uváděné teorie rozvoje závažně probíhající dengue patří usnadnění replikace viru v přítomnosti zkříženě reaktivních heterotypních protilátek (tzv. ADE – „antibody-dependent enhancement“). Tyto protilátky usnadňují vstup viru do buněk, které exprimují Fc-gamma receptor, čímž dochází ke zvýšení počtu infikovaných monocytů a makrofágů. Zároveň je usnadněna replikace viru uvnitř infikovaných buněk. Nadprodukce vazoaktivních prozánětlivých cytokinů vede ke zvýšení permeability kapilár s následnou extravazací tekutin a rozvojem šokového stavu (Murgue B., 2010).

Inkubační doba nákazy bývá 4 až 7 dnů (rozmezí 3 až 14). Podle posledních literárních údajů probíhá onemocnění u více než 70 % nakažených asymptomaticky (Bhatt S. et al., 2013). V případě symptomatické nákazy dochází po krátké inkubační době k rozvoji horečky doprovázené únavou až celkovou vyčerpaností, výraznou frontální nebo retrobulbární bolestí hlavy, bolestmi svalů a kloubů. Horečka obvykle trvá 3 až 5 dnů, často bývá dvoufázová a tělesná teplota může dosahovat až hyperpyretických hodnot. Nakažení obvykle trpí nechutenstvím, nauzeou, případně zvrací a často udávají i čtenější řídké až vodnaté stolice. Mezi další příznaky patří dysgeusie či intenzivní pruritus dlaní a plosek nohou. Onemocnění bývá doprovázeno překrvením spojivek, bolestmi a zarudnutím v krku, krční lymfadenopatií, eventuálně mírnou hepato- či splenomegalií. Podstatně častěji se však vyskytují kožní příznaky, které jsou popisovány až u poloviny postižených. Těsně před nebo spolu s nástupem horečky dochází k výsevu diskrétního makulopapulózního exantému, který mizí za jeden až dva dny. V návaznosti na pokles teploty nemocní pozorují rozvoj plošného zarudnutí především na dolních končetinách, které bývá doprovázené tzv. fenoménem penízkovatění a bílým dermografismem. Součástí klinického obrazu nekomplikované horečky dengue mohou být i mírné krvácivé projevy jako např. epistaxe či krvácení z dásní. Febrilní fáze onemocnění přechází do rizikového období časně rekonvalescence, kdy nejčastěji dochází k rozvoji komplikací, mezi které patří především šokový stav, akutní respirační selhání a závažné krvácení. Rekonvalescence trvá i několik týdnů, během kterých si nemocní stěžují na únavu až vyčerpanost či stavy deprese (Bulugahapitiya U. et al., 2007; Halstead S.B., 2007; Oishi K. et al., 2007; Trojánek M. et al., 2016).

V krevním obraze bývá u nekomplikované horečky dengue leukocytopenie, která je způsobená výraznou neutropenií doprovázenou relativní lymfocytózou, často s přítomností atypických lymfocytů či monocytů. K poklesu v bílé řadě krevního obrazu dochází obvykle během febrilního stádia, nejčastěji však 1 až 2 dny před poklesem horeček. Pro nákazu je typická i výrazná trombocytopenie, ke které dochází v době defervescence. Z biochemických parametrů bývá u nakažených popisována mírná hyponatrémie a elevace aminotransferáz, která je obvykle mírného stupně, ale u některých pacientů může dosáhnout i relativně vysokých hodnot (8 až 16 μ kat/l) (Guerrant R.L. et al., 2011).

Obrázek č. 1 a 2: Makulopapulózní exantém a erytém s bílým dermografismem u akutní horečky dengue (foto: M. Trojánek)



Obrázek č. 3: Erytém dolní končetiny s fenoménem penízkovatení u akutní horečky dengue (foto: M. Trojánek)



V diagnostice nákazy byly dříve využívány nepřímé sérologické metody, zejména detekce virově specifických protilátek třídy IgM a IgG metodou ELISA. Problém sérologických metod však představuje častá nespecifická přítomnost IgM protilátek, proto je pro ověření nákazy vhodný odběr párového vzorku séra v době rekonvalescence za 2 až 4 týdny. Zkříženě reagující IgG protilátky bývají přítomny u pacientů, kteří nějakou flavivirovou infekci prodělali v minulosti nebo byli očkovaní proti klíšťové meningoencefalitidě, japonské encefalitidě či žluté zimnici (Wichmann O. et al., 2006). V současné době jsou proto využívány zejména metody přímé detekce viru, mezi které patří průkaz nestrukturálního antigenu NS1 metodou ELISA a virové RNA pomocí RT-PCR (Kumarasamy V. et al., 2007). Recentně byly na trh uvedeny i rychlé diagnostické testy detekující NS1 antigen využívající principu imunochromatografie (Zhang H. et al., 2014).

Léčba onemocnění je pouze symptomatická, kauzální antivirová terapie není v současnosti k dispozici. Vzhledem k často přítomné trombocytopenii není vhodné podávat nesteroidní antiflogistika (ibuprofen, diklofenak atp.). Doporučuje se paracetamol v běžných terapeutických dávkách. Nezbytné je rovněž pravidelné sledování nemocného v rizikovém období a včasné zahájení intravenózního podávání krystaloidů jako prevence rozvoje šokového stavu (Ashley E.A., 2011).

Dosud bylo vyvinuto několik kandidátních vakcín proti viru dengue. V prosinci 2015 byla v Mexiku registrována první komerční vakcína, ve které jsou vybrané strukturální proteiny viru dengue zakomponovány do atenuovaného vakcinačního kmene žluté zimnice. Vakcína je však určena pouze pro děti a mladé dospělé (do 45 let věku) žijící v endemických oblastech. Ve výzkumu jsou dále živé atenuované tetravalentní a monovalentní vakcíny, inaktivované, rekombinantní podjednotkové a DNA vakcíny. V blízké budoucnosti ale nelze očekávat registraci vakcíny pro cestovatele, proto mezi základní preventivní opatření patří ochrana před poštípáním komáry (Trojánec M. et al., 2014; Hladish T.J. et al., 2016). Cestovatelům je doporučeno nosit volné světlé oblečení bez květinových vzorů s dlouhými rukávy a nohavicemi. Důležité je užívání účinných repelentů. Přípravek volby představuje 50% *N,N*-diethyl-3-methylbenzamid (DEET), který je bezpečný a dostatečně účinný. Méně koncentrované přípravky jsou doporučovány v těhotenství (20-30%) a pro děti (10%). Oblečení je možné impregnovat kontaktním insekticidem, např. permetrinem (Katz T.M. et al., 2008).

Horečka dengue je nejvýznamnější endemicky se vyskytující arbovirová infekce. V posledních desetiletích byl zaznamenán významný nárůst incidence tohoto onemocnění. Jelikož většina oblastí, kde se nákaza vyskytuje, patří mezi oblíbené turistické destinace, představuje horečka dengue jednu z nejčastěji importovaných tropických nákaz. Přestože většina případů onemocnění probíhá mírně, neměla by tato infekce být opomenuta v diferenciální diagnostice horečnatého stavu po návratu z tropů, neboť opakovaná nákaza může vést k rozvoji život ohrožujícího šokového stavu (Schmidt-Chanasit J. et al., 2012). I v našich podmínkách je důležité zlepšovat diagnostiku, zejména akutních případů, u nichž by měly být používány metody přímého průkazu.

2.2 Horečka chikungunya

Horečka chikungunya představuje v současnosti epidemiologicky nejvýznamnější nákazu vyvolanou alfaviry. Původcem nákazy je virus chikungunya, který náleží do čeledi Togaviridae. Viriony mají malou sférickou ikosahedrickou obalenou kapsidu o průměru 60 až 70 nm. Genom viru je tvořen jednovláknovou RNA pozitivní polaritoy o velikosti přibližně 12 tisíc nukleotidů. Jednotlivé kmeny jsou řazeny do tří odlišných fylogenetických linií: západoafrické, východo-středo-jihoafrické a asijské. Virus byl poprvé izolován během epidemie, která proběhla v letech 1952 a 1953 v Tanzánii. Neobvyklý název chikungunya pochází z místního jazyka Makonde a je odvozený od polohy těla nemocných s intenzivními bolestmi kloubů a svalů (ten, který se kroutí). Mezi blízkce příbuzné viry patří o'nyong-nyong, Mayaro a Ross River (Chevillon C. et al., 2008).

Přenašeči infekce jsou podobně jako v případě horečky dengue komáři rodu *Aedes*, především *Ae. aegypti* a *Ae. albopictus*. Druhý z uvedených komárů se stal kompetentním vektorem u kmenů s adaptivní jednobodovou mutací A226V v genu E1, která významně přispěla k současnému rozšíření viru v Asii a Latinské Americe. Rezervoárem infekce jsou v případě sylvatického cyklu primáti a u epidemické urbánní formy nákazy osoby ve viremické fázi onemocnění (Rayner J.O. et al., 2002).

Onemocnění se dříve vyskytovalo pouze sporadicky, zejména v subsaharské Africe a Asii. Avšak v roce 2004 propukla na východním pobřeží Afriky rozsáhlá epidemie, která se v letech 2005 a 2006 rozšířila na ostrovy v Indickém oceánu (Komorské ostrovy, La Reunion, Mauritius, Madagaskar, Mayotte, Seychely a Maledivy). Nákaza dále postihla celý indický subkontinent a většinu zemí jihovýchodní Asie. V prosinci 2013 došlo k zavlečení viru pravděpodobně z jihovýchodní Asie či Oceánie i do Latinské Ameriky. První případy nákazy byly hlášeny z ostrovního státu Svatý Martin, avšak infekce se rychle rozšířila i na ostatní karibské ostrovy, do Střední a Jižní Ameriky a zasáhla i Mexiko. Autochtonní případy infekce byly diagnostikovány i ve Spojených státech. Pro infekci je typické rychlé explozivní šíření v epidemiích s vysokým počtem nakažených (Charrel R.N. et al., 2014; Rougeron V. et al., 2015). Do Evropy bylo importováno více než tisíc případů onemocnění. V létě 2007 byl popsán autochtonní přenos horečky chikungunya v severovýchodní Itálii v regionu Emilia Romagna, kde onemocnělo více než 200 osob a virus byl izolován také

z komárů *Aedes albopictus* (Tomasello D., Schlagenhauf P., 2013). Ojedinelé autochtonní případy byly zaznamenány v letech 2010 a 2014 v jižní Francii (Delisle E. et al., 2015).

Po poštipání komárem dochází k primárnímu pomnožení viru v kožních fibroblastech a epitelových buňkách. Po intradermální fázi infekce proniká virus do krve a dále se replikuje v monocytech. Virus se šíří krevním oběhem do kloubů, svalů, jater, lymfatické tkáně a centrálního nervového systému. Virus je vysoce cytopatický a má afinitu zejména k epitelovým a endoteliálním buňkám, fibroblastům a monocytům (Rougeron V. et al., 2015; Thiberville S.D. et al., 2013).

Inkubační doba horečky chikungunya bývá 3 až 7 dnů (rozmezí 2 až 12 dnů). U 3 až 28 % infikovaných probíhá nákaza zcela asymptomaticky (CDC; 2014). Onemocnění začíná náhle rozvojem horečky, která bývá doprovázena zimnicemi, celkovou únavou až vyčerpaností. Mezi typické příznaky patří výrazné stěhovavé bolesti kloubů, které bývají doprovázeny otoky, objevují se časně a mohou přetrvávat i řadu měsíců. K trvalému postižení kloubů však dochází vzácně. Postiženy jsou nejčastěji malé klouby ruky, zápěstí a hlezna. Nemocní dále udávají bolesti hlavy, svalů, nechutenství, nevolnost, zvracení či průjem. Kožní projevy se vyskytují přibližně u poloviny postižených a nejčastěji se jedná o výsev drobnoskvřínitého makulopapulózního exantému na trupu a končetinách (Her Z. et al., 2009).

Průběh horečky chikungunya je ve většině případů mírný a nekomplikovaný. Nejčastější komplikací představuje rozvoj chronických migrujících polyartralgii, avšak zaznamenány byly i případy akutní encefalitidy, encefalomyelitidy, uveitidy či retinitidy, myokarditidy, hepatitidy a nefritidy (Thiberville S.D. et al., 2013; Her Z. et al., 2009).

V krevním obraze bývá lymfocytopenie a mírná trombocytopenie. Mezi méně časté nálezy patří leukocytopenie, anémie, elevace aminotransferáz či svalových enzymů. Hodnota CRP nebývá obvykle zvýšená (Thiberville S.D. et al., 2013; Her Z. et al., 2009).

Laboratorní diagnostika je založena na průkazu protilátek v párových vzorcích séra pomocí komplement-fixační reakce (KFR), hemaglutinačně-inhibičním testem nebo metodou ELISA. V akutní fázi lze prokázat virové partikule v krvi nebo v moči pomocí elektronové mikroskopie. K diagnostice lze využít průkaz virové RNA pomocí RT-PCR

a ve specializovaných laboratořích rovněž izolaci viru na buňkách tkáňových kultur (Sudeep A.B., Parashar D., 2008; Thiberville S.D. et al., 2013).

Terapie onemocnění je pouze symptomatická. V akutní fázi onemocnění lze užít běžně dostupná nesteroidní antirevmatika či paracetamol. Kyselina acetylsalicylová není vhodná, protože zvyšuje riziko krvácivých komplikací a její podání je spojeno s možným rozvojem Reyova syndromu. Protrahované bolesti kloubů se tlumí nesteroidními antirevmatiky, dále lze užít kortikoidy či methotrexát. V minulosti byl s úspěchem použit též chlorochin (McGill P.E., 1995).

V současné době není k dispozici účinná vakcína. Vývoj první vakcíny byl zahájen roku 1967 americkou armádou, avšak v 80. letech minulého století byl neúspěšně ukončen. Ve vývoji jsou živé atenuované, inaktivované vakcíny a očkovací látky obsahující tzv. viru podobné částice (VLP) (Thiberville S.D. et al., 2013). V současnosti jedinou možností prevence onemocnění představuje ochrana před poštípáním komáry podobně jako u horečky dengue (Thiberville S.D. et al., 2013; CDC, 2014; Rougeron V. et al., 2015).

Recentní epidemie infekce virem Zika v Pacifiku a v Latinské Americe vyvolala diskuzi o rizicích šíření a možnostech přenosu nových virových infekcí. Podobně jako u viru Zika je epidemické šíření arboviróz v dosud neimunní populaci dobře známé a popsané u horečky dengue i chikungunya. Všechny tyto infekce mohou být v akutní fázi přenášeny krevními deriváty, po poranění kontaminovanými injekčními stříkačkami a transplantovanými orgány. U horečky dengue a žluté zimnice byl popsán transplacentární přenos u těhotné ženy na plod. Ale u infekce virem Zika je unikátní přenos pohlavním stykem, který nebyl u ostatních arboviróz popsán. Také vrozené vývojové vady (mikrocefalie, postižení očí) velmi pravděpodobně vyvolané infekcí Zika v těhotenství nebyly u jiných arboviróz zaznamenány (Grishott F. et al., 2016).

2.3 Malárie

Malárie představuje nejvýznamnější lidské parazitární onemocnění. Poslední dostupné odhady Světové zdravotnické organizace uvádí, že se v roce 2015 malárií nakazilo asi 214 miliónů osob, z čehož přibližně 438 tisíc infekcí podlehl. Endemický výskyt malárie byl hlášen z 95 zemí světa a v oblastech s prokázaným přenosem nákazy žije asi 3,2 miliard osob. Onemocnění se vyskytuje široce v tropech a subtropích a může zasahovat i do mírného pásma. Převážná většina případů malárie a přibližně 90 % úmrtí je hlášeno ze subsaharské Afriky. Za významný úspěch lze považovat celosvětový pokles nemoci v endemických oblastech. Udává se, že počet případů malárie v letech 2001 až 2015 klesl o 37 % a úmrtnost o 48 % (World Health Organization, 2015).

Malárie je zároveň častou příčinou horečnatých stavů u cestovatelů po návratu z tropických oblastí. V roce 2012 bylo v Evropské unii a ve Spojených státech diagnostikováno 5124 a 1687 případů nákazy. Více než 80 % případů importovaných do Evropy bylo hlášeno z Francie, Velké Británie, Německa, Španělska a Belgie (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014; Cullen K.A. et al., 2016). Přestože nekomplikovaná malárie vede výjimečně k úmrtí pacienta, udává se, že přibližně 10 % případů tropické malárie probíhá komplikovaně a i v podmínkách vyspělého evropského zdravotnictví kolem 1 % nakažených infekcí podlehne (Marks M. et al., 2014).

Nákazu člověka může vyvolat pět druhů malarických plazmódií. Původcem tropické malárie, představující nejzávažnější formu onemocnění, je *Plasmodium falciparum*. *Pl. vivax* a *Pl. ovale* vyvolávají tzv. třídní malárii neboli terciánu a *Pl. malariae* tzv. čtyřdní malárii, kvartánu. Původcem zoonotické malárie, vyskytující se v jihovýchodní Asii, je *Pl. knowlesi* (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; White N.J. et al., 2014).

Zdrojem nákazy je člověk, v jehož krvi se nacházejí gametocyty infekční pro komáry, pouze v případě malárie vyvolané *Pl. knowlesi* mohou zdroj představovat i makakové (Millar SB, Cox-Singh J., 2015). Vektorem infekce jsou samičky komárů rodu *Anopheles*, které, na rozdíl od komárů *Aedes aegypti* a *Ae. albopictus* přenášejících horečku dengue, se vyskytují hlavně ve venkovských oblastech a jsou aktivní zejména po setmění a v nočních hodinách. Nákaza může být do nemalarických oblastí zavlečena infikovanými osobami nebo vzácněji komáry v letadle, které přiletělo z malarické oblasti. Onemocnění osob,

kteře pobývají v blízkosti mezinárodního letiště a nebyly v malarické oblasti, označujeme za letištní malárii. K infekci může dojít i při krátkodobém pobytu v malarické oblasti jako např. při mezipřistání letadla. Tuto formu nákazy nazýváme tranzitní (runway) malárií. Infekce může být výjimečně přenesena krevní transfúzí, transplantací orgánů nebo transplacentárně od infikované matky (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006; White N.J. et al., 2014).

Při sání nakažených komárů dochází k inokulaci několika desítek sporozoitů ze slinných žláz komárů. Ti se krevním oběhem dostávají do jater, pronikají endoteliemi a infikují hepatocyty, kde se asymptomaticky nepohlavně v jednom cyklu pomnoží. V závislosti na druhu plazmódia trvá asymptomatická preerycytární fáze (jaterní merogonie) přibližně 5 (*Pl. falciparum*) až 15 dnů (*Pl. malariae*) a je zakončena rozpadem infikovaných hepatocytů a uvolněním dceřinných merozoitů do krevního oběhu. Merozoity vstupují do erytrocytů, v nichž se cyklicky množí. Dělením jednoho plazmódia v erytrocytu vznikne v závislosti na druhu 6 až 24 dceřinných merozoitů. Erycytární fáze množení trvá asi 48 hodin u druhů *Pl. falciparum*, *Pl. vivax* a *Pl. ovale*, přibližně 72 hodin u *Pl. malariae* a pouhých 24 hodin u *Pl. knowlesi*. Jednotlivé druhy malarických plazmódií napadají erytrocyty odlišného stáří, zatímco původci terciány, tj. *Pl. vivax* a *Pl. ovale*, infikují především retikulocyty, *Pl. malariae* napadá zejména senescentní erytrocyty. *Pl. falciparum* a *Pl. knowlesi* mohou nakazit erytrocyty jakéhokoliv stáří, a proto i hodnoty parazitémie mohou být bez včasné léčby vysoké. Nepohlavní vývojový cyklus bývá dokončen transformací v samčí a samičí gametocyty, které jsou infekční pro sající samičky anofelů. V případě nákazy *Pl. vivax* a *Pl. ovale* vznikají z některých sporozoitů infikujících jaterní buňky dormantní stádia, tzv. hypnozoity, které asymptomaticky přetrvávají v hepatocytech a mohou vyvolat relapsy malárie. V případě nákazy *Pl. vivax* dochází v endemické populaci k relapsům každé 3 až 4 měsíce. U neendemické populace bývá první relaps zaznamenán za 8 až 10 měsíců po primární nákaze, avšak vzácně k němu může dojít i po několika letech od nákazy. U neléčené kvartány (*Pl. malariae*) mohou krevní stádia přetrvávat několik měsíců až let, během kterých může dojít na základě antigenních změn k rekrudescenci nákazy (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006; Walker N.F. et al., 2014; White N.J. et al., 2014).

Inkubační doba malárie je závislá na druhu plazmódia a případném užívání antimalarické chemoprolaxe. Nejkratší inkubační dobu má tropická malárie a to 7 až 10 dnů. U 90 % osob nakažených *Pl. falciparum* dochází k rozvoji příznaků onemocnění do jednoho měsíce od návratu z malarické oblasti. Delší inkubační dobu má terciána (obvykle 10 až 17 dnů) a nejdelší kvartána (18 až 40 dnů) (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006). Časné příznaky onemocnění bývají nespecifické. Nemocní mají horečku, která je obvykle doprovázena zimnicí či třesavkou, a po jejím poklesu dochází k profuznímu pocení. Horečka bývá zpočátku nepravidelná, až později se v případě terciány či kvartány objevují pravidelně se opakující malarické záchvaty. Mezi další časté příznaky patří pocit celkové únavy až vyčerpanosti, zchvácenost, bolesti hlavy, kloubů, svalů, nevolnost, nauzea a zvracení. Tyto příznaky mohou někdy předcházet samotnému rozvoji horečky. Při klinickém vyšetření může být patrný subikterus kůže a sklér a hepato- či splenomegalie. Onemocnění není doprovázeno lymfadenopatií či výsevem exantému (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006; Dondorp A.M. et al., 2008; Walker N.F. et al., 2014; White N.J. et al., 2014).

Mezi obvyklé hematologické nálezy u nekomplikované malárie patří normální či snížený počet leukocytů, neutropenie, relativní lymfocytóza, trombocytopenie a v pozdějších klinických stádiích i anémie bez retikulocytózy. Z ostatních laboratorních parametrů bývá zvýšena hodnota zánětlivých parametrů, bilirubinu a aktivita jaterních aminotransferáz. V případě komplikací se objevují laboratorní známky orgánového poškození (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Marks M. et al., 2014; Walker N.F. et al., 2014).

Obávanou komplikací nákazy *Pl. falciparum* je rozvoj tzv. maligní malárie, jež je zodpovědná za naprostou většinu úmrtí na tuto infekci. Neléčená tropická malárie u neimunního jedince představuje smrtelné onemocnění. Pokud v klinickém obraze dominují neurologické příznaky, jakými jsou porucha vědomí, křeče či ložiskový nález, označujeme tuto formu nákazy za mozkovou neboli cerebrální malárii. Mezi další přidružené komplikace patří rozvoj šokového stavu (algidní malárie), akutního renálního selhání, ARDS/ALI nebo diseminované intravaskulární koagulopatie. Ostatní diagnostická kritéria pro maligní malárii zahrnují závažnou hemolýzu, anémii, ikterus, hypoglykémii, metabolickou acidózu, hyperlaktátémii a hemoglobinurii. V dětském věku u komplikovaných průběhů dochází častěji k rozvoji cerebrální malárie, zatímco u dospělých převažuje renální selhání či ARDS/ALI

(Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006; Marks M. et al., 2014; Walker N.F. et al., 2014). Podrobná kritéria maligní malárie uvádí tabulka č. 1. Závažný průběh mívá nákaza vyvolaná *Pl. knowlesi* a v posledních letech byly hlášeny i četné případy komplikované malárie vyvolané *Pl. vivax* (Walker N.F. et al., 2014; Millar S.B., Cox-Singh J., 2015). Mezi vzácné komplikace patří i popisované ruptury sleziny u pacientů nakažených *Pl. vivax* a nefrotický syndrom u *Pl. malariae*. Chronické a opakované nákazy v endemických oblastech jsou doprovázeny anémií a splenomegalií (Beran J., Vaništa J., 2006; Marks M. et al., 2014; Walker N.F. et al., 2014).

Tabulka č. 1: Kritéria závažně probíhající malárie

Kritérium	Definice	Dospělí	Děti
Porucha vědomí	GCS méně než 9 bodů	+	++
Křeče	≥ 3 záchvaty během 24 hod.	+/-	+
Závažná anémie	Hematokrit < 15 % nebo hemoglobin < 50 g/l	+/-	+
Renální selhání	Výdej moči < 400 ml/den nebo < 12 ml/kg/den u dětí nebo sérová koncentrace kreatininu > 265 μmol/l	+	-
ARDS	Dle radiologických či klinických kritérií	+	-
Acidóza	pH < 7,25 nebo bikarbonát < 15 mmol/l	+/-	++
Makroskopická hemoglobinurie	Známky masivní hemolýzy (nikoliv z důvodu deficience G6PD)	+/-	-
Ikterus	Sérová hodnota bilirubinu > 43 μmol/l	++	+/-
Krvácivé příznaky	Spontánní krvácení z gastrointestinálního traktu či sliznic, rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie	+/-	-
Oběhové selhání	Systolický TK < 70 mmHg u osob > 5 let nebo < 50 mmHg u dětí 1-5 let	+/-	+/-
Hyperlaktátémie	> 5 mmol/l	+/-	++
Hypoglykémie	< 2,2 mmol/l	+/-	++
Hyperparazitémie	> 5 % (2 % ^a)	+	+

^a Neendemická populace. **Četnost:** ++ velmi časté, + časté, +/- méně obvyklé, - neobvyklé či vzácné. **GCS** Glasgow Coma Scale, **ARDS** Acute Respiratory Distress Syndrome, **G6PD** glukóza-6-fosfát dehydrogenáza (Marks M. et al., 2014)

Závažnost tropické malárie souvisí s tím, že *Pl. falciparum* infikuje erythrocyty všech vývojových stádií, což následně vede i k vyšší parazitémii. Nakažené erythrocyty exprimují na svém povrchu specifické adheziny, pomocí nichž adherují k endoteliím a jsou sekvestrovány v drobných kapilárách a venulách, čímž dochází k poruše mikrocirkulace, endoteliální dysfunkci a poruše metabolismu postižených orgánů (Beran J., Vaništa J., 2006). Hodnota parazitémie, která definuje maligní malárii, je 2 % u neendemické populace a 5 % v případě osob dlouhodobě žijících v endemických oblastech (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006).

Za zlatý standard diagnostiky malárie je považován přímý mikroskopický průkaz parazitů na krevních nátěrech. Mikroskopické vyšetření je nezbytné pro stanovení druhu plazmódia a parazitémie, což má zásadní význam pro zahájení adekvátní terapie (CDC, 2014). Z novějších metod využitelných přímo u lůžka nemocného se používají rychlé imunochromatografické testy založené na detekci HRP-2, parazitární laktátdehydrogenázy či aldolázy pomocí rodově či druhově specifických monoklonálních protilátek. Velmi citlivou metodu přímé detekce představuje RT-PCR. Sérologické metody nemají v diagnostice akutní fáze onemocnění význam (Moody A., 2002; Nohýnková E., Stejskal F., 2005).

Terapii malárie je nutno zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy. Všichni pacienti s tropickou malárií by měli být hospitalizováni na infekčním oddělení. Nákaza je dobře léčitelná v počátku onemocnění, avšak opoždění léčby může mít závažné až fatální následky. Antimalarikum se volí podle vyvolávajícího druhu plazmódia, parazitémie, závažnosti infekce, výskytu rezistence v oblasti, ve které došlo k nákaze, věku a přidružených onemocněních pacienta (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006; CDC, 2014). V případě nekomplikované tropické malárie importované z oblastí s výskytem rezistence na chlorochin je doporučeno zahájení terapie kombinovaným přípravkem s artemisininem (např. artemether/lumefantrin, dihydroartemisinin/piperachin). Tato léčba je účinná, spolehlivá a finančně dostupná. Mezi další vhodná antimalarika patří kombinace atovachonu s proguanilem nebo meflochin, méně často se užívá perorální chinin. V případě, že cestovatel užíval antimalarickou chemoprophylaxi, je doporučeno zvolit pro terapii odlišný přípravek. Maligní malárii je nezbytné léčit na jednotce intenzivní péče parenterálně chininem v kombinaci s doxycyklinem nebo klindamycinem či artemisininovými deriváty (artesunát), které však dosud v ČR nejsou dostupné. Parenterální aplikace chininu je spojena s rizikem

rozvoje cinchonismu (tinnitus, zhoršení sluchu, dysgeusie, nauzea, zvracení), hypoglykémie a maligní arytmie, proto léčba musí probíhat za monitorace EKG a dalších životně důležitých funkcí. Kontrolní nátěry a výpočet parazitémie se provádí denně až do negativy (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006; CDC, 2014; Marks M. et al., 2014). Podle recentně publikovaných rozsáhlých randomizovaných klinických studií SEQUAMAT a AQUAMAT je léčba artesunátem účinnější a spojená s nižší smrtností v porovnání s chininem (Dondorp A. et al., 2005; Dondorp A.M. et al., 2010). Nákaza vyvolaná *Pl. vivax*, *Pl. ovale* nebo *Pl. malariae* se léčí chlorochinem. Vzhledem k riziku relapsu terciány (*Pl. vivax*, *Pl. ovale*) je nezbytné po dokončení této terapie zajistit antirelapsovou léčbu primachinem. Před zahájením této terapie je nutné vyloučit deficienci enzymu glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) vzhledem k riziku rozvoje hemolytické anémie (White N.J. et al., 2014).

V současné době je široce rozšířena rezistence kmenů *Pl. falciparum* proti chlorochinu a sulfadoxin/pyrimethaminu (Fansidar). V řadě oblastí jihovýchodní Asie byl zaznamenán výskyt kmenů *Pl. falciparum* rezistentních k meflochinu i artemisininům. Rezistence *Pl. vivax* na chlorochin se vyskytuje v jihovýchodní a jižní Asii, především na Papui Nové Guineji a na indickém subkontinentu (CDC, 2014).

Preventivní opatření před nákazou malárií u cestovatelů představuje expoziční profylaxe a antimalarická chemoprophylaxe. Principem expoziční profylaxe je ochrana před poštípáním komáry. Vzhledem k tomu, že tito komáři (*Anopheles*) jsou aktivní zejména v nočních hodinách, doporučuje se řádné užívání moskytiér a insekticidů. Při pobytu venku po setmění je vhodné nosit oblečení s dlouhými rukávy a nohavicemi a užívat účinné repelenty (DEET, pikaridin atp.). V případě cest do oblastí s vysokým rizikem přenosu je však nutné výše uvedená opatření kombinovat s užíváním antimalarické chemoprophylaxe. Profylaktická opatření a výběr antimalarika musí respektovat destinaci, riziko nákazy, výskyt rezistence v dané oblasti a zároveň věk a komorbidity pacienta. Mezi nejčastěji užívané přípravky patří atovachon/proguanil, doxycyklin a meflochin. Chemoprophylaxe chrání před rozvojem život ohrožující tropické malárie, avšak nezabrání relapsům terciány, neboť používaná antimalarika nepůsobí na jaterní hypnozoity (Nohýnková E., Stejskal F., 2005; Fernando S.D. et al., 2011; CDC, 2014).

V současné době je ve vývoji celá řada kandidátních vakcín proti malárii. Vývoj nejdále pokročil v případě RTS, S podjednotkové vakcíny, která je založena na repetitivních sekvencích polypeptidu CSP *Pl. falciparum*. Tato vakcína byla v červenci 2015 registrována Evropskou lékovou agenturou pro ochranu před malárií u kojenců a batolat ve věku 5 až 17 měsíců (European Medicines Agency, 2015). Mezi další vyvíjené očkovací látky patří celobuněčná vakcína obsahující sporozoity *Pl. falciparum*, rekombinantně připravené vakcíny s antigeny preerytrocytárních či erytrocytárních nepohlavních stádií a gametocytů (Hoffman S.L. et al., 2015).

Malárie v současné době představuje nejvýznamnější importovanou nákazu nejen vzhledem k její incidenci, ale zejména s ohledem na riziko závažného průběhu. V prevenci onemocnění hraje hlavní roli zejména předvýjezdové poradenství a dodržování adekvátních profylaktických opatření. V případě rozvoje onemocnění je důležitá časná diagnostika infekce a neprodlené zahájení účinné antimalarické terapie.

2.4 Břišní tyfus a paratyfy

Břišní tyfus je systémové horečnaté onemocnění vyvolané bakterií *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (dále jen *Salmonella* Typhi). Podobné onemocnění, paratyfus, vyvolávají sérovary Paratyphi A, B a C. Břišní tyfus a paratyfy představovaly v době před zavedením antibiotik závažná a často smrtelná onemocnění. K značnému poklesu incidence nákazy došlo v souvislosti se zavedením moderních vodovodních a kanalizačních systémů počátkem 20. století. Přesto tato infekce zůstává i v současné době významnou příčinou nemoci a úmrtnosti v rozvojových zemích. Odhaduje se, že břišním tyfem či paratyfy ročně onemocní 27 milionů osob, z čehož více než 200 tisíc nemoci podlehnou (Bhan M.K. et al., 2005).

Salmonella Typhi a Paratyphi jsou gramnegativní tyčinky, které náleží do čeledi Enterobacteriaceae. Hlavním faktorem virulence *S. Typhi* je polysacharidové pouzdro (Vi). Bakterie jsou velmi dobře adaptovány na člověka a v přírodě se nevyskytuje zvířecí rezervoár. Zdrojem nákazy bývá asymptomatický nosič nebo jedinec, který recentně prodělal onemocnění a vylučuje salmonely. K infekci dochází fekálně-orálním přenosem, nejčastěji požitím kontaminované potravy nebo vody. Salmonely mohou přežít ve vodě několik dnů a ve vybraných potravinách až několik měsíců. Infekční dávka je 10^3 až 10^6 bakterií (Bhan M.K. et al., 2005; Stejskal F., Trojánek M., 2012).

Salmonella Typhi je původcem přibližně 80 % všech onemocnění v endemických oblastech a paratyfy, především paratyfus A, vyvolávají asi 20 % infekcí. Zastoupení jednotlivých sérovarů u cestovatelů z neendemických oblastí je však odlišné, což se vysvětluje ochranou očkovaných jedinců proti břišnímu tyfu, zatímco proti paratyfům tyfová vakcína spolehlivě nechrání. Toto potvrzují i data z americké studie, kdy u neočkovaných cestovatelů byl původcem onemocnění v 67 % břišní tyfus, avšak u očkovaných jedinců byla *S. Typhi* zachycena pouze v 32 %, zatímco *S. Paratyphi* v 68 % případů (Connor B.A., Schwartz E., 2005).

Onemocnění se vyskytuje především v jižní Asii. Mezi další postižené oblasti patří jihovýchodní a východní Asie, severní Afrika, Oceánie a Latinská Amerika. Narůstající počet případů je hlášen ze subsaharské Afriky. Mezi nejvíce postiženou věkovou skupinu patří batolata, děti a adolescenti. Ve vyspělých zemích se infekce vyskytuje pouze sporadicky,

nejčastěji jako importovaná nákaza (Waddington C.S. et al., 2014). Podle posledních dostupných údajů bylo v roce 2012 v Evropské unii diagnostikováno celkem 948 případů břišního tyfu a paratyfů, z čehož 517 (54,6 %) bylo vyvoláno *S. Typhi* a 336 (35 %) *S. Paratyphi A*. Celkem 90 % všech nákaz bylo importováno, nejčastěji z indického subkontinentu (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014).

Po požití se salmonely dostávají trávicím traktem do oblasti terminálního ilea, kde v místech Peyerských plaků adherují k epitelu střeva a pronikají přes sliznici pomocí M-buněk, enterocytů či paracelulárně. Následně dochází k fagocytóze makrofágy, ve kterých se bakterie množí a zároveň jsou jimi transportovány do mezenteriálních lymfatických uzlin a dalších retikuloendoteliálních tkání, do jater, sleziny, kostní dřeně a ostatních lymfatických uzlin. Po pomnožení salmonel podléhají makrofágy apoptóze a bakterie jsou uvolněny do krevního oběhu a dochází k bakteriémii s typickými klinickými příznaky (Bhan M.K. et al., 2005).

Inkubační doba břišního tyfu bývá 6 až 30 dnů, ale kolísá v širokém rozmezí 3 až 60 dnů. Onemocnění obvykle začíná zvýšenou teplotou, která v prvním týdnu nákazy postupně vzrůstá (Bhan M.K. et al., 2005; Connor B.A., Schwartz E., 2005). Ve druhém týdnu je horečka již kontinuální a bývá doprovázena zimnicí a třesavkou. Bez antibiotické léčby tělesná teplota po třech až čtyřech týdnech klesá a nastupuje fáze rekonvalescence. Teplotní křivka s typickým průběhem byla kliniky dříve označována jako Wunderlichova křivka. Mezi další příznaky infekce patří zvýšená únava až vyčerpanost, zchvácenost, nevolnost, bolesti hlavy, svalů a kloubů. Nákaza bývá doprovázena bolestmi břicha a dyspeptickými obtížemi. Někteří nemocní si stěžují na suchý dráždivý kašel či bolesti v krku. Přibližně u 3 až 40 % nakažených dochází k výsevu drobného makulopapulózního exantému na trupu, který se dále šíří na proximální části končetin (tyfová roseola). Výše popsaný klasický obraz může být modifikován antibiotickou terapií nebo celkovým stavem organismu. Při fyzikálním vyšetření může být přítomna relativní bradykardie, bělavě nebo hnědě povleklý jazyk s volným okrajem a špičkou (obraz W), zarudlé tonzily bez povlaku, vlhké poslechové fenomény a mírná hepatosplenomegalie (Hloucal L., 1947; Basnyat B. et al., 2005; Bhan M.K. et al., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006; Waddington C.S. et al., 2014). Častou komplikací nákazy je rozvoj pneumonie. Mezi další možné komplikace onemocnění patří krvácení z gastrointestinálního traktu, perforace střeva a tyfová encefalopatie. Méně časté,

ale závažné komplikace představují multiorgánové selhání, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, hemolyticko-uremický syndrom, glomerulonefritida, pyelonefritida, hemofagocytární syndrom, endokarditida, peri(myo)karditida nebo abscesy jater či sleziny. V laboratorních nálezech bývá obvykle normální nebo mírně snížený počet leukocytů a trombocytů, středně zvýšené hodnoty CRP a jaterních aminotransferáz (Hloucal L., 1947; Bhan M.K. et al., 2005; Beran J., Vaništa J., 2006; Waddington C.S. et al., 2014; Trojánek M. et al., 2015).

V diagnostice břišního tyfu a paratyfů se uplatňují především přímé kultivační metody. Senzitivita hemokultivace je relativně vysoká a dosahuje 60 až 80 %, vyšší bývá u kultivace kostní dřeně. Salmonely lze zachytit ve stolici přibližně u 60 % dětí a 25 % dospělých v prvním týdnu infekce, pozitivita se zvyšuje v průběhu onemocnění. V moči lze původce nákazy prokázat spíše výjimečně. Přínos Widalova testu v diagnostice akutního onemocnění je poměrně nízký vzhledem k nedostatečné senzitivitě v časně fázi infekce (Connor B.A., Schwartz E., 2005).

Původně byl k terapii břišního tyfu používán chloramfenikol, později ampicilin a kotrimoxazol. Avšak z důvodu rozvoje rezistence bylo od užívání těchto antibiotik již ustoupeno. Počátkem 90. let se léky volby stala fluorochinolonová chemoterapeutika, zejména ciprofloxacin (Beran J., Vaništa J., 2006). V souvislosti se zvýšeným užíváním tohoto antibiotika se začaly objevovat kmeny se sníženou citlivostí a rezistencí na ciprofloxacin. U případů břišního tyfu vyvolaného kmeny se sníženou citlivostí k ciprofloxacinu bylo opakovaně zaznamenáno klinické selhání této terapie (Humphries R.M. et al., 2012; Hassing R.J. et al., 2013). Kmeny se sníženou citlivostí na ciprofloxacin, které jsou zároveň rezistentní na kyselinu nalidixovou, mají obvykle chromozomální mutaci v genu *gyrA* (Hume S. et al., 2009). Tyto kmeny byly prokázány i u případů importovaných do České republiky. Mimo výše uvedené chromozomální mutace byly popsány i mutace v genu *gyrB* či plazmidicky vázaná snížená citlivost. V současné době je u hospitalizovaných pacientů doporučena parenterální terapie cefalosporiny 3. generace (ceftriaxon, cefotaxim), popř. u nekomplikovaných případů lze užít perorální cefixim či azitromycin (Guerrant R.L. et al., 2011). Problém však může představovat výskyt kmenů rezistentních k cefalosporinům 3. generace z důvodu produkce širokospektrých beta-laktamáz či plazmidicky vázané AmpC beta-laktamázy (Humphries R.M. et al., 2012; Hassing R.J. et al., 2013).

V prevenci nákazy je doporučeno dodržovat základní hygienická pravidla stravování v oblastech endemického výskytu nákazy. Zároveň byla vyvinuta celá řada očkovacích látek. Již koncem 19. století byla připravena celobuněčná inaktivovaná vakcína, která se však vzhledem k její vysoké reaktogenitě v klinické praxi významněji neuplatnila. V 70. letech 20. století byla připravena živá atenuovaná vakcína odvozená od kmene Ty21a, který neexprimuje Vi polysacharid. Vakcína se užívá perorálně ve 3 nebo 4 dávkách, je dobře tolerována, má málo nežádoucích účinků a poskytuje zřejmě i částečnou protekci proti paratyfu B. Přeočkování se doporučuje každý rok. V ČR je v současné době k dispozici pouze parenterální polysacharidová vakcína, která obsahuje vysoce purifikovaný Vi antigen. Polysacharidové vakcíny mají velmi dobrý bezpečnostní profil. Vzhledem k tomu, že se jedná o očkovací látku obsahující antigen s odpovědí nezávislou na T lymfocytech, nelze tuto vakcínu použít u dětí mladších 2 let. Limitací očkovací látky je její relativně nízká účinnost (55 - 72 %) a krátká doba ochrany, která nepřesahuje 2 až 3 roky. Vakcína nechrání proti paratyfům. V rozvojových zemích jsou k dispozici konjugované polysacharidové vakcíny, které lze užít i u kojenců (Basnyat B. et al., 2005; Bhan M.K. et al., 2005; Stejskal F., Trojánek M., 2012; Waddington C.S. et al., 2014).

Vzhledem k omezené účinnosti dostupných vakcín lze předpokládat, že s nákazou břišním tyfem či paratyfy se budeme u cestovatelů z rizikových oblastí setkávat i nadále. S ohledem na možnost rozšíření nákazy v neendemické populaci je nutné onemocnění včas diagnostikovat a zahájit adekvátní terapii. Významný problém v současnosti představuje rezistence či snížená citlivost bakterií k běžně užívaným antibiotikům.

3. Cíle práce

Cílem předkládané disertační práce je popsat klinické a epidemiologické charakteristiky nejčastěji importovaných tropických horečnatých nákaz, které v našich podmínkách představují horečka dengue, chikungunya, malárie a břišní tyfus.

Mezi další cíle studie patří srovnání výskytu nejčastějších příznaků a laboratorních nálezů u výše uvedených infekcí, což usnadní diferenciální diagnostiku importovaných horečnatých stavů v klinické praxi a tím i včasnou léčbu a účinná epidemiologická opatření.

Vzhledem k riziku rozvoje závažných forem onemocnění u vybraných tropických nákaz, zejména malárie a horečky dengue, studie identifikuje příznaky a laboratorní parametry, které by umožnily v klinické praxi stratifikovat pacienty s rizikem komplikovaného průběhu infekce.

Studie dále srovnává dostupné a nově zavedené diagnostické metody (dengue, břišní tyfus), které umožní časnou diagnostiku onemocnění. Získaná data mohou pomoci ve správné interpretaci výsledků klinických a laboratorních vyšetření u nově se šířících tropických nákaz.

Významnou součástí disertační práce představuje analýza epidemiologických charakteristik nejčastěji importovaných infekcí v podmínkách České republiky a zhodnocení adherence cestovatelů k dostupným preventivním opatřením, zejména očkování a antimalarické chemoprophylaxi.

4. Materiál a metody

4.1 Soubor pacientů

Do retrospektivně-prospektivní studie bylo zařazeno celkem 292 pacientů s horečnatým stavem po návratu z tropů, kteří byli ošetřeni v letech 2006 až 2014 na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce (KIPTN NNB) a u kterých byla laboratorně potvrzena horečka dengue, chikungunya, malárie nebo břišní tyfus. Pacienti, kteří byli ambulantně vyšetřeni nebo hospitalizováni od 1. ledna 2012 do 31. prosince 2014, byli do studie zařazeni prospektivně (152; 52,1 %), zatímco data pacientů ošetřených od 1. ledna 2006 do 31. prosince 2011 byla získána ze zdravotnické dokumentace a hodnocena retrospektivně (140; 47,9 %).

4.2 Laboratorní diagnostika

Laboratorně potvrzený případ horečky dengue byl definován průkazem sérokonverze IgM a IgG protilátek detekovaných metodou ELISA, průkazem virové RNA (RT-PCR) či záchytem NS1 antigenu v séru (ELISA). Metody přímé diagnostiky byly do rutinní praxe na našem pracovišti zavedeny v roce 2008. Specifické IgM a IgG protilátky byly detekovány komerčně dostupnými kity Dengue Fever Virus IgM Capture ELISA (PanBio, Brisbane, Austrálie) a Dengue Fever Virus Indirect IgG ELISA (PanBio, Brisbane, Austrálie), NS1 antigen kitem Platelia Dengue NS1 Antigen EIA test (BioRad Laboratories, USA) a virová RNA pomocí Dengue Virus General-Type Real Time RT-PCR (Shanghai ZJ Bio-Tech, Čína) detekčním systémem ABI 7300 (Applied Biosystems). Všechna vyšetření byla provedena v laboratořích Oddělení virologie Praha Zdravotního ústavu se sídlem v Ústí nad Labem.

Nákaza virem chikungunya byla diagnostikována sérologicky (ELISA, KFR), průkazem virové RNA metodou PCR nebo typických virionů v séru a moči elektronovou mikroskopií. RT-PCR a sérologická diagnostika metodou ELISA byly do rutinní praxe zavedeny v roce 2010. Pro průkaz virové nukleové kyseliny bylo využito komerčního kitu Chikungunya Virus Real Time RT-PCR (Shanghai ZJ Bio-Tech, Čína). Specifické IgM a IgG protilátky byly diagnostikovány pomocí NovaLisa Chikungunya Virus μ -capture ELISA

a NovaLisa Chikungunya Virus IgG capture ELISA (NovaTec Immunodiagnostica GmbH, Německo). Laboratorní vyšetření byla provedena na Oddělení virologie Praha Zdravotního ústavu se sídlem v Ústí nad Labem, v Národní referenční laboratoři (NRL) pro arbovirové nákazy Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě a v Laboratoři pro elektronovou mikroskopii Státního zdravotního ústavu (SZÚ).

Diagnostika malárie byla založena na mikroskopickém průkazu malarických plazmódií v nátěru z periferní krve. Součástí vyšetření bylo určení druhu plazmódia a stanovení parazitémie. Vyšetření byla provedena v Laboratoři pro tropické parazitární nákazy 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce.

Do studie byli dále zařazeni pacienti s kultivačním záchytem *S. Typhi* nebo *Paratyphi* v hemokultuře či ve stolici. Doplnkovou metodou byl průkaz protilátek Widalovou reakcí. Obě vyšetření byla provedena v rámci rutinní diagnostiky na Oddělení klinické mikrobiologie Nemocnice Na Bulovce a izolované kmeny byly odeslány ke confirmaci a stanovení antibiotické citlivosti do NRL pro salmonelózy a NRL pro antibiotika SZÚ.

4.3 Sledované klinické a laboratorní údaje

U všech pacientů byly ze zdravotnické dokumentace dohledány dostupné demografické, anamnestické, klinické a laboratorní údaje. Anamnestická data zahrnovala věk, pohlaví, dobu, místo a účel pobytu, expozici rizikovým faktorům a údaje o adherenci k dostupným preventivním opatřením, tj. užívání antimalarické profylaxe a očkování proti břišnímu tyfu. Z klinických dat byla sledována symptomatologie, fyzikální nález, terapie a případné komplikace onemocnění. Hypotenze byla pro potřeby studie definována jako systolický krevní tlak (TK) ≤ 90 mmHg a diastolický TK ≤ 60 mmHg, tachykardie jako tepová frekvence ≥ 100 /min. Ve studii byly dále hodnoceny laboratorní hodnoty, které zahrnovaly parametry krevního obrazu a koagulace, CRP, minerály, ukazatele funkce či poškození ledvin a jater. Výše uvedená hematologická a biochemická vyšetření byla provedena při ambulantním vyšetření či do 48 hodin od přijetí k hospitalizaci. V případě, že zdravotní stav nemocného vyžadoval opakované sledování vybraných parametrů, byly ve studii hodnoceny výsledky prvního vyšetření.

4.4 Statistické zpracování

Získaná data byla hodnocena pomocí standardních statistických postupů. Spojité proměnné jsou ve studii prezentovány jako medián s mezikvartilovým rozpětím (IQR). Pro srovnání spojitých proměnných mezi jednotlivými skupinami byl použit Mannův-Whitneyův test a v případě srovnání více než dvou skupin bylo využito Kruskalova-Wallisova testu. Kategoriální proměnné jsou vyjádřeny v absolutních počtech a procentech a k jejich srovnání byl využit Fisherův exaktní test či chí-kvadrát test. Pro srovnání senzitivity detekce NS1 antigenu a RT-PCR u pacientů s horečkou dengue byl užit McNemarův test. K určení nezávislých prediktorů nutnosti hospitalizace u pacientů s akutní horečkou dengue a rizika rozvoje maligní malárie byla provedena multivariátní logistická regresní analýza. Všechny statistické testy byly prováděny na hladině významnosti 0,05. Data byla analyzována softwarem GraphPad PRISM 6 for Mac (GraphPad Software, USA) a Stata 9.2 (Stata Corp LP, USA).

5. Výsledky

5.1 Charakteristika studovaného souboru

V letech 2006 až 2014 bylo na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce diagnostikováno 152 případů horečky dengue (52,1 %), 13 případů horečky chikungunya (4,4 %), u 109 pacientů (37,3 %) byla prokázána malárie a u 18 nemocných břišní tyfus (6,2 %).

Z celkového počtu 292 pacientů bylo 152 (52,1 %) sledováno v prospektivní větvi studie (2012-2014) a u 140 nemocných (47,9 %) byla klinická a laboratorní data získána retrospektivně (2006-2011). Počty všech pacientů s anamnézou pobytu v tropické či epidemiologicky rizikové oblasti, kteří byli ambulantně ošetřeni nebo hospitalizováni na výše uvedené klinice v době prospektivního sledování, a procentuální zastoupení pacientů zařazených do studie uvádí tabulka č. 2. Z celkového počtu 1972 pacientů s rizikovou cestovatelskou anamnézou ošetřených v průběhu prospektivního sledování tvořily případy horečky dengue 5,1 % (100 pacientů), malárie 2,2 % (44), břišního tyfu a horečky chikungunya shodně 0,2 % (4).

Počet mužů v souboru byl 196 (67,1 %) a poměr mužů a žen byl 2,04:1. Věkový medián nemocných zařazených do studie byl 34 let (IQR 29-42), z toho mužů 35 let (IQR 30-45) a žen 30 let (IQR 26-39), $p < 0,001$. Podrobné demografické údaje dle diagnóz jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Počet případů importovaných nákaz v jednotlivých letech uvádí graf č. 1. Z grafu je patrný vzestup incidence sledovaných infekcí v letech 2012 až 2014, který byl zapříčiněn zejména nárůstem počtu případů horečky dengue. Roční počty pacientů s malárií byly ve výše uvedených letech relativně stabilní s mírným nárůstem počtu případů. Břišní tyfus se vyskytoval sporadicky a nejvíce případů bylo diagnostikováno v roce 2006, kdy byla nákaza kultivačně prokázána u pěti běženců z Číny. Případy horečky chikungunya byly importovány v letech 2006, 2009, 2011 a 2014, což souvisí s šířením epidemie nákazy v oblíbených turistických destinacích (ostrovy Indického oceánu, Latinská Amerika).

Tabulka č. 2: Počty pacientů s rizikovou cestovatelskou anamnézou ošetřených na KIPTN NNB v letech 2012 až 2014

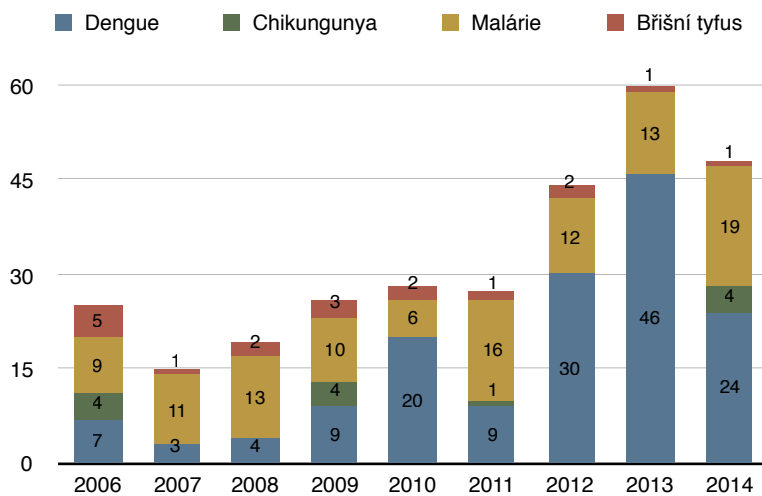
	2012		2013		2014		Celkem	
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento
Ambulantně ošetření pacienti	505	100,0	593	100,0	573	100,0	1671	100,0
Zařazení do studie	22	4,4	36	6,1	24	4,2	82	4,9
Nezařazení do studie	483	95,6	557	93,9	549	95,8	1589	95,1
Hospitalizovaní pacienti	90	100,0	103	100,0	108	100,0	301	100,0
Zařazení do studie	22	24,4	24	23,3	24	22,2	70	23,3
Nezařazení do studie	68	75,6	79	76,7	84	77,8	231	76,7
Celkový počet	595	100,0	696	100,0	681	100,0	1972	100,0
Zařazení do studie	44	7,4	60	8,6	48	7,0	152	7,7
Nezařazení do studie	551	92,6	636	91,4	633	93,0	1820	92,3

Tabulka č. 3: Demografické a anamnestické údaje

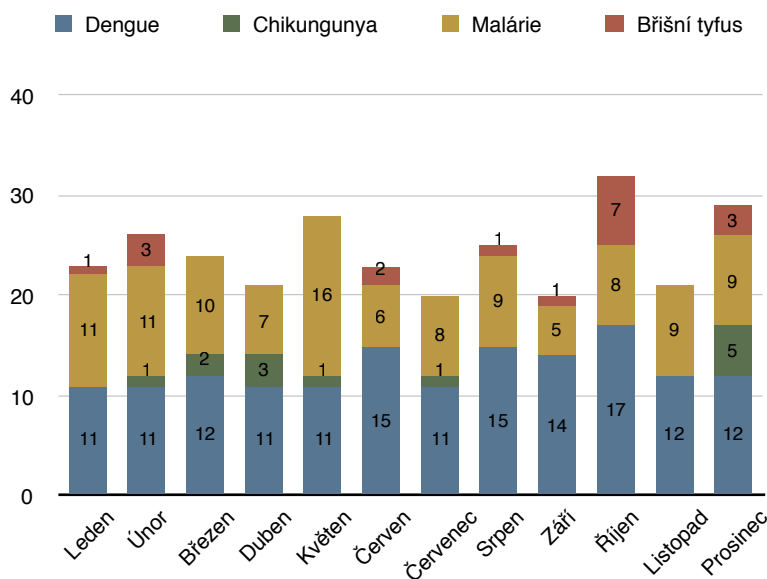
	Dengue		Chikungunya		Malárie		Břišní tyfus		Celkem		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Počet pacientů	152	100,0	13	100,0	109	100,0	18	100,0	292	100,0	-
Věk (roky)¹	34 (29-40)		40 (33-49)		34 (29-48)		29 (24-38)		34 (29-42)		0,093
Muži	92	60,5	4	30,8	90	82,6	10	55,6	196	67,1	< 0,001
Turistický pobyt	113	74,3	13	100,0	53	48,6	9	50,0	188	64,4	< 0,001
Pracovní pobyt	34	22,4	0	0,0	35	32,1	2	11,1	71	24,3	0,020
VFR²	5	3,3	0	0,0	9	8,3	2	11,1	16	5,5	0,180
Cizinec/migrant	0	0,0	0	0,0	12	11,0	5	27,8	17	5,9	< 0,001
Opakovaný pobyt	46	30,3	4	30,8	41 (97) ³	42,3	5 (13) ³	38,5	96 (275) ³	34,9	0,270
Délka pobytu (dny)¹	21 (14-30)		15 (12-27)		27 (18-110)		31 (21-57)		22 (15-41)		< 0,001

¹uvedeno jako medián a interkvartilové rozpětí, ²osoby, které navštěvují své známé či příbuzné, ³údaj mimo cizinců/migrantů

Graf č. 1: Počet případů sledovaných nálezů v jednotlivých letech



Graf č. 2: Počet případů sledovaných nálezů v jednotlivých měsících studijního období



Z celkového počtu 292 pacientů pobývalo 188 (64,4 %) nemocných v tropech jako turisté. Pracovní pobyt jako důvod cesty udalo 71 (24,3 %) osob, 16 (5,5 %) pacientů navštívilo své známé a příbuzné a v 17 (5,9 %) případech byla některá z importovaných nálezů diagnostikována u migrantů či cizinců pocházejících z endemické oblasti. Z celkového počtu 96 žen byl důvodem cesty u 73 (76,0 %) z nich turismus a u 14 (14,6 %) pracovní pobyt, zatímco 115 mužů (58,7 %; $p=0,004$) cestovalo jako turisté a 57 nemocných v tropech pobývalo pracovně (29,1 %; $p=0,009$).

Opakovaný pobyt v tropické oblasti udalo 96 (34,9 %) z celkového počtu 275 pacientů (mimo migrantů). Medián délky pobytu v endemické oblasti byl 22 dnů (IQR 15-41), z toho 21 dnů (IQR 14-28) u turistických pobytů, 35 dnů (IQR 14-80) u pracovních pobytů a 30 dnů (IQR 21-61) u osob, které navštívily své příbuzné ($p < 0,001$). Délku pobytu v tropech v závislosti na jednotlivých diagnózách uvádí tabulka č. 3. Pacienti s břišním tyfem a malárií pobývali v endemické oblasti delší dobu v porovnání s ostatními diagnózami. Méně než 14 dnů pobývalo v rizikové oblasti 38 pacientů (25,0 %) s horečkou dengue, 6 pacientů (46,2 %) s horečkou chikungunya, 19 (17,4 %) s malárií a žádný s břišním tyfem ($p = 0,008$). Pobyt delší než 30 dnů uvedlo 38 pacientů (25,0 %) s horečkou dengue, 1 (7,7 %) s horečkou chikungunya, 51 (46,8 %) s malárií a 9 (50,0 %) s břišním tyfem ($p < 0,001$).

Sezonalitu importovaných infekcí uvádí graf č. 2. Případy horečky dengue byly diagnostikovány celoročně, vzestup počtu nemocných byl zaznamenáván od srpna do října (14 až 17 případů), zatímco počet pacientů s malárií byl nejvyšší v květnu (16 případů). Počet pacientů, kteří cestovali jako turisté, byl nejvyšší v zimních měsících. V období od listopadu do února byla některá ze sledovaných nákaz diagnostikována u 81 nemocných (43,1 %), zatímco v období od května do září, pouze u 45 pacientů (23,9 %) z celkového počtu 188 turistů.

Pacienti, kteří cestovali jako turisté, pobývali nejčastěji v jihovýchodní Asii a Oceánii (106 osob; 56,4 %), jižní Asii (27; 14,4 %) a subsaharské Africe (25; 13,3 %). Mezi další regiony patřila Střední Amerika a Karibik v 16 (8,5 %) případech, Jižní Amerika (9; 4,8 %), Indický oceán (4; 2,1 %) a severní Afrika (1, 0,5 %). Nejčastější zemí pobytu bylo Thajsko (44 pacientů; 23,4 %), následované Indonésií (39; 20,7 %), Indií (19; 10,1 %) a Papuou Novou Guineou (10; 5,3 %).

Cílové destinace pacientů, kteří cestovali z pracovních důvodů, se nacházely převážně v jižní Asii (34 případů; 47,9 %) a subsaharské Africe (30; 42,3 %). Sledované nákazy byly výjimečně získány při pracovních pobytech v jiných oblastech: jihovýchodní Asie a Oceánie (3 případy; 4,2 %), střední Asie (1; 1,4 %), Karibik (1; 1,4 %) a Jižní Amerika (1; 1,4 %). V 1 (1,4 %) případě došlo k nákaze malárií při práci na mezinárodním letišti v Lisabonu. Pacienti nejčastěji udávali pracovní pobyt na Maledivách (28; 39,4 %), v Indii (4; 5,6 %) a Středoafričské republice (4; 5,6 %).

Osoby, které cestovaly, aby navštívily své příbuzné, nejčastěji pobývaly v subsaharské Africe (9 případů; 56,3 %), jihovýchodní Asii (5; 31,3 %) a v jižní Asii (2; 12,5 %). Mezi nejčastěji navštívené země patřila Nigérie (5 případů; 31,3 %), Vietnam (4; 25,0 %) a Pobřeží Slonoviny (3; 18,8 %). Migranti nejčastěji pocházeli ze subsaharské Afriky (8 osob; 47,1 %), Číny (5; 29,4 %) a jižní Asie (4; 23,5 %). Zastoupení jednotlivých geografických regionů dle diagnóz uvádí tabulka č. 4.

Tabulka č. 4: Destinace pacientů dle jednotlivých diagnóz

Destinace	Dengue		Chikungunya		Malárie		Břišní tyfus		Celkem		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Jihovýchodní Asie a Oceánie	86	56,6	3	23,1	24	22,0	1	5,6	114	39,0	< 0,001
Jižní Asie	48	31,6	3	23,1	8	7,3	8	44,4	67	22,9	< 0,001
Střední Asie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,6	1	0,3	0,002
Subsaharská Afrika	2	1,3	0	0,0	69	63,3	1	5,6	72	24,7	< 0,001
Severní Afrika	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,6	1	0,3	0,002
Střední Amerika a Karibik	10	6,6	2	15,4	4	3,7	1	5,6	17	5,8	0,355
Jižní Amerika	6	3,9	1	7,7	3	2,8	0	0,0	10	3,4	0,653
Indický oceán	0	0,0	4	30,8	0	0,0	0	0,0	4	1,4	< 0,001
Letištní malárie	-	-	-	-	1	0,9	-	-	1	0,3	-
Nezjištěno	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	27,8	5	1,7	-
Celkem	152	100,0	13	100,0	109	100,0	18	100,0	292	100,0	-

5.2 Horečka dengue

Ve sledovaném období bylo diagnostikováno celkem 152 případů horečky dengue. Medián věku pacientů s horečkou dengue byl 34 let (IQR 29-40), z toho 35 let (31-41) u mužů a 30 let (27-39) u žen, $p=0,002$. Poměr mužů a žen v souboru byl 1,53:1.

Nejvíce případů onemocnění bylo importováno z jihovýchodní (86 pacientů; 56,6 %) nebo jižní Asie (48; 31,6 %). Přehled jednotlivých zemí, kde došlo k nákaze, uvádí tabulka č. 5. Medián doby pobytu v zahraničí byl 21 dnů (IQR 14-30). Celkem 113 (74,3 %) nemocných pobývalo v tropech jako turisté, 34 pacientů (22,4 %) pracovně a v 5 případech (3,3 %) byla důvodem cesty návštěva rodiny nebo příbuzných (Vietnam ve 4 případech a Filipíny u 1 pacientky). Mezi nejčastěji navštívené země v případě turistických pobytů patřilo Thajsko (44 pacientů; 38,9 %), Indonésie (26; 23,0 %) a Indie (13; 11,5 %). Cílovými destinacemi pacientů, kteří pobývali v tropech pracovně, byly Maledivy (28; 82,4 %), Indie (2; 5,9 %), Srí Lanka (1; 2,9 %), Thajsko (1; 2,9 %), Brazílie (1; 2,9 %) a Rovnicková Guinea (1; 2,9 %). V letech 2012 a 2013 byl zaznamenán vzestup počtu případů horečky dengue (celkem 76), z toho 28 případů (36,8 %) bylo diagnostikováno u osob, které se vrátily z pracovního pobytu na Maledivách. Celkem 46 pacientů (30,3 %) pobývalo v endemické oblasti již v minulosti.

Podrobná anamnestická data byla dohledána u 145 (95,4 %) a laboratorní údaje u 147 pacientů (96,7 %) z celkového počtu 152 nemocných. Medián doby od návratu do vyšetření byl 3 dny (IQR 1-6) a od začátku příznaků do vyšetření 4 dny (IQR 3-7). K rozvoji obtíží došlo u 72 pacientů již v průběhu pobytu (49,7 %) a u 73 (51,3 %) až po návratu. Zastoupení jednotlivých symptomů a fyzikálních nálezů uvádí souhrnná tabulka č. 23. Všichni pacienti byli febrilní a délka trvání horečnatého stavu byla 5 dnů (IQR 4-6). Mezi nejčastější příznaky patřily bolesti hlavy (105 pacientů; 72,4 %), vyrážka či jiné kožní projevy (104; 71,7 %), bolesti svalů (98; 67,6 %) a kloubů (90; 62,1 %), svědění kůže (64; 44,1 %) a dyspeptické obtíže (63; 43,3 %). Podrobné laboratorní nálezy jsou uvedeny v tabulkách č. 24 a 25. Leukocytopenie (definována jako počet leukocytů pod $3,0 \times 10^9/l$) byla zaznamenána u 39 ze 147 (26,5 %) nemocných a výraznější trombocytopenie (počet trombocytů pod $100 \times 10^9/l$) u 33 (22,4 %) pacientů. Sérová aktivita AST vyšší než 2 $\mu\text{kat/l}$ byla prokázána u 28 (19,0 %) a více než 10 $\mu\text{kat/l}$ u 3 (2,0 %) pacientů. V případě ALT byla

sérová aktivita enzymu více než 2 $\mu\text{kat/l}$ zaznamenána u 21 (14,3 %) a více než 10 $\mu\text{kat/l}$ u 2 (1,4 %) nemocných.

Tabulka č. 5: Destinace pacientů s horečkou dengue

Destinace	Počet	Procento
Jihovýchodní Asie	86	56,6
Thajsko	45	29,6
Indonésie	26	17,1
Vietnam	7	4,6
Malajsie	3	2,0
Kambodža	2	1,3
Filipíny	2	1,3
Barma	1	0,7
Jižní Asie	48	31,6
Maledivy	30	19,7
Indie	15	9,9
Srí Lanka	3	2,0
Střední Amerika a Karibik	10	6,6
Mexiko	3	2,0
Kostarika	2	1,3
Aruba	1	0,7
Dominikánská republika	1	0,7
Jamajka	1	0,7
Kuba	1	0,7
Nezjištěno	1	0,7
Jižní Amerika	6	3,9
Venezuela	3	2,0
Brazílie	3	2,0
Subsaharská Afrika	2	1,3
Tanzánie	1	0,7
Rovníková Guinea	1	0,7

Srovnání základních laboratorních parametrů dle délky trvání příznaků je uvedeno v tabulce č. 6. Pacienti v akutní horečnaté fázi onemocnění (≤ 4 dny od začátku příznaků) měli signifikantně nižší celkový počet leukocytů, absolutní počet lymfocytů a draslíku, avšak sérové hodnoty CRP a kreatininu byly vyšší. Naopak u pacientů v časně rekonvalescenci (5-10 dnů od začátku příznaků) byly prokázány nižší hodnoty trombocytů a vyšší sérová aktivita AST, ALT a GGT než v počáteční febrilní fázi infekce.

Diagnóza onemocnění byla ve 38 případech (25,0 %) stanovena pouze na základě sérologického vyšetření. Avšak většina případů horečky dengue byla diagnostikována kombinací metod přímé detekce viru (NS1 antigen a RT-PCR) a sérologie. NS1 antigen byl zachycen u 108 ze 130 vyšetřených (83,1 %) a virová RNA byla prokázána metodou RT-PCR u 65 z 93 nemocných (69,9 %), $p=0,023$. Medián délky trvání příznaků byl 4 dny (IQR 3-6) u pacientů s prokázaným NS1 antigenem a 4 dny (IQR 2-5) u pacientů s průkazem virové RNA v séru, $p=0,084$. Zatímco počet dnů od začátku onemocnění do vyšetření u pacientů s negativním NS1 antigenem či RT-PCR byl 10 (IQR 3-17), respektive 7 dnů (IQR 4-10), $p=0,665$. Z celkového počtu 91 vzorků akutních sér, u kterých byla provedena zároveň detekce virové RNA metodou RT-PCR a NS1 antigenu, byla v 62 případech (68,1 %) prokázána virová RNA i NS1 antigen, v 19 (20,9 %) pouze NS1 antigen, ve 4 (4,4 %) pouze virová RNA a v 6 (6,6 %) případech byla obě vyšetření negativní ($p=0,004$). Časné IgM protilátky byly zachyceny u 104 z 148 vyšetřených (70,3 %), medián délky trvání onemocnění byl 5 dnů (IQR 4-8) u pozitivních a 3 dny (IQR 1-3) u negativních případů. U nemocných s negativním nálezem IgM protilátek v akutním vzorku séra byl ve 36 ze 41 případů (87,8 %) prokázán NS1 antigen a u 25 ze 30 (83,3 %) pacientů virová RNA pomocí RT-PCR ($p=0,773$).

Celkem 55 pacientů (36,2 %) vyžadovalo hospitalizaci a 97 (63,8 %) bylo léčeno ambulantně. Medián délky hospitalizace byl 5 dnů (IQR 4-8). Podrobné srovnání příznaků a laboratorních nálezů u 142 pacientů (93,4 %) s dostupnými klinickými i laboratorními daty léčených ambulantně či vyžadujících hospitalizaci uvádí tabulky č. 7 a 8. Hospitalizaci častěji vyžadovali pacienti, kteří udávali zvracení a při vyšetření jevíli klinické známky dehydratace. Z laboratorních parametrů byl u hospitalizovaných pacientů v krevním obraze prokázán nižší počet leukocytů, lymfocytů, trombocytů, hemoglobinu a hematokritu. Z biochemických parametrů měli hospitalizovaní signifikantně nižší hodnoty natriémie a kalémie, zároveň vyšší

hodnoty sérového kreatininu a aktivity aminotransferáz. U hospitalizovaných pacientů byly dále prokázány prodloužené hodnoty koagulačních časů. Tabulka č. 9 uvádí multivariátní analýzu nezávislých prediktorů pro nutnost přijetí k hospitalizaci.

Klinický průběh onemocnění byl převážně nekomplikovaný. V průběhu studie nebyl zaznamenán případ úmrtí, rovněž žádný z pacientů nevyžadoval intenzivní péči.

Tabulka č. 6: Srovnání hematologických a biochemických parametrů u pacientů v akutní a časně rekonvalescentní fázi horečky dengue

Parametr	Akutní fáze (0-4 dny)	Časná rekonvalescentní fáze (5 a více dnů)	P
Počet pacientů (dostupná data)	80	67	-
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	3,5 (2,5-4,7)	4,7 (3,1-5,9)	< 0,001
Absolutní počet neutrofilů ($\times 10^9/l$)	1,9 (1,4-3,1)	2,2 (1,4-3,0)	0,515
Absolutní počet lymfocytů ($\times 10^9/l$)	0,6 (0,4-1,1)	1,6 (0,9-2,1)	< 0,001
Absolutní počet monocytů ($\times 10^9/l$)	0,5 (0,3-0,7)	0,6 (0,4-0,9)	0,006
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	150 (119-189)	142 (92-247)	0,832
Erytrocyty ($\times 10^{12}/l$)	4,8 (4,4-5,1)	4,9 (4,5-5,1)	0,285
Hemoglobin (g/l)	148 (134-154)	148 (138-157)	0,400
Hematokrit (1/1)	0,430 (0,398-0,453)	0,434 (0,405-0,455)	0,532
CRP (mg/l)	8,5 (3,8-18,5)	2,9 (1,2-8,7)	< 0,001
Na (mmol/l)	137 (135-139)	138 (135-141)	0,470
K (mmol/l)	3,8 (3,6-4,2)	4,2 (3,8-4,4)	0,006
Cl (mmol/l)	102 (100-105)	102 (99-104)	0,293
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	11 (8-14)	13 (9-18)	0,174
AST ($\mu\text{kat/l}$)	0,67 (0,48-1,10)	1,23 (0,65-2,41)	< 0,001
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	0,60 (0,41-0,93)	1,20 (0,69-1,81)	< 0,001
ALP ($\mu\text{kat/l}$)	1,07 (0,84-1,25)	1,11 (1,00-1,43)	0,157
GGT ($\mu\text{kat/l}$)	0,58 (0,35-1,21)	0,92 (0,53-1,80)	0,012
Urea (mmol/l)	4,2 (3,2-5,0)	4,1 (3,3-5,0)	0,725
Kreatinin ($\mu\text{kat/l}$)	100 (87-111)	89 (80-102)	0,045
INR (1/1)	1,01 (0,97-1,08)	0,98 (0,94-1,04)	0,109
APTT R (1/1)	1,20 (1,04-1,30)	1,11 (1,01-1,25)	0,177

Hodnoty uvedeny jako medián a interkvartilové rozpětí. CRP C-reaktivní protein, Na sodík, K draslík, Cl chloridy, AST aspartátaminotransferáza, ALT alaninaminotransferáza, GGT gamaglutamyltransferáza, INR mezinárodní normalizovaný poměr, APTT R aktivovaný parciální tromboplastinový čas (poměr)

Tabulka č. 7: Srovnání anamnestických údajů, symptomů a klinických nálezů u hospitalizovaných a ambulantně ošetřených pacientů s horečkou dengue

Parametr	Ambulantně ošetření		Hospitalizovaní		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	
Počet pacientů (dostupná data)	88	100,0	54	100,0	-
Věk (roky) ¹	33 (29-38)		34 (29-40)		0,802
Muži	55	62,5	30	55,6	0,482
Počet dnů od začátku příznaků ¹	4 (3-7)		3 (1-6)		0,082
Délka pobytu (dny) ¹	20 (14-30)		20 (15-28)		0,933
Opakovaný pobyt	22	25,0	21	38,9	0,093
Délka horečky (dny) ¹	5 (3-5)		5 (4-6)		0,158
Bolest hlavy	62	70,5	40	74,1	0,703
Bolest svalů	61	69,3	34	63,0	0,466
Bolest kloubů	55	62,5	32	59,3	0,368
Dyspeptické obtíže	37	42,0	25	46,3	0,727
Bolest břicha	8	9,1	7	13,0	0,576
Průjem	34	38,6	15	27,8	0,207
Zvracení	7	8,0	15	27,8	0,003
Pruritus	42	47,7	21	38,9	0,589
Kožní projevy	60	68,2	43	79,6	0,176
Dehydratace	2	2,3	7	13,0	0,027
Faryngitida	21	23,9	25	46,3	0,009
Konjunktivitida	10	11,4	14	25,9	0,037
Hepatomegalie	6	6,8	6	11,1	0,373
Splenomegalie	7	8,0	3	5,6	0,742
Lymfadenopatie	19	21,6	13	24,1	0,837
Hypotenze ²	2	2,3	2	3,7	0,635
Tachykardie ³	2	2,3	4	7,4	0,201

¹ uvedeno jako medián a interkvartilové rozpětí, ²TK ≤ 90/60 mmHg, ³TF ≥ 100 tepů/min.

Tabulka č. 8: Srovnání hematologických a biochemických parametrů u hospitalizovaných a ambulantně ošetřených pacientů s horečkou dengue

Parametr	Ambulantně ošetření	Hospitalizovaní	P
Dostupná data	88	54	-
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	4,3 (3,2-5,3)	3,1 (2,2-4,5)	< 0,001
Absolutní počet neutrofilů ($\times 10^9/l$)	2,2 (1,6-3,1)	1,8 (1,2-2,8)	0,064
Absolutní počet lymfocytů ($\times 10^9/l$)	1,2 (0,6-1,7)	0,6 (0,4-1,0)	< 0,001
Absolutní počet monocytů ($\times 10^9/l$)	0,6 (0,4-0,8)	0,5 (0,2-0,6)	0,001
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	164 (124-217)	126 (72-164)	< 0,001
Erythrocyty ($\times 10^{12}/l$)	4,9 (4,5-5,2)	4,8 (4,4-5,0)	0,147
Hemoglobin (g/l)	151 (138-156)	144 (133-152)	0,043
Hematokrit (l/l)	0,438 (0,405-0,458)	0,424 (0,388-0,442)	0,039
CRP (mg/l)	4 (2,0-9,1)	9,9 (4,7-21,3)	< 0,001
Na (mmol/l)	139 (137-141)	136 (134-138)	< 0,001
K (mmol/l)	4,2 (3,8-4,3)	3,8 (3,5-4,1)	0,005
Cl (mmol/l)	103 (100-104)	101 (99-105)	0,372
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	12 (9-16)	11 (8-15)	0,646
AST ($\mu\text{kat/l}$)	0,74 (0,48-1,30)	1,06 (0,62-2,41)	0,004
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	0,73 (0,49-1,49)	0,82 (0,50-1,38)	0,895
ALP ($\mu\text{kat/l}$)	1,10 (0,91-1,26)	1,09 (0,85-1,35)	0,788
GGT ($\mu\text{kat/l}$)	0,66 (0,36-1,09)	1,13 (0,44-1,98)	0,023
Urea (mmol/l)	4,2 (3,4-5,0)	3,9 (2,8-5,0)	0,283
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	91 (81-104)	99 (87-115)	0,031
INR (l/l)	0,98 (0,93-1,02)	1,02 (0,97-1,14)	0,012
R (l/l)	1,09 (0,99-1,20)	1,22 (1,08-1,33)	< 0,001

Hodnoty uvedeny jako medián a interkvartilové rozpětí. CRP C-reaktivní protein, Na sodík, K draslík, Cl chloridy, AST aspartátaminotransferáza, ALT alaninaminotransferáza, GGT gama-glutamyltransferáza, INR mezinárodní normalizovaný poměr, APTT R aktivovaný parciální tromboplastinový čas (poměr)

Tabulka č. 9: Multivariátní analýza laboratorních nálezů u hospitalizovaných a ambulantně ošetřených pacientů s horečkou dengue

Parametr	OR ¹	SE ²	P	95% CI ³	
Absolutní počet lymfocytů	0,264	0,128	0,006	0,102	0,684
Trombocyty	0,990	0,004	0,037	1,022	2,058
Hemoglobin	0,964	0,017	0,039	0,930	0,998
CRP	1,044	0,023	0,049	1,000	1,088
AST	1,450	0,259	0,037	1,022	2,058

¹Podíl rizik (odds ratio); ²standardní chyba (standard error), ³95% konfidenční interval.
CRP C-reaktivní protein, AST aspartátaminotransferáza

5.3 Horečka chikungunya

V letech 2006 až 2014 bylo v Nemocnici Na Bulovce diagnostikováno celkem 13 případů horečky chikungunya. Věkový medián souboru byl 40 let (IQR 33-49) a poměr mužů a žen 0,44:1. Destinace pacientů s horečkou chikungunya jsou uvedeny v tabulce č. 10 a respektují epidemické šíření nákazy v oblíbených turistických oblastech. V roce 2006 byla nákaza importována z ostrova Mauritius, v letech 2009 až 2014 z jižní a jihovýchodní Asie a v roce 2014 byla infekce diagnostikována u tří osob navracejících se z Latinské Ameriky. Medián doby pobytu v oblasti výskytu nákazy byl 15 dnů (IQR 12-27) a ve všech případech se jednalo o turistický pobyt. Celkem 4 (30,8 %) osoby pobývaly v endemické oblasti již v minulosti. Medián doby od návratu do vyšetření byl 3 dny (IQR 1-5) a od začátku příznaků do vyšetření 8 dnů (IQR 5-20).

Podrobné anamnestické údaje byly dostupné u všech 13 pacientů (100,0 %) a laboratorní data u 12 z nich (92,3 %). Celkem 8 pacientů (61,5 %) udávalo začátek obtíží před návratem a 5 (38,5 %) po návratu. Všichni pacienti byli febrilní a medián délky horečky byl 4 dny (IQR 3-6). Nejčastějším příznakem, mimo horečky, byly artralgie, které udávali všichni nemocní, z čehož protrahovaný charakter obtíží a otoky kloubů popisovalo 9 pacientů (69,2 %). Postižení jednotlivých kloubů uvádí tabulka č. 11. Mezi další příznaky patřil výsev makulopapulózního exantému (11 nemocných; 84,6 %) a bolesti svalů (6; 46,2%). Ostatní symptomy a podrobné laboratorní nálezy uvádí souhrnné tabulky č. 23-25.

Diagnóza byla stanovena vzestupem titru protilátek komplement-fixační reakcí při vyšetření párových vzorků séra v 5 případech (38,5 %). U 8 pacientů (61,5 %) byla nákaza prokázána stanovením specifických protilátek v párových vzorcích metodou ELISA, z toho IgM protilátky byly v akutním vzorku prokázány u 4 z 8 (50,0 %) pacientů a IgG u 2 z 8 (25,0 %). Virová RNA byla prokázána pomocí RT-PCR ve všech 3 vyšetřených vzorcích (100,0 %). V jednom případě byla diagnóza onemocnění stanovena pomocí elektronové mikroskopie a průkazem typických alfavirů v séru a moči.

Z celkového počtu 13 pacientů bylo 6 hospitalizováno (46,2 %) a 7 (53,8 %) ošetřeno ambulantně. Medián délky hospitalizace byl 4 dny (IQR 3-6) a mimo protrahovaných artralgií nedošlo v průběhu onemocnění k rozvoji jiných komplikací.

Tabulka č. 10: Destinace pacientů s horečkou chikungunya

Destinace	Počet	Procento
Indický oceán	4	30,8
Mauritius	4	30,8
Jihovýchodní Asie	3	23,1
Indonésie	1	7,7
Malajsie	1	7,7
Barma	1	7,7
Jižní Asie	3	23,1
Indie	2	15,4
Maledivy	1	7,7
Střední Amerika a Karibik	2	15,4
Guadeloupe	2	15,4
Jižní Amerika	1	7,7
Kolumbie	1	7,7

Tabulka č. 11: Postižení kloubů u pacientů s horečkou chikungunya

Lokalizace	Počet	Procento
Drobné klouby ruky	11	84,6
Drobné klouby nohy	6	46,2
Hlezenní klouby	5	38,5
Ramenní klouby	3	23,1
Kolenní klouby	1	7,7

5.4 Malárie

Ve sledovaném období byla malárie diagnostikována u 109 pacientů. Poměr mužů a žen v souboru byl 4,74:1 a medián věku 34 let (IQR 29-48). Nákaza byla v 64 případech vyvolána *Plasmodium falciparum* (58,7 %), *Pl. vivax* u 33 nemocných (30,3 %), *Pl. ovale* a *Pl. malariae* shodně u 3 pacientů (2,8 %). Smíšená infekce byla prokázána u 6 zařazených (5,5 %), z toho *Pl. falciparum/Pl. ovale* ve 4 případech (3,7 %), *Pl. falciparum/Pl. vivax* a *Pl. ovale/Pl. malariae* shodně v 1 případě (0,9 %).

Infekce byla v 69 případech (63,3 %) importována ze subsaharské Afriky, u 24 pacientů (22,0 %) z jihovýchodní Asie nebo Oceánie a v 16 případech (14,7 %) z jiné oblasti. Podrobné údaje o geografické oblasti a zemi, kde došlo k nákaze, jsou uvedeny v tabulce č. 12. Nákaza *Pl. falciparum* byla importována převážně ze subsaharské Afriky, zatímco ostatními druhy se pacienti nejčastěji nakazili v jihovýchodní Asii či Oceánii. Medián doby pobytu v tropech byl 27 dnů (IQR 18-110). Turistický pobyt udávalo 53 pacientů (48,6 %), pracovní pobyt 35 nemocných (32,1 %), v 9 případech (8,3 %) byla nákaza diagnostikována u osob, které navštívily své příbuzné, a ve 12 případech (11,0 %) u cizinců pocházejících z endemické oblasti.

Pacienti, kteří tropické oblasti navštívili jako turisté, pobývali ve 23 (43,4 %) případech v subsaharské Africe, ve 22 (41,5 %) v jihovýchodní Asii, ve 3 (5,7 %) případech shodně v Jižní a Střední Americe a ve 2 (3,8 %) v jižní Asii. U pacientů, kteří cestovali z pracovních důvodů, byla infekce nejčastěji importována ze subsaharské Afriky (29 nemocných; 82,9 %), u 2 nakažených shodně (5,7 %) z jižní a jihovýchodní Asie a u 1 pacienta (2,9 %) ze Střední Ameriky. Zbýlý případ představovala letištní malárie získaná v Portugalsku. Celkem 9 (100,0 %) případů importovaných ze subsaharské Afriky bylo prokázáno u osob, které navštívily své příbuzné. U migrantů a cizinců pocházejících z endemické oblasti byl původ nákazy prokázán u 8 (66,7 %) případů v subsaharské Africe a ve 4 (33,3 %) v jižní Asii. Celkem 41 (42,3 %) z 97 osob (mimo migrantů) udávalo pobyt v tropech již v minulosti. Doba od návratu a od začátku příznaků do vyšetření byla 9 dnů (IQR 3-22) a 3 dny (IQR 2-5). U 12 (12,1 %) z 99 pacientů došlo k rozvoji příznaků během pobytu a u 87 (87,9 %) až po návratu.

U turistů byla malárie způsobena *Pl. falciparum* (včetně smíšených infekcí) ve 27 (50,9 %) a ostatními druhy ve 26 (49,1 %) případech. U osob, které pobývaly v tropech z pracovních důvodů, bylo *Pl. falciparum* původce infekce u 25 (71,4 %) a ostatní druhy u 10 nemocných (28,6 %). Etiologickým agens u osob, které navštívily své příbuzné, bylo pouze *Pl. falciparum* (9 případů; 100,0 %). U 8 migrantů (66,7 %) vyvolalo malárii *Pl. falciparum* a u 4 (33,3 %) ostatní druhy.

Vzhledem k charakteru onemocnění byl pro podrobnější zpracování soubor rozdělen na podskupinu pacientů s tropickou malárií (*Pl. falciparum* včetně koinfekcí) nekomplikovaného a maligního průběhu a malárii vyvolanou ostatními druhy (*Pl. vivax*, *Pl. ovale*, *Pl. malariae*). Do skupiny nekomplikované tropické malárie bylo zařazeno celkem 53 (48,6 %) pacientů, z toho ve 4 případech se jednalo o koinfekci (3krát *Pl.falciparum/Pl. ovale* a 1krát *Pl. falciparum/Pl. vivax*). Maligní malárii prodělalo 16 (14,7 %) pacientů, z toho u 1 z nich se jednalo o koinfekci *Pl. falciparum/Pl. ovale*. Základní anamnestické a demografické údaje souboru jsou prezentovány v tabulce č. 13.

Hodnoty parazitémie uvádí tabulka č. 14. Nejvyšší hodnoty iniciální a maximální parazitémie a zároveň nejdelší doba pro vymizení mikroskopického nálezu byla zjištěna u pacientů s maligní malárií. Hodnota parazitémie byla vyšší i u nekomplikované tropické malárie ve srovnání s ostatními druhy ($p < 0,001$). Doba pro clearance parazitémie při srovnání souboru pacientů s tropickou malárií komplikovaného a nekomplikovaného průběhu se blížila hodnotě statistické významnosti ($p = 0,056$).

Nejčastější symptomy onemocnění a srovnání fyzikálních nálezů uvádí tabulka č. 15. Podrobná klinická data se podařilo dohledat u 102 (93,6 %) pacientů a laboratorní údaje u 105 (96,3 %) nemocných. Pacienti s tropickou malárií častěji udávali dyspeptické obtíže, celkovou slabost až zchvácenost a při klinickém vyšetření byla častější tachypnoe, tachykardie a známky dehydratace. U pacientů s tropickou malárií komplikovaného průběhu při srovnání s nekomplikovaným průběhem byla z výše uvedených parametrů signifikantně častější pouze tachykardie ($p = 0,031$). Při univariátní analýze srovnávající četnost jednotlivých příznaků a klinických nálezů u všech pacientů s tropickou malárií a malárií vyvolanou jiným druhem byla signifikantně častější hypotenze ($p = 0,050$), dyspeptické obtíže ($p = 0,003$), průjem ($p = 0,001$), zchvácenost ($p < 0,001$) a dehydratace ($p = 0,002$).

Podrobné laboratorní nálezy hodnotí tabulka č. 16. Pacienti s malárií vyvolanou *Pl. falciparum*, kteří splnili kritéria maligní malárie, měli častěji nižší iniciální absolutní hodnoty lymfocytů ($p=0,008$) a monocytů ($p=0,019$), vyšší hodnotu CRP ($p=0,039$), bilirubinu ($p=0,018$), AST ($p=0,002$) a prodloužené APTT ($p=0,002$). Výsledky multivariátní analýzy nezávislých prediktorů maligní malárie jsou prezentovány v tabulce č. 17.

Hospitalizováno bylo celkem 52 (98,1%) pacientů s tropickou malárií nekomplikovaného průběhu, 16 pacientů (100,0 %) s maligní malárií a 31 pacientů (77,5 %) s jinou malárií. Medián délky hospitalizace v případě nekomplikované tropické malárie byl 5 dnů (IQR 4-7), u pacientů s maligní malárií 11 (IQR 7-17) a 5 (IQR 3-5) u pacientů s jiným druhem malárie ($p<0,001$). Bakteriální superinfekce byla prokázána a antibiotickou terapii vyžadovalo celkem 12 (22,6 %) pacientů s nekomplikovanou tropickou malárií a 4 (25,0 %) pacienti s maligní malárií. Terapie nákazy podle jednotlivých typů je uvedena v tabulce č. 18.

Celkem 14 (87,5 %) pacientů s maligní malárií vyžadovalo intenzivní péči. Medián doby hospitalizace na JIP byl 8 dnů (IQR 5-12). Z celkového počtu 16 pacientů s maligní malárií došlo u 4 (25,0 %) pacientů k rozvoji ALI/ARDS, z toho 2 (12,5 %) vyžadovali umělou plicní ventilaci. U 3 (18,8 %) pacientů bylo nezbytné v důsledku akutního renálního selhání zahájit náhradu renálních funkcí pomocí dialýzy. K rozvoji šokového stavu s nutností aplikace vazoaktivních aminů došlo u 4 (25,0 %) pacientů. Kvantitativní porucha vědomí byla popsána v průběhu hospitalizace u 5 (31,3 %) pacientů. Celkem 6 (37,5 %) pacientů s maligní malárií vyžadovalo substituci erymasou, 4 (25,0 %) pacienti podání trombonáplavu a shodný počet aplikaci mražené plazmy v důsledku koagulopatie.

Relaps onemocnění byl zaznamenán u 8 pacientů (24,2 %) nakažených *Pl. vivax*, 6 z nich bylo předtím zajištěno antirelapsovou léčbou primachinem. K rekrudescenci došlo u 1 (1,4 %) pacienta s tropickou malárií.

Podrobná data o adherenci k antimalarické profylaxi byla dohledána u 107 pacientů (98,2 %). Antimalarickou profylaxi užívalo řádně 17 pacientů (15,9 %), z toho u žádného nedošlo k rozvoji závažné formy nákazy a 13 z nich (76,5 %) onemocnělo terciánou či kvartánou. Avšak antimalarická profylaxe proti relapsu terciány nechrání. Nejčastěji užívaným antimalarikem v této skupině pacientů byl meflochin (10 pacientů; 58,8 %)

a atovachon/proguanil (5 pacientů; 29,4 %). Celkem 15 pacientů chemoprophylaxi zahájilo, avšak užívání následně přerušilo či antimalarika užívalo nepravidelně. Rovněž v této skupině byl nejčastěji užívaným přípravkem meflochin (8 nemocných; 53,3 %). Nevhodná profylaxe (chlorochin a chlorochin/proguanil) byla zaznamenána celkem u 2 (1,9 %) pacientů, z toho v obou případech došlo k rozvoji tropické malárie. Většina pacientů (73; 68,2 %) však antimalarickou chemoprophylaxi neužívala vůbec.

Z celkem 51 pacientů s dostupnými anamnestickými údaji, kteří cestovali jako turisté, antimalarickou chemoprophylaxi užívalo řádně pouze 16 nemocných (31,4 %). Antimalarika neužívalo 26 osob (51,0 %), u 8 (15,7 %) nebyla dostatečná adherence a v 1 případě (1,9 %) byla předepsána nevhodná profylaxe. V případě pacientů, kteří cestovali z pracovních důvodů, antimalarika řádně užíval pouze jeden pacient (2,9 %), u 6 (17,1 %) osob byla nedostatečná adherence a v 1 (2,9 %) případě byl doporučen nevhodný přípravek. Celkem 27 (77,1 %) osob neužívalo antimalarika vůbec. Z osob, které cestovaly, aby navštívily své rodiny a příbuzné, neužíval antimalarika nikdo (9; 100,0 %).

Tabulka č. 12: Destinace pacientů s malárií

Destinace	Druh					Počet	Procento
	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. vivax</i>	<i>Pl. ovale</i>	<i>Pl. malariae</i>	Smišené infekce		
Subsaharská Afrika	56	3	3	2	5	69	63,3
Ghana	6	0	2	0	1 ^a	9	8,3
Keňa	6	1	0	0	0	7	6,4
Nigérie	7	0	0	0	0	7	6,4
Středoafriická republika	4	0	0	0	1 ^a	5	4,6
Uganda	4	0	0	1	0	5	4,6
Cote d'Ivoire	3	0	0	0	1 ^a	4	3,7
Kamerun	2	0	0	0	1 ^a	3	2,8
Mali	3	0	0	0	0	3	2,8
Mozambik	2	0	1	0	0	3	2,8
Tanzánie	3	0	0	0	0	3	2,8
DR Kongo	1	0	0	0	1 ^c	2	1,8
Gabon	2	0	0	0	0	2	1,8
Guinea	2	0	0	0	0	2	1,8
Libérie	1	0	0	1	0	2	1,8
Senegal	2	0	0	0	0	2	1,8
Súdán	1	1	0	0	0	2	1,8
Burkina Faso	1	0	0	0	0	1	0,9
Etiopie	0	1	0	0	0	1	0,9
Gambie	1	0	0	0	0	1	0,9
Guinea-Bissau	1	0	0	0	0	1	0,9
Malawi	1	0	0	0	0	1	0,9
Nigér	1	0	0	0	0	1	0,9
Zambie	1	0	0	0	0	1	0,9
Nezjištěno	1	0	0	0	0	1	0,9
Jihovýchodní Asie a Oceánie	4	18	0	1	1	24	22,0
Indonésie	3	7	0	1	1 ^b	12	11,0
Papua Nová Guinea	1	10	0	0	0	11	10,1
Vietnam	0	1	0	0	0	1	0,9
Jižní Asie	2	6	0	0	0	8	7,3
Indie	1	4	0	0	0	5	4,6
Pákistán	1	1	0	0	0	2	1,8
Afgánistán	0	1	0	0	0	1	0,9
Střední Amerika a Karibik	1	3	0	0	0	4	3,7
Honduras	0	3	0	0	0	3	2,8
Haiti	1	0	0	0	0	1	0,9
Jižní Amerika	0	3	0	0	0	3	2,8
Peru	0	3	0	0	0	3	2,8
Letištní malárie	1	0	0	0	0	1	0,9

^a*Pl. falciparum* a *Pl. ovale*, ^b*Pl. falciparum* a *Pl. vivax*, ^c*Pl. ovale* a *Pl. malariae*

Tabulka č. 13: Demografické a anamnestické údaje u pacientů s malárií

	<i>Plasmodium falciparum</i> (nekomplikovaný průběh)		<i>Plasmodium falciparum</i> (maligní průběh)		Ostatní druhy		Celkem		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Počet pacientů	53	100,0	16	100,0	40	100,0	109	100,0	-
Muži:ženy	3,42:1		2,2:1		19,0:1		-	-	0,025
Věk (roky)¹	35 (28-51)		40 (30-54)		34 (29-45)		-	-	0,474
Délka pobytu (dny)¹	30 (19-125)		26 (13-52)		28 (18-130)		-	-	0,393
Turistický pobyt	19	35,8	8	50,0	26	65,0	53	48,6	0,100
Pracovní pobyt	19	35,8	6	37,5	10	25,0	35	32,1	0,830
VFR²	8	15,1	1	6,3	0	0,0	9	8,3	0,138
Migrant, cizinec	7	13,2	1	6,3	4	10,0	12	11,0	0,955
Subsaharská Afrika	47	88,7	13	81,3	9	22,5	69	63,3	< 0,001
Jihovýchodní Asie a Oceánie	4	7,5	1	6,3	19	47,5	24	22,0	0,791
Jižní Asie	1	1,9	1	6,3	6	15,0	8	7,3	0,215
Střední Amerika a Karibik	1	1,9	0	0,0	3	7,5	4	3,7	0,253
Jižní Amerika	0	0,0	0	0,0	3	7,5	3	2,8	0,069
Jiné	0	0,0	1	6,3	0	0,0	1	0,9	0,209

¹ uvedeno jako medián a interkvartilové rozpětí, ² osoby, které navštěvují své známé či příbuzné

Tabulka č. 14: Parazitémie dle jednotlivých typů malárie

	<i>Plasmodium falciparum</i> (nekomplikovaný průběh)	<i>Plasmodium falciparum</i> (maligní průběh)	Ostatní druhy	P
Iniciální parazitémie (%)	0,43 (0,03-1,39)	6,00 (3,02-12,30)	0,03 (0,01-0,09)	< 0,001
Nejvyšší parazitémie (%)	0,87 (0,11-1,65)	9,13 (6,00-18,00)	0,03 (0,01-0,10)	< 0,001
Den nejvyšší parazitémie	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,010
Clearance (dny)	4 (4-5)	5 (4-5)	3 (3-4)	< 0,001

Hodnoty uvedeny jako medián a interkvartilové rozpětí.

Tabulka č. 15: Příznaky malárie dle jednotlivých druhů

	<i>Plasmodium falciparum</i> (nekomplikovaný průběh)		<i>Plasmodium falciparum</i> (maligní průběh)		Ostatní druhy		Celkem		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Dostupná data	51	100,0	15	100,0	36	100,0	102	100,0	-
Délka horečky před přijetím ^{1,2}	2 (1-4)		3 (2-6)		4 (2-6)		-	-	0,070
Délka horečky během hospitalizace ^{1,2}	3 (2-4)		4 (3-5)		2 (1-3)		-	-	< 0,001
Délka horečky celkem ^{1,2}	6 (5-8)		10 (5-13)		6 (3-9)		-	-	0,078
Nejvyšší TT ^{1,3}	39,2 (38,7-40,0)		39,2 (38,5-39,7)		39,3 (38,6-40,0)		-	-	0,585
TT při přijetí ^{1,3}	38,5 (37,2-39,2)		38,3 (37,2-39,2)		37,4 (36,0-39,0)		-	-	0,107
Systolický TK při přijetí ^{1,4}	120 (107-136)		115 (101-133)		115 (108-126)		-	-	0,761
Diastolický TK při přijetí ^{1,4}	72 (60-81)		69 (60-80)		78 (70-85)		-	-	0,173
TF ^{1,5}	96 (80-108)		100 (90-110)		80 (75-100)		-	-	0,007
Hypotenze ⁶	5	9,8	2	13,3	0	0,0	7	6,9	0,115
Tachykardie ⁷	14	27,5	9	60,0	6	16,7	29	28,4	0,007
Tachypnoe ⁸	2	3,9	3	20,0	0	0,0	5	4,9	0,010
Bolest hlavy	36	70,6	8	53,3	20	55,6	64	62,7	0,258
Bolest kloubů	15	29,4	8	53,3	14	38,9	37	36,3	0,219
Bolest svalů	16	31,4	7	46,7	8	22,2	31	30,4	0,219
Dyspeptické obtíže	26	51,0	11	73,3	9	25,0	46	45,1	0,006
Průjem	16	31,4	9	60,0	3	8,3	28	27,5	< 0,001
Zvracení	15	29,4	6	40,0	7	19,4	28	27,5	0,295
Bolest břicha	7	13,7	4	26,7	7	19,4	18	17,6	0,482
Respirační obtíže	17	33,3	4	26,7	7	19,4	28	27,5	0,359
Zchvácenost	19	37,3	9	60,0	2	5,6	30	29,4	< 0,001
Dehydratace	19	37,3	8	53,3	4	11,1	31	30,4	0,004
Subikterus	11	21,6	6	40,0	4	11,1	21	20,6	0,065
Faryngitida	8	15,7	5	33,3	5	13,9	18	17,6	0,220
Hepatomegalie	8	15,7	4	26,7	5	13,9	17	16,7	0,518
Splenomegalie	3	5,9	3	20,0	3	8,3	9	8,8	0,236

¹ uvedeno jako medián a interkvartilové rozpětí, ²dny, ³st. C, ⁴mmHg, ⁵min⁻¹, ⁶TK ≤ 90/60 mmHg, ⁷TF ≥ 100 tepů/min., ⁸DF ≥ 20 dechů/min.
 TT tělesná teplota, TK tlak krve, TF tepová frekvence, DF dechová frekvence

Tabulka č. 16: Laboratorní nálezy u pacientů s malárií dle jednotlivých druhů

	<i>Plasmodium falciparum</i> (nekomplikovaný průběh)	<i>Plasmodium falciparum</i> (maligní průběh)	Ostatní druhy	P
Dostupná data	52	15	38	-
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	5,3 (4,2-6,7)	5,5 (4,1-6,8)	4,8 (3,4-6,4)	0,498
Absolutní počet neutrofilů ($\times 10^9/l$)	3,9 (2,5-5,3)	4,5 (3,5-5,6)	2,5 (1,7-4,1)	0,007
Absolutní počet lymfocytů ($\times 10^9/l$)	0,7 (0,4-1,1)	0,4 (0,3-0,7)	0,8 (0,5-1,3)	0,005
Absolutní počet monocytů ($\times 10^9/l$)	0,5 (0,3-0,8)	0,3 (0,2-0,5)	0,7 (0,5-0,9)	< 0,001
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	95 (63-154)	70 (31-124)	105 (79-157)	0,053
Erytrocyty ($\times 10^{12}/l$)	4,9 (4,4-5,3)	4,7 (3,9-5,1)	4,6 (4,3-4,9)	0,041
Hemoglobin (g/l)	149 (124-159)	141 (110-151)	141 (130-150)	0,178
Hematokrit (l/l)	0,426 (0,375-0,453)	0,408 (0,337-0,433)	0,407 (0,375-0,429)	0,199
CRP (mg/l)	72,5 (35,7-152,6)	139,7 (92,0-164,4)	55,1 (27,5-133,0)	0,027
Na (mmol/l)	135 (132-137)	134 (130-137)	137 (135-139)	0,029
K (mmol/l)	3,8 (3,4-3,9)	3,8 (3,6-4,5)	3,9 (3,8-4,1)	0,076
Cl (mmol/l)	100 (98-104)	101 (98-104)	102 (99-105)	0,323
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	27 (18-40)	38 (33-84)	23 (17-29)	0,009
AST ($\mu\text{kat/l}$)	0,67 (0,47-0,93)	1,15 (0,77-1,59)	0,52 (0,38-0,89)	0,002
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	0,60 (0,40-0,98)	0,71 (0,53-1,20)	0,67 (0,42-1,14)	0,467
ALP ($\mu\text{kat/l}$)	1,23 (0,95-1,51)	1,31 (1,08-1,83)	1,28 (1,07-1,48)	0,244
GGT ($\mu\text{kat/l}$)	0,64 (0,42-1,67)	0,78 (0,31-1,90)	1,18 (0,33-2,11)	0,902
Urea (mmol/l)	5,2 (4,1-6,4)	5,9 (4,3-11,4)	4,7 (3,6-6,0)	0,075
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	105 (90-113)	113 (90-121)	98 (84-108)	0,054
INR (l/l)	1,13 (1,06-1,29)	1,21 (1,17-1,39)	1,14 (1,07-1,23)	0,080
APTT R (l/l)	1,14 (1,03-1,30)	1,31 (1,18-1,38)	1,22 (1,03-1,32)	0,020

Hodnoty uvedeny jako medián a interkvartilové rozpětí. CRP C-reaktivní protein, Na sodík, K draslík, Cl chloridy, AST aspartátaminotransferáza, ALT alaninaminotransferáza, GGT gamaglutamyltransferáza, INR mezinárodní normalizovaný poměr, APTT R aktivovaný parciální tromboplastinový čas (poměr)

Tabulka č. 17: Multivariátní analýza laboratorních parametrů predikujících maligní malárii

Parametr	OR ¹	SE ²	P	95% CI ³	
Absolutní počet lymfocytů	0,067	0,083	0,030	0,006	0,767
CRP	1,010	0,005	0,048	1,000	1,020

¹Podíl rizik (odds ratio), ²standardní chyba, ³95% konfidenční interval

Tabulka č. 18: Terapie pacientů s malárii

	<i>Plasmodium falciparum</i> (nekomplikovaný průběh)		<i>Plasmodium falciparum</i> (maligní průběh)		Ostatní druhy		Celkem		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Dostupná data	53	100,0	16	100,0	38	100,0	107	100,0	-
Meflochin	35	66,0	8	50,0	9	23,7	52	48,6	< 0,001
Atovachon/proguanil	15	28,3	3	18,8	11	28,9	29	27,1	0,716
Chlorochin	1	1,9	0	0,0	17	44,7	18	16,8	< 0,001
Chinin	1	1,9	5	31,3	0	0,0	6	5,6	< 0,001
Jiné	1	1,9	0	0,0	1	2,6	2	1,9	0,808
Změna	3	5,7	7	43,8	0	0,0	10	9,3	< 0,001

Tabulka č. 19: Antimalarická chemoprolaxe

	<i>Plasmodium falciparum</i> (nekomplikovaný průběh)		<i>Plasmodium falciparum</i> (maligní průběh)		Ostatní druhy		Celkem		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Data	53	100,0	16	100,0	38	100,0	107	100,0	-
Řádná profylaxe	4	7,6	0	0,0	13	34,2	17	15,9	< 0,001
Bez profylaxe	42	79,2	14	90,0	17	44,7	73	68,2	< 0,001
Nonadherence	6	11,3	1	5,0	8	21,1	15	14,0	0,262
Nevhodná profylaxe	1	1,9	1	5,0	0	0	2	1,9	0,157

5.5 Břišní tyfus a paratyfy

Ve studijním období byla nákaza břišním tyfem či paratyfem diagnostikována u 18 osob. Věkový medián v souboru byl 29 let (IQR 24-38) a poměr mužů a žen 1,25:1. V 11 (61,1 %) případech byla jako původce nákazy určena *Salmonella Typhi*, v 6 (33,3 %) případech *S. Paratyphi A* a v 1 (5,6 %) případě *S. Paratyphi B*.

Údaje o místě pobytu pacientů s břišním tyfem uvádí tabulka č. 20. V 9 případech (50,0 %) nemocní v rizikových oblastech pobývali jako turisté, ve 2 (11,1 %) pracovně a 2 pacienti (11,1 %) uvedli jako důvod pobytu návštěvu příbuzných. Nákaza byla v 5 (27,8 %) případech diagnostikována u uprchlíků z Číny. Medián doby pobytu v endemické oblasti byl 31 dnů (IQR 21-57), z toho 5 (38,5 %) pacientů (mimo migrantů) udalo pobyt v endemické oblasti již v minulosti. Medián doby od návratu do vyšetření byl 13 dnů (IQR 7-20) a od začátku příznaků do vyšetření 5 dnů (IQR 4-9). U 5 (38,5 %) pacientů došlo k rozvoji příznaků onemocnění před návratem.

Anamnestická data se podařilo dohledat u všech 18 pacientů a laboratorní data byla dostupná u 17 (94,4 %) z nich. Všichni pacienti byli febrilní, délka trvání horečky byla 14 dnů (IQR 9-18). Většina pacientů si stěžovala na průjem (16; 88,9 %). Nemocní dále udávali bolesti hlavy (9; 50,0 %), respirační příznaky (8; 44,4 %), bolesti břicha a svalů (6; 33,3 %). Mezi časté nálezy při klinickém vyšetření patřila hepato- či splenomegalie a známky dehydratace. V laboratorních vyšetřeních byl normální počet leukocytů s neutrofilii v diferenciálním rozpočtu, zvýšené hodnoty CRP a sérové aktivity jaterních aminotransferáz. Podrobné laboratorní nálezy uvádí souhrnná tabulka č. 24.

Infekce byla ve všech případech prokázána kultivačním vyšetřením. U 12 (66,7 %) pacientů byl kmen izolován pouze z hemokultury, u 2 (11,1 %) nakažených z hemokultury a zároveň ze stolice a u 4 (22,2 %) infikovaných pouze ze stolice. U 9 (50,0 %) kmenů byla retrospektivně vyšetřena citlivost na antibiotika v NRL pro antibiotika (SZÚ). Celkem u 6 (66,7 %) kmenů byla prokázána snížená citlivost k ciprofloxacinu, z toho všechny izoláty byly zachyceny u pacientů, kteří pobývali v jižní Asii nebo u migrantů z Číny. Jeden z izolovaných kmenů importovaný z Angoly splnil kritéria multirezistence. Citlivost izolovaných kmenů k antibakteriálním látkám uvádí tabulka č. 21.

U všech pacientů byla provedena Widalova reakce, avšak v akutním vzorku séra byly specifické protilátky prokázány pouze u 13 pacientů (72,2 %).

Léčba byla u 9 pacientů zahájena fluorochinolonovým antibiotikem, nejčastěji ciprofloxacinem, a zároveň u 5 nemocných byla antibiotická terapie na fluorochinolon změněna krátce po stanovení diagnózy. Nicméně u 7 pacientů ze 14 (50,0 %) došlo ke klinickému selhání této terapie, z toho v 6 případech byla léčba změněna na cefalosporin 3. generace a v 1 na chloramfenikol. Terapie byla v 5 případech zahájena amoxicilin/klavulanátem, z toho u 3 pacientů změněna na flurochinolon a po jednom na chloramfenikol či azitromycin. Ve dvou případech byla léčba zahájena cefalosporinem 3. generace a z toho v 1 případě byla změněna za ciprofloxacin. Jiná iniciální antibiotická terapie byla užitá u 2 pacientů.

Celkem 17 z 18 pacientů bylo hospitalizováno. Medián délky hospitalizace byl 28 dnů (IQR 20-34). U 5 (27,8 %) pacientů došlo k rozvoji pneumonie. U ostatních pacientů byl klinický průběh onemocnění nekomplikován. Žádný pacient nevyžadoval intenzivní péči.

Celkem 5 (38,5 %) pacientů ze 13 cestovatelů bylo proti břišnímu tyfu očkováno, z toho 4 pacienti byli očkováni před méně jak 2 lety a ve všech případech došlo k rozvoji paratyfu A. Jeden pacient byl očkován s delším časovým odstupem a nakazil se břišním tyfem.

Tabulka č. 20: Destinace pacientů s břišním tyfem a paratyfem

Destinace	<i>Salmonella Typhi</i>		<i>Salmonella Paratyphi A</i>		<i>Salmonella Paratyphi B</i>		Celkem	
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento
Jižní Asie	3	27,3	5	83,3	0	0	8	44,4
Indie	2	18,2	3	50,0	0	0	5	27,8
Indie, Nepál	0	0,0	2	33,3	0	0	2	11,1
Nepál	1	9,1	0	0,0	0	0	1	5,6
Jihovýchodní Asie	0	0,0	1	16,7	0	0	1	5,6
Barma	0	0,0	1	16,7	0	0	1	5,6
Střední Asie	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	5,6
Kazachstán	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	5,6
Subsaharská Afrika	1	9,1	0	0,0	0	0	1	5,6
Angola	1	9,1	0	0,0	0	0	1	5,6
Severní Afrika	1	9,1	0	0,0	0	0	1	5,6
Egypt	1	9,1	0	0,0	0	0	1	5,6
Střední Amerika	1	9,1	0	0,0	0	0	1	5,6
Mexiko	1	9,1	0	0,0	0	0	1	5,6
Nezjištěno	5	45,5	0	0,0	0	0	5	27,8

Tabulka č. 21: Citlivost izolovaných kmenů k antibiotikům

Druh	Rok	Destinace	AMP ¹	CTX ²	CIP ³	SXT ⁴	CHL ⁵
<i>Salmonella Typhi</i>	2006	Čína	1	<0,250	0,250	<0,063	2
<i>Salmonella Typhi</i>	2006	Čína	0,500	<0,250	0,125	<0,063	2
<i>Salmonella Typhi</i>	2006	Čína	1	0,125	0,250	0,125	4
<i>Salmonella Paratyphi A</i>	2007	Indie, Nepál	4	<0,250	0,500	<0,250	<0,250
<i>Salmonella Typhi</i>	2009	Indie	2	<0,250	<0,032	0,500	4
<i>Salmonella Typhi</i>	2009	Indie	1	<0,250	0,250	<0,063	4
<i>Salmonella Typhi</i>	2010	Mexiko	1	0,125	<0,032	0,125	2
<i>Salmonella Typhi</i>	2011	Angola	>32	0,125	<0,032	>8	>64
<i>Salmonella Paratyphi A</i>	2012	Indie	-	-	0,500	-	-

MIC uvedeny v mg/l, ¹ampicilin, ²cefotaxim, ³ciprofloxacín, ⁴sulfametoxazol, ⁵chloramfenikol

5.6 Srovnání klinických a laboratorních nálezů u jednotlivých diagnóz

V předkládané studii byl porovnáván časový interval od začátku příznaků a od návratu do vyšetření u jednotlivých diagnóz. Rozvoj příznaků během pobytu udávalo 49,7 % a 61,5 % pacientů s horečkou dengue a chikungunya, zatímco v případě malárie pouze 12,1 %. Podrobná data uvádí tabulka č. 22.

Zároveň byla srovnána četnost výskytu jednotlivých příznaků a klinických nálezů u celkového počtu 278 pacientů (95,2 %) s dostupnými daty. Zastoupení jednotlivých symptomů je uvedeno v tabulce č. 23.

Nejčastější příznaky arbovirových infekcí, tj. horečky dengue a chikungunya, představovaly kožní projevy, bolesti kloubů a svalů. U pacientů infikovaných virem dengue byly častější bolesti hlavy ($p=0,023$), zatímco nakažení virem chikungunya častěji udávali bolesti kloubů ($p=0,005$).

Pacienti s malárií ve srovnání s jinými diagnózami častěji trpěli bolestmi hlavy a při klinickém vyšetření byla u 28,4 % popsána tachykardie a u 30,4 % klinické známky dehydratace.

U nemocných s břišním tyfem a paratyfy v klinickém obraze dominovaly dyspeptické obtíže, avšak časté byly i respirační příznaky. Z fyzikálních nálezů byla frekventní hepatomegalie a známky dehydratace.

Při porovnání výskytu jednotlivých příznaků a klinických nálezů u pacientů s nejčastějšími diagnózami, tj. horečkou dengue a malárií, byly v případě horečky dengue četnější kožní projevy ($p<0,001$), bolesti svalů ($p<0,001$) a kloubů ($p<0,001$), zatímco u malárie zvracení ($p=0,037$), respirační obtíže ($p=0,004$), tachykardie ($p<0,001$), dehydratace ($p<0,001$) a hepatomegalie ($p=0,048$).

Laboratorní údaje byly dostupné u 281 pacientů (96,2 %) a jsou uvedeny v tabulkách č. 24 a 25. U pacientů nakažených virem dengue či chikungunya byla ve srovnání s ostatními diagnózami častěji prokázána leukocytopenie a normální hodnota CRP. Při srovnání nálezů u pacientů s horečkou dengue a chikungunya se rozdíly mezi počtem pacientů s trombocytopenií a sérovou aktivitou AST méně než 0,8 $\mu\text{kat/l}$ blížily hladině statistické významnosti ($p=0,073$ a $p=0,076$).

U pacientů s malárií byla prokázána významná trombocytopenie a vyšší hodnota absolutního počtu neutrofilů oproti virovým infekcím. Z biochemických parametrů byla dále zachycena elevace CRP, bilirubinu, renálních parametrů a častější průkaz proteinu, urobilinogenu a bilirubinu v moči. U pacientů s břišním tyfem byla rovněž vyšší hodnota CRP a absolutního počtu neutrofilů.

U nemocných s horečkou dengue byla ve srovnání s malárií častější leukocytopenie ($p < 0,001$), fyziologická hodnota hemoglobinu ($p = 0,044$), zvýšení sérové aktivity AST nad $2 \mu\text{kat/l}$ ($p < 0,001$), zatímco u malárie byla častější trombocytopenie ($p < 0,001$), elevace CRP ($p < 0,001$) a hyperbilirubinémie ($p < 0,001$).

Tabulka č. 22: Rozvoj příznaků onemocnění

	Dengue		Chikungunya		Malárie		Břišní tyfus		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Rozvoj onemocnění během pobytu	72 (145) ²	49,7	8	61,5	12 (99) ²	12,1	5 (13) ²	38,5	< 0,001
Počet dnů od návratu do vyšetření¹	3 (1-6)		3 (1-5)		9 (3-22)		13 (7-20)		< 0,001
Počet dnů od začátku příznaků do vyšetření¹	4 (3-7)		8 (5-20)		3 (2-5)		5 (4-9)		< 0,001

¹uvedeno jako medián a interkvartilové rozpětí, ²dostupná data

Tabulka č. 23: Srovnání příznaků a klinických nálezů dle jednotlivých diagnóz

Příznak	Dengue		Chikungunya		Malárie		Břišní tyfus		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Dostupná data	145	100,0	13	100,0	102	100,0	18	100,0	
Délka horečky ¹	5 (4-6)		4 (3-6)		6 (5-8)		14 (9-18)		< 0,001
Bolesti svalů	98	67,6	6	46,2	31	30,4	6	33,3	< 0,001
Bolesti kloubů	90	62,1	13	100,0	37	36,3	3	16,7	< 0,002
Bolesti hlavy	105	72,4	5	38,5	64	62,7	9	50,0	0,023
Bolest břicha	15	10,3	1	7,7	18	17,6	6	33,3	0,036
Průjem	49	33,8	5	38,5	28	27,5	16	88,9	< 0,001
Zvracení	23	15,9	1	7,7	28	27,5	2	11,1	0,063
Dyspeptické obtíže	63	43,4	5	38,5	46	45,1	16	88,9	0,003
Respirační obtíže	18	12,4	1	7,7	28	27,5	8	44,4	< 0,001
Kožní projevy	104	71,7	11	84,6	1	1,0	2	11,1	< 0,001
Dehydratace	9	6,2	2	15,4	31	30,4	6	33,3	< 0,001
Faryngitida	47	32,4	3	23,1	18	17,6	4	22,2	0,072
Konjunktivitida	24	16,6	3	23,1	8	7,8	3	16,7	0,167
Hepatomegalie	12	8,3	1	7,7	17	16,7	6	33,3	0,012
Splenomegalie	10	6,9	0	0,0	9	8,8	7	38,9	< 0,001
Hypotenze ²	4	2,8	1	7,7	7	6,9	1	5,6	0,460
Tachykardie ³	6	4,1	0	0,0	29	28,4	3	16,7	< 0,001

¹uvedeno jako medián a interkvartilové rozpětí (dny), ²TK ≤ 90/60 mmHg, ³TF ≥ 100 tepů/min.
TK tlak krve, TF tepová frekvence

Tabulka č. 24: Laboratorní nálezy dle jednotlivých diagnóz

	Dengue	Chikungunya	Malárie	Břišní tyfus	P
Dostupná data	147	12	105	17	-
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	4,0 (2,9-5,1)	3,4 (2,9-6,6)	5,1 (4,0-6,5)	5,5 (4,2-7,2)	< 0,001
Absolutní počet neutrofilů ($\times 10^9/l$)	2,0 (1,4-3,0)	2,7 (1,9-4,1)	3,6 (2,3-5,0)	3,6 (2,8-4,8)	< 0,001
Absolutní počet lymfocytů ($\times 10^9/l$)	1,0 (0,5-1,7)	1,0 (0,5-1,4)	0,7 (0,4-1,1)	1,1 (0,8-1,6)	0,006
Absolutní počet monocytů ($\times 10^9/l$)	0,5 (0,4-0,8)	0,5 (0,4-0,9)	0,5 (0,3-0,8)	0,4 (0,3-0,6)	0,271
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	147 (110-196)	190 (141-221)	94 (65-148)	166 (114-232)	< 0,001
Erythrocyty ($\times 10^{12}/l$)	4,8 (4,5-5,1)	4,6 (4,4-4,8)	4,7 (4,3-5,1)	4,2 (3,8-4,4)	< 0,001
Hemoglobin (g/l)	148 (136-155)	139 (135-142)	143 (126-153)	121 (110-135)	< 0,001
Hematokrit (1/1)	0,432 (0,401-0,453)	0,405 (0,390-0,434)	0,409 (0,375-0,444)	0,360 (0,332-0,389)	< 0,001
CRP (mg/l)	5,2 (2,3-13,1)	9,0 (3,5-14,3)	80,2 (38,0-151,0)	79,4 (55,4-122,0)	< 0,001
Na (mmol/l)	138 (135-140)	139 (134-142)	136 (133-138)	135 (125-139)	< 0,001
K (mmol/l)	4,0 (3,7-4,3)	4,1 (4,0-4,2)	3,8 (3,6-4,0)	3,8 (3,5-4,0)	0,013
Cl (mmol/l)	102 (99-104)	103 (101-105)	101 (99-104)	101 (93-104)	0,257
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	12 (8-15)	9 (6-12)	27 (18-39)	10 (8-20)	< 0,001
AST ($\mu\text{kat/l}$)	0,82 (0,51-1,66)	0,56 (0,39-0,91)	0,67 (0,46-1,07)	1,05 (0,81-2,27)	0,001
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	0,80 (0,50-1,45)	0,53 (0,39-0,88)	0,66 (0,43-1,10)	1,16 (0,68-2,44)	0,004
ALP ($\mu\text{kat/l}$)	1,11 (0,88-1,31)	0,90 (0,78-1,61)	1,26 (1,03-1,52)	1,5 (1,17-2,45)	0,003
GGT ($\mu\text{kat/l}$)	0,72 (0,42-1,34)	0,39 (0,32-0,47)	0,77 (0,40-1,93)	1,39 (0,43-2,19)	0,034
Urea (mmol/l)	4,1 (3,2-5,0)	3,4 (2,9-4,4)	5,2 (4,0-6,6)	3,4 (2,7-5,2)	< 0,001
Kreatinin ($\mu\text{kat/l}$)	94 (84-110)	82 (71-88)	104 (88-113)	83 (71-96)	< 0,001
INR (1/1)	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,85-1,22)	1,17 (1,07-1,29)	1,09 (1,00-1,20)	< 0,001
R (1/1)	1,17 (1,04-1,28)	1,02 (0,86-1,46)	1,20 (1,07-1,33)	1,27 (1,17-1,42)	0,155
Proteinurie	50/90 (55,6 %)	3/6 (50,0 %)	69/90 (76,7 %)	10/14 (71,4 %)	0,020
Hematurie	30/90 (33,3 %)	2/6 (33,3 %)	33/90 (36,7 %)	6/14 (42,9 %)	0,901
Ketonurie	17/90 (18,9 %)	1/6 (16,6 %)	18/90 (20,0 %)	3/14 (21,4 %)	0,992
Bilirubin	5/90 (5,6 %)	1/6 (16,6 %)	21/90 (23,3 %)	4/14 (28,6 %)	0,005
Urobilinogen	21/90 (23,3 %)	0/6 (0,0 %)	37/90 (41,1 %)	2/14 (14,3 %)	0,009

Hodnoty uvedeny jako medián a interkvartilové rozpětí. CRP C-reaktivní protein, Na sodík, K draslík, Cl chloridy, AST aspartátaminotransferáza, ALT alaninaminotransferáza, GGT gamaglutamyltransferáza, INR mezinárodní normalizovaný poměr, APTT R aktivovaný parciální tromboplastinový čas (poměr)

Tabulka č. 25: Vybrané laboratorní nálezy dle jednotlivých diagnóz

	Dengue		Chikungunya		Malárie		Břišní tyfus		P
	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	Počet	Procento	
Dostupná data	147	100,0	12	100,0	105	100,0	17	100,0	-
Leukocyty 4 až 10×10⁹/l	72	49,0	6	50,0	76	72,4	14	82,4	< 0,001
Leukocyty méně než 3×10⁹/l	39	26,5	4	30,8	9	8,6	1	5,9	< 0,001
Trombocyty 150 až 400×10⁹/l	62	42,2	7	58,3	25	23,8	11	64,7	< 0,001
Trombocyty méně než 100×10⁹/l	33	22,4	0	0,0	55	52,4	3	17,6	< 0,001
CRP méně než 8 mg/l	84	57,1	5	41,7	4	3,8	0	0,0	< 0,001
CRP více než 40 mg/l	5	3,4	2	16,7	75	71,4	14	82,4	< 0,001
Hemoglobin 130 až 170 g/l	117	79,6	9	75,0	67	63,8	16	94,1	0,008
ALT méně než 0,8 µkat/l	72	49,0	9	75,0	59	56,2	7	41,2	0,203
ALT více než 2 µkat/l	21	14,3	0	0,0	7	6,7	6	35,3	0,003
AST méně než 0,8 µkat/l	69	46,9	9	75,0	59	56,2	4	23,5	0,019
AST více než 2 µkat/l	28	19,0	0	0,0	5	4,8	4	23,5	0,003
Bilirubin více než 50 µmol/l	0	0,0	0	0,0	13	12,4	0	0,0	< 0,001

CRP C-reaktivní protein, Na sodík, K draslík, Cl chloridy, AST aspartátaminotransferáza, ALT alaninaminotransferáza

6. Diskuze

Dizertační práce analyzovala klinické a epidemiologické charakteristiky nejčastěji importovaných tropických horečnatých infekcí, které byly diagnostikovány u pacientů Kliniky infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce. Přínosem dizertační práce pro klinickou praxi je srovnání příznaků a laboratorních nálezů u jednotlivých nálezů, což usnadní diferenciálně diagnostickou rozvahu u nemocných s horečnatým stavem po návratu z tropů. Identifikace prediktorů závažného průběhu u horečky dengue a malárie umožní předvídat komplikace těchto infekcí a včas jim předcházet. Studie v neposlední řadě hodnotila adherenci cestovatelů k vybraným metodám prevence. Nárůst počtu případů sledovaných tropických infekcí v prospektivní fázi studie svědčí o narůstajícím významu této problematiky v současné medicínské praxi.

Podle statistických údajů Světové organizace cestovního ruchu překročilo v roce 1950 hranice domovské země pouhých 25 milionů osob, zatímco v roce 1995 tento počet dosáhl 528 milionů a o 7 let později již přesáhl 1 miliardu. Dalším důležitým údajem je nárůst počtu cest do rozvojových zemí, kam v roce 1990 směřovalo 31 % a za 20 let již 47 % všech cestovatelů. Počet cest do rizikových oblastí Asie, Oceánie, Afriky a Blízkého východu se v posledních 10 letech přibližně zdvojnásobil. I přes možné negativní důsledky však turistický ruch představuje významný zdroj příjmů pro celou řadu zemí a tvoří podstatnou součást světové ekonomiky, neboť přispívá přibližně z 5 % k celosvětovému hrubému domácímu produktu (Harvey K. et al., 2013; Mirzaian E., 2014; World Travel Organization, 2016).

Společně s rozvojem cestovního ruchu je zaznamenáván i vzestup incidence importovaných nálezů a zdravotních obtíží spojených s cestováním. Zejména cestovatelé z vyspělých zemí, kteří navštěvují epidemiologicky rizikové oblasti, mohou být vystaveni kosmopolitním infekcím, jejichž incidence je v zemích s nízkým hygienickým standardem vyšší než v ekonomicky rozvinutých státech, nebo endemickým tropickým nálezům, které se v zemích mírného klimatického pásma nevyskytují vůbec. Z výše uvedeného vyplývá význam individuálních preventivních opatření před odjezdem. Včasná diagnostika a léčba může zabránit rozvoji závažných zdravotních obtíží po návratu. Proto i hlavní náplní multidisciplinárního oboru cestovní medicíny je identifikovat a pomocí cílených intervencí

snížit zdravotní rizika související s cestováním a zároveň zajistit péči o pacienty s chorobnými stavy po návratu z rizikových oblastí (Hill D.R. et al., 2006; Herman J.S., Hill D.R., 2014). Díky mezinárodním systémům surveillance a dostupnosti kvalitních diagnostických metod ve vyspělých zemích přispívá vyšetřování sentinelové populace cestovatelů k průkazu a vyhodnocení epidemiologických rizik v tropických oblastech a tudíž má význam i pro obyvatele žijící v těchto regionech (Leder K., 2009).

Spektrum nejčastějších zdravotních obtíží cestovatelů popisují především epidemiologické studie z jednotlivých center cestovní medicíny nebo rozsáhlé multicentrické studie vycházející z dat mezinárodních systémů surveillance (GeoSentinel, EuroTravNet). Publikovaná data se vzájemně liší v závislosti na mateřské zemi a zastoupení jednotlivých typů cestovatelů, preventivních opatřeních před výjezdem, nejčastěji navštívených destinacích a epidemiologické situaci v dané oblasti (Leder K. et al., 2013).

Rozsáhlá celosvětová studie mezinárodní sítě GeoSentinel uvádí jako nejčastější diagnózy malárii (4,2 %), giardiózu (3,1 %), horečku dengue (2,1 %), kampylobakteriózu (1,4 %), syndrom larva migrans cutanea (1,4 %), poranění vyžadující postexpoziční profylaxi proti vzteklině (0,8 %), břišní tyfus a paratyfus (0,6 %), rickettsiízy (0,5 %) a horečku chikungunya (0,3 %). Nejčastějšími destinacemi v této studii byla subsaharská Afrika (26 %), jihovýchodní Asie (17 %), jižní Asie (15 %) a Jižní Amerika (10 %). Ve studii byl zaznamenán pokles počtu turistů a významný nárůst počtu osob, které cestovaly, aby navštívily své známé a příbuzné (Leder K. et al., 2013).

Multicentrická studie klinických pracovišť sítě GeoSentinel ve Spojených státech identifikovala jako nejčastější příčiny zdravotních obtíží po návratu z tropů průjmy (21,5 %), jiná gastrointestinální (14,6 %) či horečnatá onemocnění (13,8 %). U pacientů s horečkou byla v 19,4 % diagnostikována malárie a v 11,1 % horečka dengue. Mezi nejčastěji navštívené destinace patřila subsaharská Afrika (22,6 %), Střední (15,5 %) a Jižní Amerika (12,2 %) (Harvey K. et al., 2013).

V rozsáhlém souboru evropských center cestovní medicíny sdružených v síti EuroTravNet představovaly nejčastější diagnózy nebo klinické syndromy malárie (70,9/1000 nemocných), akutní průjmová onemocnění (70,1/1000) a horečka dengue (36,0/1000). Přibližně 50,7 % osob cestovalo z turistických důvodů, 13,5 % navštívilo své známé

nebo příbuzné, 10,9 % z pracovních důvodů, ve 12,2 % bylo důvodem cesty dobrovolnictví či misionářská činnost a migranti tvořili 9,7 %. Nejvíce osob se navrátilo ze subsaharské Afriky (31,5 %), jihovýchodní (14,2 %) a jižní Asie (12,5 %) či Latinské Ameriky (12,8 %) (Schlagenhauf P. et al., 2015).

Z publikovaných studií vyplývá, že horečnaté stavy představují jednu z nejčastějších příčin zdravotních obtíží po návratu z tropů, které vedly k vyhledání lékařského ošetření. Vzhledem k tomu, že febrilním stavem se může projevit celá řada závažně probíhajících či epidemiologicky rizikových tropických nálezů, nabývá na významu včasné stanovení diagnózy a zahájení cílené terapie.

Počty diagnostikovaných případů vybraných tropických nálezů v České republice uvádí celonárodní systém hlášení infekčních nemocí EPIDAT. V letech 2006 až 2014 bylo v ČR hlášeno celkem 220 případů horečky dengue a 198 případů malárie (Státní zdravotní ústav, 2016). V dizertační práci byly k podrobnému zhodnocení vybrány případy horečky dengue, chikungunya, malárie a břišního tyfu, které podle výsledků mezinárodních studií představují nejčastěji importované horečnaté tropické nákazy. Výše uvedené endemicky se vyskytující infekce tvořily 7,7 % z celkového počtu 1972 ambulantně ošetřených či hospitalizovaných pacientů s rizikovou cestovatelskou anamnézou v průběhu prospektivního sledování (2012-2014) na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce.

V předkládané studii byla nejčastěji diagnostikována horečka dengue (152 pacientů; 52,1 %). Nárůst počtu případů této infekce, který byl ve studii popsán, může být částečně zapříčiněn arteficiálně zavedením vhodnějších přímých metod detekce viru (NS1 antigen, RT-PCR), avšak vliv na vzestup incidence má i proběhlá epidemie nákazy u českých pracovníků na Maledivách, nárůst počtu výjezdů do rizikových destinací a zhoršující se epidemiologická situace v postižených oblastech, neboť obdobný nárůst incidence v letech 2010 a 2013 byl zaznamenán i v dalších evropských centrech cestovní medicíny a je vysvětlován zvýšenou aktivitou infekce v endemických oblastech (Vinner L. et al., 2012; Schlagenhauf P. et al., 2015; Verschueren J. et al., 2015). Na rozdíl od rozsáhlých mezinárodních studií bylo v našem souboru v porovnání s horečkou dengue diagnostikováno méně případů malárie (109; 37,3 %) (Bottieau E. et al., 2006; Harvey K. et al., 2013; Leder K. et al., 2013; Schlagenhauf P. et al.,

2015), což lze vysvětlit odlišným zastoupením jednotlivých typů cestovatelů a navštívených destinací, neboť významné riziko pro nákazu malárií představuje zejména pobyt v subsaharské Africe a návštěva známých či příbuzných jako důvod výjezdu (Leder K. et al., 2004; Smith A.D. et al., 2008; Pavli A., Maltezu H.C., 2010).

V roce 2015, který již není řazen do studijního období, byla horečka dengue a malárie prokázána u 40 a 20 pacientů ošetřených na naší klinice. Horečka chikungunya a paratyfus A byly shodně zachyceny u 1 pacienta. Z výše uvedených dat je patrný vzestupný trend v počtu diagnostikovaných případů vybraných tropických horečnatých nákaz, který pokračoval i v následujícím roce, neboť v prvním čtvrtletí roku 2016 bylo dosud zaznamenáno 27 případů horečky dengue a 3 případy horečky chikungunya. V tomto roce byla v České republice rovněž poprvé prokázána nákaza virem Zika, přičemž v Nemocnici Na Bulovce bylo diagnostikováno 9 případů této arbovirózy, která byla importována z Martiniku (7 nemocných; 77,8 %), Dominikánské republiky a Guadeloupe (shodně 1 případ; 11,1 %). Klinický průběh onemocnění byl mírný a mezi nejčastější příznaky patřila vyrážka (9 případů; 100,0 %), zvýšená teplota či horečka (8; 88,9 %), bolesti hlavy (8; 88,9 %), kloubů (7; 77,8 %), svalů (7; 77,8 %), dyspeptické obtíže (5; 55,6 %) a konjunktivitida (4; 44,4 %) (Trojánec M. et al., 2016). Možným vysvětlením narůstající incidence importovaných arboviróz je vzestup počtu českých turistů pobývajících v jihovýchodní Asii a Latinské Americe, který souvisí se snižováním cen letenek a zájezdů do těchto oblastí a zároveň se zhoršenou bezpečnostní situací v tradičních destinacích českých turistů (severní Afrika, Turecko).

U všech diagnóz, které byly v předkládané studii sledovány, s výjimkou horečky chikungunya, bylo zastoupení mužů vyšší než žen. Významný rozdíl byl pozorován zejména u malárie, neboť poměr mužů a žen činil 4,74:1, což je ve shodě s publikovanými údaji (Stienlauf S. et al., 2005). Ve studii sítě GeoSentinel bylo prokázáno, že muži častěji onemocní závažnější horečnatou infekcí, včetně nákaz přenášených komáry jako např. malárií, horečkou dengue či jinými arbovirózami, což autoři vysvětlují tím, že ženy spíše vyhledávají předvýjezdové poradenství, vyhýbají se rizikovým aktivitám a dodržují doporučená preventivní opatření (Schlagenhauf P. et al., 2010). S tímto faktem pravděpodobně souvisí i odlišné důvody pro pobyt v tropech, kdy více mužů v rizikových oblastech pobývalo pracovně. Na rozdíl od ostatních diagnóz bylo v případě horečky

chikungunya opakovaně popsáno vyšší zastoupení žen, které však dosud není zcela jednoznačně objasněno (Paquet C. et al., 2006; Lakshmi V. et al., 2008; Gibney K.B. et al. 2011).

Z uváděných dat je zřejmé, že k nákaze viry dengue a chikungunya došlo nejčastěji během turistického pobytu (76,4 %), což souvisí s tím, že postižené oblasti patří mezi oblíbené turistické destinace. Obdobné závěry uvádí i zahraniční studie (Teichmann D. et al., 2004; Schwartz E. et al., 2008; Tavakolipoor P. et al., 2016). V případě malárie a břišního tyfu byl turistický pobyt udáván pouze přibližně u poloviny nemocných. Z pohledu preventivní medicíny představuje významný poznatek, že zhruba jedna třetina pacientů s malárií pobývala v tropech pracovně, na což upozorňují i jiné evropské studie (Weber R. et al., 2003; Unger H.W. et al., 2011; Pinsent A. et al., 2014). Avšak rovněž v případě horečky dengue bylo 22,4 % případů této nákazy prokázáno u osob po návratu z pracovního pobytu, což je podstatně více než uvádí obdobné studie (Schwartz E. et al., 2008; Tavakolipoor P. et al., 2016). Většinu představovali pacienti, kteří se nakazili horečkou dengue během epidemického výskytu na atolu Fushivelavaru na Maledivách v letech 2012 a 2013 (Trojánek M. et al., 2013). Na rozdíl od výše uvedených arboviróz bylo v případě malárie a břišního tyfu zaznamenáno více případů onemocnění u migrantů a osob navštěvujících své známé a příbuzné. Obdobné výsledky uvádí jak rozsáhlá britská studie, tak program surveillance malárie ve Spojených státech, které shodně za významný rizikový faktor pro nákazu malárií uvádí návštěvu známých a příbuzných či pracovní pobyt v endemických oblastech (Pinsent A. et al., 2014; Cullen K.A. et al., 2016). Rovněž u břišního tyfu se uvádí vyšší zastoupení těchto skupin cestovatelů (Bhan M.K. et al., 2005). Právě cestovatelé, kteří navštěvují své známé a příbuzné, jsou ve zvýšeném riziku nákazy, vzhledem k tomu, že obvykle nevyhledávají předvýjezdové cestovní poradenství, mají nízkou adherenci k doporučeným preventivním opatřením a zároveň v tropech častěji pobývají za epidemiologicky rizikovějších podmínek (LaRocque R.C. et al., 2013). V naší studii bylo značné procento případů malárie diagnostikováno u cizinců, kteří v ČR pobývají pouze jako turisté či z pracovních důvodů a dlouhodobě žijí v malarických oblastech. Naopak zanedbatelný počet případů sledovaných importovaných infekcí byl diagnostikován u migrantů, kteří v ČR žádají o azyl. Ze srovnání délky pobytu u jednotlivých diagnóz vyplývá, že nemocní, u kterých byla diagnostikována malárie či břišní tyfus, pobývali

v tropech podstatně delší dobu než pacienti s horečkou dengue nebo chikungunya, což potvrzují i dříve publikované studie (Schwartz E. et al., 2008). Výše uvedená zjištění u českých cestovatelů mají význam pro cestovní poradenství, neboť u malárie i břišního tyfu lze využít specifických preventivních opatření.

6.1 Horečka dengue

Ve studijním období bylo na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce diagnostikováno 152 případů horečky dengue, zatímco v celorepublikovém systému surveillance infekčních nemocí EPIDAT bylo zaznamenáno celkem 220 případů této nákazy (Státní zdravotní ústav, 2016). Výše uvedená infekce představuje nejčastěji importovanou tropickou horečnatou nákazu u českých cestovatelů. V předkládané dizertační práci bylo hodnoceno 69,1 % všech akutních případů horečky dengue hlášených v ČR ve sledovaném období. V průběhu prospektivní části studie tvořily případy této arbovirózy 5,1 % z celkového počtu všech pacientů se zdravotními obtížemi po návratu z tropů vyšetřených na KIPTN NNB. V dříve citované celosvětové multicentrické studii sítě GeoSentinel z let 2007 až 2011 byla horečka dengue diagnostikována celkem u 2,1 % cestovatelů se zdravotními obtížemi (Leder K. et al., 2013) a rovněž v evropské studii klinických center zařazených do sítě EuroTravNet bylo zastoupení této infekce obdobné (2,4 %) (Warne B. et al., 2014). Vyšší procentuální podíl případů horečky dengue v hodnoceném souboru pravděpodobně souvisí s odlišným spektrem cílových destinací a účelem výjezdu u českých cestovatelů.

Avšak reálná incidence horečky dengue u cestovatelů je pravděpodobně vyšší než udávají publikované zahraniční studie vzhledem ke krátké inkubační době, kdy řada pacientů onemocní již během pobytu v endemické oblasti, a častému asymptomatickému průběhu nákazy (Potasman I. et al., 1999; Bhatt S. et al., 2013). V prospektivních sérologických studiích u cestovatelů bylo zjištěno, že k sérokonverzi došlo u 2,9 % osob, které v tropech pobývaly 1 měsíc a u 6,7 % v případě 6měsíčního pobytu (Potasman I. et al., 1999; Cobelens F.G. et al., 2002).

Nákaza byla dominantně importována z jihovýchodní a jižní Asie. Z celkového počtu 152 pacientů pobývalo pouze 18 (11,8 %) v jiných oblastech, nejčastěji v Latinské Americe. Ze subsaharské Afriky byly importovány 2 případy infekce. Obdobné rozložení uvádí i souhrnná data získaná z klinických pracovišť mezinárodní sítě GeoSentinel. Publikovaná studie uvádí, že k infekci nejčastěji došlo během pobytu v jihovýchodní či jižní Asii (50,6 % a 17,2 %), Střední a Jižní Americe či v Karibiku (14,8 % a 9,0 %), zatímco ze subsaharské Afriky či Oceánie bylo importováno pouze 4,8 % a 2,1 % případů (Schwartz E. et al., 2008).

Shodné zastoupení bylo popsáno i v recentních studiích z jiných evropských center tropické medicíny (Vinner L. et al., 2012; Rocklov J. et al., 2014; Verschueren J. et al., 2015). Nověji publikované studie však upozorňují na nárůst počtu importovaných případů ze subsaharské Afriky (Tavakolipoor P. et al., 2016). Prezentovaná data o navštívených destinacích v předkládané studii odpovídají výsledkům zahraničních studií a souvisí s rozšířením nákazy v dané oblasti a počtem cestovatelů, kteří v rizikových oblastech pobývají (Leder K. et al., 2013).

Nejčastějším příznakem horečky dengue v prezentovaném souboru byl febrilní stav (u všech nemocných), přičemž medián délky trvání horečky byl 5 dnů. Obdobný údaj uvádí i Teichmann D et al. (2004), přičemž u 25,4 % pacientů byl popsán bifazický průběh. Mezi další často udávané příznaky a fyzikální nálezy v našem souboru patřily bolesti hlavy (72,4 %), výsev exantému (71,7 %), myalgie (67,6 %), artralgie (62,1 %), dyspeptické obtíže (43,4 %), faryngitida (32,4 %), konjunktivitida (16,6 %), rýma a kašel (12,4 %) a hepatocí splenomegalie (8,3 % a 6,9 %). V recentní německé studii bylo popsáno obdobné zastoupení jednotlivých příznaků, přičemž horečku mělo 97,5 % pacientů, bolesti hlavy 49,6 %, kožní projevy 47,5 %, bolesti kloubů a svalů shodně 42,0 % nakažených. Mezi další příznaky popsané v této studii patřila únava až pocit celkové vyčerpanosti, dyspeptické obtíže a u 7,6 % infikovaných byly pozorovány krvácivé projevy (Tavakolipoor P. et al., 2016). Vyšší četnost kožních projevů (81,3 % a 84,4 %) shodně udávají francouzská a nizozemská studie (Bakker R.C et al., 1996; Hochedez P. et al., 2008). Teichmann D. et al. (2004) jako nejčastější klinické příznaky a nálezy mimo horečky uvádí zchvácenost u všech nakažených, bolesti hlavy (85,9 %), bolesti kloubů (78,8 %), výsev exantému (66,2 %), lymfadenopatii (29,6 %), faryngitidu (26,8 %), konjunktivitu (15,5 %) a krvácivé projevy (14,1 %). Zastoupení jednotlivých příznaků a fyzikálních nálezů popsaných v našem souboru odpovídá dříve publikovaným studiím s výjimkou krvácivých projevů, které nebyly pozorovány (Bakker R.C. et al., 1996; Jelinek T. et al., 2002; Stephenson I. et al., 2003; Itoda I. et al., 2006; Laferl H. et al., 2006). Vzhledem k poměrně vysoké četnosti respiračních či dyspeptických příznaků u pacientů s horečkou dengue může být diagnóza ošetřujícím lékařem prvního kontaktu chybně uzavřena jako akutní infekce horních cest dýchacích či gastrointestinální infekce, na což shodně upozorňují i zahraniční studie (Tavakolipoor P. et al., 2016).

V krevním obraze byla prokázána leukocytopenie u 26,5 % a trombocytopenie u 22,4 % nemocných. Hodnota CRP byla ve fyziologickém rozmezí u 57,1 %. Avšak laboratorní nálezy u pacientů s horečkou dengue se významně odlišovaly v akutní horečnaté fázi a v časně rekonvalescenci. V horečnaté fázi byl u nakažených prokázán signifikantně nižší absolutní počet leukocytů a lymfocytů, zatímco v časně rekonvalescenci byl nižší počet trombocytů a vyšší sérová aktivita aminotransferáz. Tato zjištění mají význam při diferenciatně diagnostické rozvaze u pacientů s horečnatým stavem po návratu z tropů, neboť v případě horečky dengue nejsou parametry krevního obrazu a vybrané biochemické ukazatele konstantní, ale závisí na fázi onemocnění, což shodně popsal i Itoda I. et al. (2006). Vzhledem k tomu, že komplikace onemocnění obvykle nastávají v době ústupu horečky, je výhodné pomocí dynamiky laboratorních ukazatelů predikovat rizikové období. Zvýšená sérová aktivita ALT a AST bývá zejména v období rekonvalescence a může nezkušeného lékaře mylně vést k podezření na akutní virovou hepatitidu. Výše uvedené laboratorní nálezy odpovídají publikovaným údajům (Teichmann D. et al., 2004; Laferl H. et al., 2006; Cooper E.C. et al., 2014).

V diagnostice horečky dengue byly dříve užívány především sérologické metody detekce virově specifických protilátek, které však mají nízkou senzitivitu v počátečních fázích nákazy, a při interpretaci výsledků musí být zvažována možná nespecifická přítomnost IgM protilátek a zkřížená protilátková reakce ve třídě IgG u osob, které byly očkovány či prodělaly jiné onemocnění vyvolané flaviviry (Wichmann O. et al., 2006). Proto byly do klinické praxe zavedeny metody přímé detekce viru (RT-PCR a průkaz NS1 antigenu), které významně přispěly ke zlepšení diagnostiky akutní nákazy. Na našem pracovišti jsou výše uvedené metody užívány od roku 2008. Obě metody byly vzájemně porovnány na vzorku 91 sér od pacientů s akutní infekcí, přičemž byla prokázána signifikantně vyšší senzitivita průkazu NS1 antigenu (89,0 %) v porovnání s detekcí virové RNA metodou RT-PCR (72,5 %). Virová RNA byla častěji prokázána ve vzorcích sér, které byly odebrány v časnější fázi infekce. Naopak NS1 antigen přetrvával v séru po delší dobu od začátku příznaků, což je výhodné u cestovatelů, u kterých k rozvoji infekce došlo ještě během pobytu v endemické oblasti. Ve finské studii, která hodnotila nejčastěji užívané diagnostické metody bylo zjištěno, že nejvyšší senzitivitu v prvních třech dnech trvání příznaků onemocnění mají molekulárně-biologické metody, následně čtvrtý a pátý den je senzitivita detekce NS1

antigenů a RT-PCR srovnatelná, avšak od šestého dne má vyšší senzitivitu detekce NS1 antigenů (Huhtamo E. et al., 2010). Udává se, že NS1 antigen je detekovatelný v séru přibližně 9 až 10 dnů od začátku onemocnění (Shenoy B. et al., 2014). Vzhledem k vyšší senzitivě a zároveň nižší ceně představuje v současnosti detekce NS1 antigenů metodou ELISA zlatý standard diagnostiky akutní horečky dengue na našem pracovišti. V nedávné době byly na trh uvedeny i rychlé diagnostické testy detekující výše uvedený antigen metodou imunochromatografie.

Přestože horečka dengue probíhá u většiny nemocných bez komplikací, byly i v Evropě prokázány případy závažně probíhající dengue s fatálním průběhem (Vainio K. et al., 2010; Schmidt-Chanasit J. et al., 2012). Dle poslední klasifikace Světové zdravotnické organizace rozlišujeme nekomplikovanou horečku dengue, horečku dengue s varovnými příznaky a závažně probíhající dengue (World Health Organization, 2009). Průběh onemocnění u pacientů zařazených do této studie byl převážně nekomplikovaný, u žádného z pacientů nedošlo k úmrtí, avšak 36,2 % pacientů bylo hospitalizováno. V průběhu studie nebyla stanovena klinická či laboratorní kritéria pro hospitalizaci, proto indikace k hospitalizaci vždy závisela na rozhodnutí ošetřujícího lékaře po zvážení celkového stavu nemocného, příznaků, fyzikálních nálezů a laboratorních parametrů. Počet hospitalizovaných v obdobné studii publikované autory z Institutu Bernharda Nochta v Hamburku byl 17,8 %, zatímco v multicentrické evropské studii vyžadovalo hospitalizaci 23,3 % (Wichmann O. et al., 2006; Tavakolipoor P. et al., 2016).

Vzhledem k riziku rozvoje závažně probíhající dengue byly Světovou zdravotnickou organizací stanoveny tzv. rizikové příznaky, které mohou předcházet rozvoji komplikací a mezi které patří bolesti břicha, zvracení, krvácivé projevy, otoky, rozvoj hepatomegalie, letargie či motorický neklid a náhlý vzestup hematokritu (Ashley E.A., 2011). Tyto symptomy však byly identifikovány u populace žijící v endemických oblastech a není zcela jasné, zda jsou aplikovatelné pro péči o pacienty ve vyspělých neendemických zemích. Proto jedním z cílů studie bylo srovnání příznaků a laboratorních nálezů u osob, které vyžadovaly hospitalizaci, a u ambulantně ošetřených pacientů. Z univariátní analýzy vyplynulo, že mezi rizikové příznaky patří zvracení, klinické známky dehydratace, konjunktivitida a faryngitida. Avšak na rozdíl od prvních dvou symptomů, nelze vyloučit arteficiálně častější

záchyt příznaků konjunktivitidy a faryngitidy u osob přijímaných k hospitalizaci v porovnání s ambulantně vyšetřenými vzhledem k podrobnějšímu fyzikálnímu vyšetření. Z laboratorních parametrů byl u osob vyžadujících hospitalizaci prokázán nižší absolutní počet leukocytů, lymfocytů, monocytů, trombocytů, nižší sérové koncentrace hemoglobinu, sodíku, draslíku, zvýšená hodnota CRP, kreatininu, aktivita aminotransferáz a prodloužené koagulační parametry. Logistickou regresí byly jako nezávislé prediktory přijetí k hospitalizaci prokázány absolutní počet lymfocytů a trombocytů, hodnota hemoglobinu, CRP a aktivita AST. Wichmann O. et al. (2006) jako rizikové laboratorní parametry pro krvácivé komplikace u cestovatelů uvádí nižší počet trombocytů a zvýšení sérové aktivity AST, ALT. Přestože na rozdíl od výše citované studie hodnotila předkládaná dizertační práce rizikové faktory pro přijetí k hospitalizaci, byly identifikované rizikové klinické a laboratorní parametry obdobné.

V současné době je zaznamenáván významný nárůst počtu případů horečky dengue u cestovatelů, přičemž většina je importována z regionů, které představují oblíbené turistické destinace. V předkládané studii byly popsány nejčastější klinické příznaky a laboratorní nálezy, včetně jejich závislosti na stádiu infekce. Zároveň byly identifikovány prediktory pro přijetí k hospitalizaci v podmínkách vyspělé neendemické země, což přispěje k optimalizaci péče o pacienty nakažené virem dengue. Významnou součástí předkládané práce představuje srovnání nově zavedených metod přímé detekce viru (detekce NS1 antigenu a RT-PCR).

6.2 Horečka chikungunya

Do studijního souboru bylo zařazeno celkem 13 pacientů, u kterých byla v letech 2006 až 2014 diagnostikována nákaza virem chikungunya. V prospektivní části studie tvořily případy horečky chikungunya celkem 0,2 % ze všech pacientů se zdravotními obtížemi po návratu z tropů vyšetřených na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce. Obdobné zastoupení (0,3 % a 0,1 %) udávají rovněž mezinárodní studie z klinických pracovišť sítě GeoSentinel a EuroTravNet (Leder K. et al., 2013; Warne B. et al., 2014).

Virus chikungunya byl poprvé izolován během epidemie, která proběhla v letech 1952 a 1953 v Tanzánii a Mozambiku. V 60. a 70. letech 20. století byly hlášeny četné epidemie nákazy v jižní a jihovýchodní Asii. Avšak dosud nejrozsáhlejší epidemie začala v roce 2004 na východním pobřeží Keni a nejprve postihla ostrovy Indického oceánu, odkud se dále rozšířila do jižní a jihovýchodní Asie. V prosinci 2013 byl zaznamenán výskyt infekce v Latinské Americe, odkud jsou hlášeny případy horečky chikungunya dosud (Charrel R.N. et al., 2014). Horečka chikungunya se v neimunní populaci šíří explozivně a počty nakažených bývají vysoké (Montero A., 2015).

V Nemocnici Na Bulovce byly první případy onemocnění diagnostikovány v roce 2006 u 4 žen, které pobývaly na ostrově Mauritius. V letech 2009, 2011 a 2014 bylo importováno celkem 6 případů z jižní a jihovýchodní Asie. Zbylé 3 případy nákazy byly zachyceny u osob, které pobývaly v roce 2014 v Latinské Americe. Zastoupení jednotlivých geografických regionů, kde došlo k nákaze, odpovídá šíření infekce v turistických oblastech. Riziko nákazy pro cestovatele je spojené s epidemickým výskytem onemocnění v místě pobytu, což bylo potvrzeno i ve studii ze Spojených států (Gibney K.B. et al., 2011).

Onemocnění probíhá u většiny pacientů symptomaticky. Nejčastější příznaky v této studii představovaly shodně horečka a bolesti kloubů (u všech nakažených), vyrážka (84,6 %) a bolesti svalů (46,2 %). Četnost příznaků v naší studii odpovídá publikovaným údajům, kdy horečka byla popsána u 76-100 % nakažených, polyartralgie u 71-100 % a výsev exantému u 30-77 % nemocných (Montero A., 2015). Studie z německého Hamburгу uvádí jako nejčastější obtíže horečku a bolesti kloubů (100,0 %), avšak na rozdíl od našeho souboru byly kožní projevy pozorovány pouze u 55,0 % nakažených (Taubitz W. et al., 2007).

Vyšší zastoupení pacientů s výsevem exantému popisuje obdobná italská studie, ve které byly kožní projevy popsány u 76,5 % pacientů (Beltrame A. et al., 2007). Mezi méně časté projevy nákazy patří slizniční léze, krvácivé příznaky či neurologické symptomy, které však v našem souboru pozorovány nebyly (Kucharz E.J., Cebula-Byrska I., 2012).

Na rozdíl od horečky dengue dominovaly u pacientů nakažených virem chikungunya intenzivní artralgie, které byly u více než dvou třetin nemocných doprovázeny mírnými otoky. Nejčastěji postižené byly drobné klouby ruky, nohy a hlezna. Protrahované bolesti kloubů přetrvávající déle jak 3 měsíce udávalo 69,2 % nakažených. Taubitz W. et al. (2007) popisuje protrahované artralgie trvající více než 2 měsíce shodně u dvou třetin nakažených, přičemž mezi nejčastěji postižené patřily především akrální klouby. Ve studii provedené během epidemie na ostrově Reunion uvedlo pouze 16 % pacientů, že bolesti kloubů pociťovali méně než 1 měsíc, u 31 % trvaly 1 až 3 měsíce a déle než 3 měsíce u 53 % nakažených. Perzistující artralgie po 15 měsících od prodělaní infekce popisovalo 36 % nakažených během epidemie na ostrově Mayotte a 21 % udalo minimálně 1 epizodu rekurence. U osob, které se nakazily během epidemie horečky chikungunya v severní Itálii, byly popsány bolesti kloubů přetrvávající více než 12 měsíců u 60,8 % nemocných (Thiberville S.D. et al., 2013). Rovněž ve studii ze Spojených států byly chronické muskuloskeletální obtíže za 9 měsíců od prodělaní infekce popsány přibližně u jedné třetiny cestovatelů, kteří se nakazili během pobytu v Karibiku (Zeana C. et al., 2016). Z výše uvedeného vyplývá, že protrahované polyartralgie představují častý příznak, který významně ovlivňuje kvalitu života pacientů po prodělaní horečky chikungunya. Prodělaná horečka chikungunya by neměla být zároveň opomenuta v diferenciální diagnostice protrahovaných artralgii a při revmatologickém vyšetření by měl být pacient dotázán na pobyt v oblastech výskytu této arbovirózy.

V laboratorních nálezech byla prokázána u 30,8 % nakažených leukocytopenie ($< 3 \times 10^9/l$), avšak na rozdíl od horečky dengue nebyla u žádného pacienta zachycena signifikantní trombocytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) či významnější vzestup sérové aktivity sledovaných aminotransferáz. Obdobná data uvádí italská studie, ve které byla leukocytopenie ($< 4 \times 10^9/l$) popsána u 33,3 % nakažených a trombocytopenie ($\leq 150 \times 10^9/l$) u 8,3 % (Beltrame A. et al., 2007). Německá studie uvádí souhrnně přítomnost některé z abnormalit krevního obrazu (leukocytopenie, trombocytopenie) či zvýšení aktivity sérových

aminotransferáz u 25,0 % nakažených (Taubitz W. et al., 2007). V prospektivní studii během epidemie na ostrově Reunion byla významná lymfocytopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) zachycena u 39 % nakažených a mírná trombocytopenie ($100-150 \times 10^9/l$) u 40-50 % nakažených. V některých studiích bylo popsáno zvýšení zánětlivých parametrů jako CRP či sedimentace erytrocytů, které však v našem malém souboru pacientů prokázáno nebylo (Montero A., 2015). Mezi ostatní méně časté abnormality laboratorních vyšetření patří anémie, hypokalcémie, zvýšení sérové hodnoty kreatininu a sérové aktivity svalových enzymů (Thiberville S.D. et al., 2013). Výše popsané laboratorní nálezy a jejich četnost se odlišuje v souborech pacientů vyšetřených v místě probíhající epidemie a u cestovatelů po návratu z tropů, přičemž možným vysvětlením může být rozdílný čas od začátku příznaků do vyšetření, neboť cestovatelé k vyšetření přichází mnohdy již po ústupu horečky či v časně rekonvalescenci.

Většina případů onemocnění byla diagnostikována průkazem virově specifických protilátek komplement-fixační reakcí či metodou ELISA. Limitací sérologických metod je možná negativita v časně fázi nákazy a falešná pozitivita IgM protilátek při vyšetření metodou ELISA, naopak výhodou představuje jejich možné využití k retrospektivnímu průkazu infekce u pacientů po prodělaní infekce (Kucharz E.J., Cebula-Byrska I., 2012). Z celkového počtu 8 pacientů vyšetřených v této studii byly v akutním vzorku séra protilátky třídy IgM zachyceny metodou ELISA pouze u poloviny z nich, proto v případě klinického podezření na nákazu virem chikungunya je nezbytné doplnit vyšetření párového vzorku séra za 2 až 4 týdny od prvního odběru. V průběhu studie byla do klinické praxe zavedena metoda přímé detekce viru pomocí RT-PCR. Virová nukleová kyselina byla zachycena ve všech 3 případech, kdy bylo RT-PCR provedeno. Avšak pacienti k vyšetření přichází často v době, kdy virus již v séru není možné zachytit, což limituje užití této metody u cestovatelů. Virovou nukleovou kyselinu lze prokázat i v moči, kde nález v porovnání se sérem přetrvává delší dobu (Gibney K.B. et al., 2011; Burt F.J. et al., 2012; Kucharz E.J., Cebula-Byrska I., 2012; Montero A., 2015).

Celkem 46,2 % pacientů v našem souboru bylo hospitalizováno, přičemž nejčastější indikací k přijetí byl horečnatý stav po návratu z tropů k provedení diferenciální diagnostiky nebo celková alterace stavu při febrilním infektu. Průběh infekce byl u všech pacientů mimo chronických polyartralgii nekomplikovaný a žádný z pacientů nevyžadoval intenzivní

péči. Mezi vzácné komplikace onemocnění popsané v odborné literatuře patří rozvoj aseptické meningoencefalitidy, syndrom Guillain-Barré, myokarditida, nefritida, hepatitida, uveitida či retinitida, přičemž četnost komplikací a smrtnost nákazy významně narůstá s věkem (Gibney K.B. et al., 2011; Burt F.J. et al., 2012; Kucharz E.J., Cebula-Byrska I., 2012; Montero A., 2015). Nicméně v předkládané studii nebyla žádná z těchto komplikací zaznamenána.

Horečka chikungunya představuje jednu z nejvýznamnějších arboviróz, která se v posledních letech rozšířila do většiny tropických oblastí. Riziko nákazy pro turisty je spojeno především s epidemickým výskytem, což bylo potvrzeno i v našem souboru. Nejvýznamnějším klinickým příznakem jsou intenzivní bolesti kloubů, které přetrvávají i řadu měsíců. Laboratorní nálezy ve srovnání s horečkou dengue či malárií byly u většiny pacientů ve fyziologických rozmezech. Diagnostika infekce u cestovatelů je založena především na průkazu virové specifických protilátek v párových vzorcích séra. Využití molekulárně-biologických metod limituje krátká virémie.

6.3 Malárie

Ve studijním období bylo na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí NNB diagnostikováno celkem 109 případů malárie, což představuje 55,1 % všech případů hlášených ve sledovaném období v ČR (Státní zdravotní ústav, 2016). V prospektivní části studie byla malárie prokázána u 2,2 % pacientů se zdravotními obtížemi vyšetřených po návratu z epidemiologicky rizikových oblastí. Obdobné zastoupení uvádí kanadská studie z let 2009 až 2011, ve které byla malárie diagnostikována u 2,5 % cestovatelů (Boggild A.K. et al., 2014). Rovněž ve studii z klinických pracovišť sítě GeoSentinel ze Spojených států tvořily případy malárie v letech 2000 až 2010 přibližně 4,2 % (Leder K. et al., 2013). Naopak v evropské studii, která analyzovala nejčastější infekce u cestovatelů ošetřených na pracovištích sítě EuroTravNet v roce 2011, byla malárie prokázána u 8,1 % nemocných a představovala nejčastěji importovanou nákazu, což potvrdila i souhrnná studie z let 2008 až 2012 (Warne B. et al., 2014; Schlagenhauf P. et al., 2015).

Nejčastějším původcem malárie (mimo smíšených infekcí) bylo *Plasmodium falciparum* prokázané u 58,7 % nemocných, následované *Pl. vivax*, které bylo diagnostikováno u 30,3 % pacientů, zatímco infekce vyvolané *Pl. ovale* a *Pl. malariae* byly vzácné (shodně 2,8 %). Obdobné zastoupení jednotlivých druhů malárie u cestovatelů popisuje i studie sítě GeoSentinel, kde první dva z výše uvedených druhů vyvolaly 59,3 % a 23,3 % všech infekcí (Leder K. et al., 2004). Rovněž studie, která hodnotila případy malárie importované do Velké Británie v letech 1987 až 2006, uvádí jako nejčastějšího původce *Pl. falciparum* (63,3 %), následovaného *Pl. vivax* (27,7 %), *Pl. ovale* (6,2 %) a *Pl. malariae* (1,5 %). V jednom případě bylo vyvolávajícím druhem *Pl. knowlesi*. V uvedeném období však byl zaznamenán statisticky signifikantní pokles počtu případů vyvolaných *Pl. vivax* a nárůst incidence malárie vyvolané *Pl. falciparum*, což autoři vysvětlují poklesem incidence onemocnění v jižní Asii a počtu cest do této oblasti a naopak častějšími výjezdy do subsaharské Afriky (Smith A.D. et al., 2008). Rovněž recentně publikovaná zpráva o importu malárie do Spojených států uvádí jako nejčastějšího původce *Pl. falciparum* (60,8 %), zatímco nákaza *Pl. vivax* byla prokázána pouze u 14,1 % pacientů (Cullen K.A. et al., 2016). Nizozemská studie z let 2000 až 2007 upozorňuje na klesající výskyt malárie i u osob, které pobývaly v rizikových oblastech bez antimalarické profylaxe, což autoři

zdůvodňují klesající incidenci malárie v endemických oblastech (Van Rijckevorsel G.G. et al., 2010). Smíšené infekce byly shodně jako v zahraničních studiích prokázány relativně vzácně a ve většině případů bylo jedním z druhů *Pl. falciparum* (Van Rijckevorsel G.G. et al., 2010; Leder K. et al., 2013; Cullen K.A. et al., 2016).

Nižší incidenci malárie a odlišné zastoupení jednotlivých druhů v naší studii v porovnání s citovanými zahraničními studii lze vysvětlit rozdíly v cílových destinacích a důvodech pro cestu. Vliv má i užívání antimalarické chemoprophylaxe, která chrání zejména proti nákazám vyvolaným *Pl. falciparum*, avšak není účinná proti jaterním hypnozoitům, a proto nechrání proti relapsu terciány, což bylo dokumentováno i v naší studii, neboť antimalarickou chemoprophylaxi řádně užívalo 37,1 % (13/35) pacientů nakažených terciánou, avšak pouze 5,8 % (4/69) nemocných s tropickou malárií.

Nejvíce případů infekce bylo importováno ze subsaharské Afriky (63,3 %) a jihovýchodní Asie či Oceánie (22,0 %). K nákaze tropickou malárií, včetně smíšených nákaz, došlo ve většině případů v subsaharské Africe. *Pl. falciparum* rovněž představovalo nejčastějšího původce malárie u osob, které pobývaly v této oblasti. Výše uváděné destinace odpovídají výsledkům studie sítě GeoSentinel, ve které bylo nejvyšší relativní riziko pro nákazu malárií prokázáno v subsaharské Africe (208), následované Oceánií (77), jižní Asií (54), Střední Amerikou (38) a jihovýchodní Asií (11,5) (Leder K. et al., 2004). Z pohledu preventivního lékařství je důležité upozornit na případ letištní malárie vyvolané *Pl. falciparum* u české zaměstnankyně nakažené na mezinárodním letišti v Lisabonu. Proto je nezbytné u pacientů s horečnatým stavem, kteří pracují na mezinárodních letištích, zvažovat v diferenciální diagnostice i malárii. Vzhledem k tomu, že k nákaze malárií v subsaharské Africe došlo nejčastěji během pracovních pobytů, je žádoucí na toto riziko upozornit zejména lékaře poskytující poradenství a zdravotní prohlídky u zaměstnanců, kteří jsou vysíláni na služební cesty do malarických oblastí. Terciána vyvolaná *Pl. vivax* byla nejčastěji diagnostikována u cestovatelů, kteří se navrátili z jižní a jihovýchodní Asie a Oceánie. *Pl. vivax* rovněž představovalo nejčastějšího původce malárie importované z této oblasti (78,1 %). Terciána vyvolaná *Pl. ovale*, včetně smíšených infekcí, byla nejčastěji prokázána u osob, které pobývaly v západní Africe. Kvartána byla importována ze subsaharské Afriky a jeden případ z Indonésie. Obdobné výsledky uvádí i mezinárodní

studie (Leder K. et al., 2004; Smith A.D. et al., 2008; Van Rijckevorsel G.G. et al., 2010; Cullen K.A. et al., 2016).

Nejčastějšími příznaky malárie byla horečka (100,0 %), bolesti hlavy (62,7 %), dyspeptické obtíže (45,1 %), bolesti kloubů (36,3 %), svalů (30,4 %), zchvácenost (29,4 %) a respirační příznaky (27,5 %). Při fyzikálním vyšetření byly častými příznaky klinické známky dehydratace (30,4 %), tachykardie (28,4 %) subikterus (20,6 %) a hepatomegalie (16,7 %). V retrospektivní francouzské studii představovaly nejčastější příznaky horečka (80,2 %), zimnice (64,9 %), bolesti hlavy (60,4 %), nauzea či zvracení (46,8 %). Z fyzikálních nálezů byla popsána splenomegalie u 25,2 % pacientů, hepatomegalie u 13,5 %, arteriální hypotenze v 11,7 % případech a porucha vědomí u 9,0 % nakažených (Alfandari S. et al., 1996). V japonské studii z roku 2015 byly jako nejčastější příznaky mimo horečky shodně uváděny bolesti hlavy (65,1 %), bolesti kloubů (28,0 %), průjem (20,9 %) a zvracení (19,8 %) (Kutsuna S. et al., 2015).

Četnost jednotlivých příznaků onemocnění se lišila v závislosti na původci a závažnosti průběhu malárie. Pro podrobnější srovnání klinických a laboratorních parametrů byl soubor rozdělen na podskupinu pacientů s nákazou *Pl. falciparum* nekomplikovaného a závažného průběhu (včetně smíšených infekcí) a malárii vyvolanou jinými druhy (*Pl. vivax*, *Pl. ovale* a *Pl. malariae*). Pacienti s tropickou malárií v porovnání s jinými druhy častěji udávali celkovou zchvácenost, dyspeptické obtíže, průjem a při klinickém vyšetření byli častěji hypotenzní a jevíli klinické známky dehydratace.

Vzhledem k tomu, že poměrně vysoké procento pacientů udávalo průjem, zvracení, bolesti břicha, rýmu, kašel a bolesti v krku může být diagnóza malárie méně zkušeným lékařem mylně považována za běžnou kosmopolitní střevní či respirační infekci, což může mít pro pacienta fatální důsledky (Walker N.F et al., 2014).

Typickým laboratorním nálezem u pacientů s malárií byla trombocytopenie (52,4 %), zvýšená hodnota CRP (71,4 %) a hyperbilirubinémie (12,4 %). Naopak absolutní počet leukocytů byl ve fyziologickém rozmezí u 72,4 % nakažených, rovněž sérová aktivita AST a ALT byla v normě shodně u 56,2 % nemocných. Častým nálezem byla proteinurie (76,7 %) a přítomnost žlučových barviv v moči (23,3 % a 41,1 %). Cooper E.C. et al. (2014) prokázali zvýšenou hodnotu CRP u 75,0 % pacientů s malárií, trombocytopenii ve 47,6 % případů,

avšak leukocytopenii pouze u 14,1 % nakažených. Shodné nálezy uvádí i Kutsuna S. et al. (2015), kteří popisují mimo výše uvedených nálezů hyperbilirubinémii a zvýšenou aktivitu LDH.

Nejzávažnější klinický průběh měly případy malárie vyvolané *Pl. falciparum*, což souvisí s tím, že původce tropické malárie je schopen infikovat všechna vývojová stádia erytrocytů, a proto parazitémie dosahuje vyšších hodnot. Rozdílné hodnoty iniciální a maximální parazitémie a doby pro clearance parazitů z krevního oběhu u jednotlivých druhů malárie byly popsány i v našem souboru pacientů. *Pl. falciparum* zároveň exprimuje erytrocytární membránový protein 1 (Pfemp1), který zvyšuje vazbu infikovaného erytrocytu na endotel a vede k sekvestraci erytrocytů v kapilárách. Zahraniční literatura dále uvádí, že závažný klinický průběh mívá i zoonotická malárie vyvolaná *Pl. knowlesi* vyskytující se v jihovýchodní Asii, avšak toto agens nebylo v našem souboru prokázáno (White N.J. et al., 2014; Luthi B., Schlagenhauf P., 2015). Komplikovaný průběh může mít i terciána vyvolaná *Pl. vivax*, což však v našem souboru nebylo pozorováno. Diagnostická kritéria závažně probíhající malárie zahrnují poruchu vědomí, křeče, plicní edém (ALI/ARDS), šokový stav, koagulopatii, hemoglobinurii, ikterus, hypoglykémii, anémii (Hb pod 50 g/l), metabolickou acidózu, laboratorní známky akutního renálního selhání, hyperlaktátémii a hyperparazitémii (více než 2 % nakažených erytrocytů u osob žijících v neendemické populaci či více než 5 % v endemické populaci) (Marks M. et al., 2014). Výše uvedená klinická a laboratorní diagnostická kritéria maligní malárie v našem souboru splnilo celkem 23,2 % pacientů nakažených *Pl. falciparum*, což je podstatně více než obvykle udávaných 10 %. Možným vysvětlením je relativně nízké zastoupení semiimunních osob, které pochází či dlouhodobě žily v endemických oblastech (Nilles E.J., Arguin P.M., 2012).

Pro optimální terapii malárie vyvolané *Pl. falciparum* je nezbytné stanovit parazitémii a vyloučit možné komplikace onemocnění, neboť v případě maligní malárie je indikována parenterální terapie chininem či artemisininovým derivátem. Proto byly v předkládané studii srovnány klinické příznaky a laboratorní nálezy v souboru pacientů s nekomplikovanou tropickou a maligní malárií s cílem identifikovat možné rizikové faktory svědčící pro závažný průběh onemocnění. Univariátní analýzou byla jako signifikantně odlišný parametr u výše uvedených skupin malárie identifikována tachykardie, absolutní počet lymfocytů a monocytů, CRP, bilirubin, AST a APTT. Logistickou regresí byly jako nezávislé prediktory závažného

průběhu určeny hodnota CRP a absolutní počet lymfocytů. V současnosti jsou k dispozici dva prognostické skórovací systémy u pacientů s malárií. První z nich je odvozen ze studie SEAQUAMAT a hodnotí úroveň vědomí (GCS) a deficit bází. Druhým prognostickým systémem je MSA (Malaria Score in Adults), ve kterém jsou hodnoceny laboratorní známky signifikantní anémie a renálního selhání, klinické projevy ARDS a úroveň vědomí (Marks M. et al., 2014). Tyto skórovací systémy jsou však validovány pro užití v endemických oblastech. Námi provedená identifikace parametrů závažného průběhu u pacientů léčených v podmínkách neendemické evropské země může přispět k sestavení skórovacího systému pro odlišení maligní a nekomplikované tropické malárie.

Převážná většina pacientů s malárií (90,8 %) byla hospitalizována. Délka hospitalizace se významně odlišovala v závislosti na vyvolávajícím druhu a byla delší u pacientů s maligní malárií v porovnání s nekomplikovanou tropickou malárií nebo terciánou či kvartánou. Převážná většina (87,5 %) pacientů s maligní malárií vyžadovala intenzivní péči, přičemž kvantitativní porucha vědomí byla popsána u 31,3 % nemocných, u 25,0 % došlo k rozvoji šokového stavu s nutností podání vazoaktivních aminů, 18,8 % vyžadovalo náhradu renálních funkcí pomocí dialýzy a ve 12,5 % byla nezbytná umělá plicní ventilace. V naší studii nebyl zaznamenán žádný případ úmrtí. Prognóza pacientů se závažnou malárií závisí na věku, etnickém původu nemocného a zkušenostech klinického pracoviště s péčí o pacienty s malárií. Smrtnost na malárii byla v publikovaných studiích z vyspělých neendemických oblastí přibližně 0,1 až 0,8 % (Luthi B., Schlagenhauf P., 2015). Avšak v případě tropické malárie komplikovaného průběhu vzrůstá na 5 až 29 %, přičemž mezi nepříznivé prognostické faktory patří rozvoj poruchy vědomí a hyperparazitémie (Bruneel F. et al., 2010; Marks M. et al., 2014).

Mezi relativně časté komplikace malárie patří bakteriální koinfekce. Ve studiích z endemických zemí bylo prokázáno, že přibližně u 5 až 12 % dětí s malárií je prokázána rovněž sepse vyvolaná gramnegativními bakteriemi (Berkley J. et al., 1999; Marks M. et al., 2014). Ve vyspělých zemích bylo zjištěno, že bakteriémie vyvolaná komunitními bakteriemi se prokáže přibližně u 5 až 10 % pacientů s malárií vyžadujících intenzivní péči, přičemž nejčastější koinfekci představuje bakteriální pneumonie (Marks M. et al., 2014). V naší studii byla bakteriální infekce s nutností antibiotické terapie prokázána u 23,2 % pacientů s tropickou malárií.

V terapii malárie je jako lék první volby závažně probíhající malárie již od 70. let minulého století užíván parenterálně aplikovaný chinin. Avšak léčba tímto antimalarikem je spojena s četnými nežádoucí účinky, mezi které patří hypoglykémie, prodloužení QT intervalu a riziko maligní arytmie vyžadující kontinuální monitoraci EKG křivky a cinchonismus projevující se tinnitem, poruchou sluchu, bolestmi hlavy, nauzeou či rozmazaným viděním. Počátkem 21. století byly do terapie malárie zavedeny artemisininové deriváty. Lékem volby komplikované malárie ve většině rozvojových a v řadě vyspělých zemí je artesunát, přičemž léčba tímto artemisininem je dle nedávno publikovaných studií AQUAMAT a SEAQUAMAT spojena s nižší smrtností pacientů se závažnou malárií ve srovnání s chininem (Dondorp A. et al., 2005; Dondorp A.M. et al., 2010; Askling H.H. et al., 2012; Walker N.F. et al., 2014). Tento přípravek však není v České republice dostupný. V terapii nekomplikované tropické malárie byl na našem pracovišti užíván meflochin a atovachon/proguanil. V případě terciány či kvartány byla terapie přibližně v polovině případů zahájena chlorochinem. Avšak vzhledem k doporučením Světové zdravotnické organizace je od roku 2014 na našem pracovišti u nekomplikované tropické malárie užívána tzv. artemisininová kombinační terapie (artemether/lumefantrin) (Askling H.H. et al., 2012; Jelinek T. et al., 2013). U většiny pacientů nebylo nutné z důvodu klinického selhání terapie či nežádoucích účinků provést změnu antimalarika, výjimku představovali pacienti s tropickou malárií, u kterých byla mnohdy zahájena terapie meflochinem a při splnění kritérií maligní malárie následně změněna za chinin. U pacientů s terciánou byla zajištěna antirelapsová terapie primachinem, avšak i přes její užití došlo k relapsu u 6 pacientů. K relapsu malárie dále došlo u 2 pacientů, u kterých nebyla z důvodu non-adherence pacienta či vzhledem k dlouhodobému pobytu v endemických oblastech antirelapsová terapie podána. Rekrudescence malárie byla popsána u 1 pacienta nakaženého *Pl. falciparum*.

U většiny pacientů v předkládané studii byly dohledány údaje o užívání antimalarické chemoprolaxe. Řádně užívaná chemoprolaxe zabránila rozvoji závažné formy infekce, která nebyla zaznamenána u žádného pacienta. U převážné většiny pacientů (76,5 %), kteří antimalarika řádně profylakticky užívali, byla diagnostikována terciána či kvartána. Proti relapsu terciány však antimalarická chemoprolaxe nechrání. U zbylých 23,5 % byla prokázána tropická malárie nekomplikovaného průběhu. Z výše uvedeného vyplývá, že antimalarická profylaxe chrání především před rozvojem závažně probíhající malárie,

avšak klienta je nezbytné během předvýjezdového poradenství upozornit na možnost onemocnění malárií vyvolanou původci terciány (Fernando S.D. et al., 2011). Poměrně značná část pacientů antimalarickou chemoprophylaxi začala užívat, avšak preventivní užívání antimalarik předčasně ukončila či přípravky užívala nepravidelně a následně onemocněla malárií. Nepřekvapivě největší část pacientů antimalarika neužívala vůbec. Pro potřeby klinické praxe z výše uvedeného vyplývá, že klienta je nezbytné řádně poučit o nutnosti dodržování stanoveného schématu antimalarické profylaxe a v případě netolerance zvoleného léku jej včas nahradit jiným. Za zásadní pochybení je však nutné označit preskripci chlorochinu či chlorochinu s proguanilem do oblastí s výskytem rezistence. Výběr antimalarické profylaxe by měl být součástí komplexního předvýjezdového poradenství, které by měl vést kompetentní a řádně vzdělaný lékař obeznámený s problematikou cestovní medicíny. Problémem zasluhujícím pozornost lékařů věnujících se cestovnímu poradenství je nízká adherence k antimalarické chemoprophylaxi u osob, které cestují do vysoce rizikových oblastí z pracovních důvodů či aby navštívili své známé nebo příbuzné.

Malárie v našem souboru představuje jednoznačně nejzávažněji probíhající onemocnění, které je zároveň druhou nejčastější ze sledovaných importovaných nákaz. Převážná většina případů byla importována ze subsaharské Afriky a mezi ohrožené skupiny patří zejména osoby, které do tropů vyjíždí pracovně či za účelem návštěvy známých a příbuzných. Klinické a laboratorní nálezy se odlišují podle druhu plazmódia a závažnosti onemocnění. Ve studii byly identifikovány rizikové příznaky a laboratorní parametry, které jsou častější u nemocných s maligní malárií. Antimalarická terapie představuje účinný prostředek prevence závažně probíhající malárie a její užití by mělo být doporučeno všem osobám cestujícím do rizikových oblastí. V předkládaném souboru bylo prokázáno, že možné riziko představuje i nízká adherence k předepsané antimalarické chemoprophylaxi či výběr nevhodného přípravku.

6.4 Břišní tyfus a paratyfy

Břišní tyfus a paratyfy byly v letech 2006 až 2014 diagnostikovány celkem u 18 pacientů. Počet nemocných v této studii představuje 32,1 % z celkového počtu 56 hlášených případů v České republice (Státní zdravotní ústav, 2016). Relativně nízké zastoupení počtu nemocných v tomto souboru pravděpodobně souvisí s tím, že do studie byly zařazeny pouze kultivačně prokázané případy. V době prospektivního sledování byl břišní tyfus či paratyfus zachycen pouze u 0,2 % vyšetřených.

Nákaza byla v 11 případech (61,1 %) vyvolána *Salmonella* Typhi, u 6 nemocných (33,3 %) byl jako původce infekce diagnostikován paratyfus A a v 1 (5,6 %) paratyfus B. Udává se, že v endemických oblastech bývá onemocnění asi v 80 % vyvoláno břišním tyfem, zatímco u očkováných cestovatelů obvykle převládají případy paratyfů. Tento trend se vysvětluje užíváním polysacharidové vakcíny, která cestovatele chrání proti břišnímu tyfu, avšak neposkytuje ochranu proti paratyfům (Connor B.A., Schwartz E., 2005).

Nejvíce nakažených pobývalo v jižní Asii (44,4 %), zejména v Indii a Nepálu. Ve studii ze Spojených států byl v letech 1985 až 1994 zaznamenán téměř čtyřnásobný vzestup incidence onemocnění u osob, které pobývaly v zemích indického subkontinentu. Riziko onemocnění břišním tyfem či paratyfem bylo stanoveno na 81,2 případů na 100 000 cestovatelů (Mermin J.H. et al., 1998). Izraelská studie shodně uvádí, že nejvíce případů (74,4 %) bylo importováno z Indie a riziko onemocnění bylo 24 případů na 100 000 cestovatelů, což je přibližně 100krát více než v jihovýchodní Asii či na Blízkého východě (Meltzer E. et al., 2005). Rovněž tak ze zprávy Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí vyplývá, že nejrizikovější region pro nákazu břišním tyfem či paratyfem představuje jižní Asie, odkud bylo importováno přibližně 90 % případů onemocnění (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014). Z uváděných dat vyplývá, že preventivní opatření ve formě očkování je vhodné především pro cestovatele plánující pobyt v této oblasti.

Mezi nejčastěji uváděné příznaky onemocnění patřila horečka (všichni pacienti), průjem (88,9 %), bolesti hlavy (50,0 %), respirační příznaky (44,4 %) a bolesti břicha či svalů (shodně 33,3 %). Mezi časté obtíže patřily i respirační příznaky, přičemž u 27,8 % byly prokázány infiltrativní změny v plicním parenchymu. Obvyklými nálezy při fyzikálním vyšetření byla spleno- (38,9 %) či hepatomegalie (33,3 %) a klinické známky dehydratace

(33,3 %). Roseola typhi byla pozorována pouze u 2 pacientů (11,1 %). Obdobné výsledky uvádí i recentně publikované zahraniční studie. Studie z londýnské Hospital for Tropical Diseases uvádí horečku u všech nemocných, přičemž u 81,7 % pacientů byla popsána i v klinickém nálezu při přijetí. Celkem 60,2 % nakažených dále udávalo dyspeptické obtíže a 32,1 % respirační příznaky. Kožní projevy však byly vzácné (3,6 %) (Patel T.A. et al., 2010). Clark T.W. et al. (2010) popisuje jako nejčastější příznaky horečku (100,0 %), bolesti hlavy (62,3 %), průjem (59,0 %), celkovou slabost až vyčerpanost (45,9 %), bolesti břicha (44,3 %) a zvracení (37,7 %). Splenomegalie byla zaznamenána u 14,8 %, hepatomegalie v 9,9 % a kožní projevy byly pozorovány pouze u 6,6 % pacientů. Studie Hoffnera R.J. et al. (2000) uvádí jako typické příznaky u pacientů s břišním tyfem horečku (71,4 %), bolesti hlavy (47,6 %), bolesti břicha (42,9 %) a průjem (28,6 %). Recentně publikované studie neprokázaly rozdíl v klinickém průběhu a laboratorních nálezech mezi břišním tyfem a paratyfy (Caumes E. et al., 2001).

V naší studii bylo zjištěno, že dyspeptické obtíže představují jeden z nejčastějších příznaků břišního tyfu i paratyfu, přestože v učebnicové literatuře nebývají uváděny jako obvyklý příznak. Naopak kožní projevy bývají pozorovány pouze výjimečně. V této studii rovněž nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi klinickými nálezy u pacientů s břišním tyfem a paratyfy, avšak významnou limitaci tohoto souboru představuje relativně nízký počet případů.

Laboratorní nálezy u pacientů s břišním tyfem či paratyfy bývají velmi často nespecifické. V našem souboru byl normální počet leukocytů a trombocytů zaznamenán u 82,4 % a 64,7 % nemocných. Pouze u 5,9 % a 17,6 % byla zjištěna leuko- či trombocytopenie. Hodnota CRP více než 40 mg/l byla zachycena u 82,4 % pacientů. Celkem u 35,3 % a 23,5 % nakažených byla zjištěna zvýšená sérová aktivita ALT a AST. Častým nálezem byla proteinurie, hematurie či přítomnost žlučových barviv v moči. Britská studie uvádí fyziologické hodnoty leukocytů u 91,2 % pacientů, avšak u 40,0 % nakažených byla prokázána lymfocytopenie. U všech pacientů byla zvýšená hodnota CRP, přičemž u 36,7 % byla více než 100 mg/l. Rovněž sérová aktivita aminotransferáz byla zvýšená u většiny pacientů (Patel T.A. et al., 2010). Clark et al. udávají, že zvýšená hodnota CRP byla prokázána u všech pacientů s mediánem 86 mg/l (IQR 58-140) a jako nejčastější patologické laboratorní nálezy při přijetí byly popsány hyponatrémie (51,0 %), zvýšená

aktivita ALT (48,0 %), lymfocytopenie (20,0 %), hypalbuminémie (18,0 %) a trombocytopenie (16,0 %). Počet leukocytů byl v normě či snížen v 91,0 % případů (Clark T.W. et al., 2010).

Nákaza byla u všech pacientů prokázána kultivačním záchytem salmonel, přičemž v převážné většině případů (77,8 %; 14/18) byl kmen izolován z hemokultury a ve 33,3 % (6/18) ze stolice. Dříve publikované studie uvádí, že kultivační průkaz salmonel ve stolici je relativně méně častý a k jejich vylučování dochází obvykle až v pozdějším stádiu onemocnění, což potvrzuje i studie z Hospital for Tropical Diseases v Londýně, kdy pozitivní hemokultivace byla u 91 % nakažených, zatímco ze stolice byl kmen izolován pouze ve 40 % (Patel T.A. et al., 2010). V naší studii bylo rovněž prokázáno, že Widalova reakce není vhodná u pacientů v akutním stádiu onemocnění, neboť specifické protilátky byly neprůkazné u 27,8 % pacientů v akutní fázi nákazy. Toto zjištění je v souladu s dříve publikovanými studiemi (Olopoenia L.A., King A.L., 2000).

V minulosti byl břišní tyfus či paratyfus léčen především ampicilinem, chloramfenikolem či ko-trimoxazolem. Avšak vzhledem k nárůstu rezistence na tato antibiotika se v 90. letech minulého století stávají lékem volby fluorochinolony (Butler T., 2011). Rovněž tak v této studii bylo 77,8 % (14/18) pacientů léčeno ciprofloxacinem. Avšak v současné době významně narůstá výskyt kmenů se sníženou citlivostí či rezistencí na toto chemoterapeutikum a jeho užití je spojeno s častým klinickým selháním terapie (Hassing R.J. et al., 2013). I v tomto souboru bylo selhání terapie ciprofloxacinem s nutností změny antibiotické terapie zaznamenáno u poloviny léčených pacientů. Ve spolupráci s laboratořemi Státního zdravotního ústavu se podařilo u poloviny izolátů určit citlivost na běžně užívaná antibiotika, z čehož u 66,7 % byla prokázána snížená citlivost na ciprofloxacín a v 1 případě (11,1 %) byla splněna kritéria multirezistence (Trojánek M. et al., 2015). Z výše uvedeného vyplývá, že rezistence či snížená citlivost kmenů břišního tyfu a paratyfů na běžně užívaná antibiotika představuje značný problém. S ohledem na výskyt výše uvedených kmenů je v současnosti antibiotická terapie preferenčně zahajována cefalosporinem 3. generace, na který byly i v tomto souboru všechny izoláty dobře citlivé (Butler T., 2011; Trojánek M. et al., 2015).

Průběh onemocnění byl u všech nemocných nekomplikovaný a ve studii nebyl zaznamenán žádný případ úmrtí. Rovněž tak nikdo z nakažených nevyžadoval intenzivní péči. Přesto břišní tyfus představoval zejména v době před zavedením antibiotické terapie závažné onemocnění, které nezdávka končilo smrtí nakaženého. Mezi nejčastější komplikace patří perforace střeva, krvácení do gastrointestinálního traktu či encefalopatie. Smrtnost nákazy se v současnosti udává méně než 1 % (Bhan M.K. et al., 2005).

V současné době je v České republice k dispozici Vi polysacharidová vakcína, kterou lze užít v prevenci onemocnění u osob starších 2 let. Tato vakcína chrání pouze proti břišnímu tyfu, avšak její účinnost je pouze asi 64 až 72 % a přeočkování je vyžadováno každé 2 až 3 roky (Guzman C.A. et al., 2006). V našem souboru bylo celkem 5 cestovatelů proti břišnímu tyfu očkováno, z čehož u 4 z nich došlo k rozvoji paratyfu A, proti kterému vakcína nechrání, a u jednoho pacienta, který byl očkován s delším odstupem, byl diagnostikován břišní tyfus. Obdobné výsledky uvádí i zahraniční literatura. Clark T.W. et al. (2010) uvádí, že u 9 % pacientů bylo dokumentováno očkování proti břišnímu tyfu před méně než 3 lety, přičemž u převážné většiny očkovaných byl prokázán paratyfus (88,9 %). Rovněž Patel T.A. et al. (2010) udává, že v jejich souboru bylo proti břišnímu tyfu v posledních 3 letech očkováno 55 % pacientů, z čehož 77,3 % onemocnělo paratyfem. Vzhledem k relativně nízké účinnosti vakcíny a absenci ochrany proti paratyfu je její podání indikováno zejména u osob, které míří do oblastí s vysokým výskytem onemocnění.

Břišní tyfus představuje relativně vzácně importované onemocnění, přičemž nejrizikovější destinací jsou země indického subkontinentu. V klinickém obrazu nákazy dominovala horečka a dyspeptické obtíže. Laboratorní nález není charakteristický a onemocnění může být méně zkušeným lékařem snadno zaměněno za epizodu nezávažného cestovatelského průjmu. V prevenci onemocnění je k dispozici polysacharidová vakcína, která však nechrání proti paratyfům a má pouze omezenou účinnost proti břišnímu tyfu.

6.5 Srovnání klinických a laboratorních nálezů u jednotlivých diagnóz

Významnou součástí předkládané studie představuje srovnání nejčastějších příznaků a laboratorních nálezů u pacientů s jednotlivými diagnózami, což je přínosné pro běžnou klinickou praxi, neboť získaná data usnadní diferenciatně diagnostickou rozvahu u pacientů s horečnatými stavy po návratu z tropických oblastí.

Rozvoj příznaků již během pobytu v endemické oblasti či v krátké době po návratu udávali zejména pacienti s horečkou dengue a chikungunya, a proto i medián doby od návratu do vyšetření byl v porovnání s malárií či břišním tyfem signifikantně kratší. Lze předpokládat, že uvedená data souvisí s inkubační dobou těchto infekcí, která bývá 4 až 7 dnů (rozmezí 3 až 14) u horečky dengue a 3 až 7 dnů (rozmezí 2 až 12) u horečky chikungunya (Bhatt S. et al., 2013; Thiberville S.D. et al., 2013). Avšak doba od začátku onemocnění do klinického vyšetření byla významně kratší u pacientů s malárií, což lze vysvětlit závažnějším klinickým průběhem infekce. Shodné zjištění publikoval i Epelboin et al., který podrobně analyzoval případy horečky dengue a malárie u populace žijící v endemické oblasti (Epelboin L. et al., 2013). Delší časový interval od prvních příznaků do vyšetření u pacientů s horečkou chikungunya pravděpodobně souvisí s chronickými muskuloskeletálními obtížemi, kvůli kterým někteří pacienti vyhledají lékařské ošetření i po ústupu akutního onemocnění v době rekonvalescence.

Z klinických příznaků byly u horečky dengue a chikungunya na rozdíl od malárie či břišního tyfu častější kožní projevy, bolesti kloubů a svalů. U obou virových infekcí byly v porovnání s ostatními nákazami u vyššího procenta nemocných popsány projevy faryngitidy a konjunktivitidy, avšak rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Kutsuna S. et al. (2015) shodně uvádí jako častější příznaky u nemocných s dengue ve srovnání s malárií a břišním tyfem výsev exantému a bolesti kloubů. Při vzájemném srovnání obou arboviróz byly u pacientů s dengue častěji udávány bolesti hlavy a naopak u horečky chikungunya artralgie.

Téměř jedna třetina nakažených malárií jevila klinické známky dehydratace či měla tachykardii, čímž se tyto pacienti odlišovali od ostatních nemocných. V porovnání s horečkou dengue a chikungunya byly u pacientů s malárií v předkládaném souboru častěji popsány respirační obtíže, zvracení, tachykardie, dehydratace a hepatomegalie. Ve studii z Francouzské Guyany byla u pacientů s malárií častější tachykardie, hyperpyrexie, zimnice,

celková zchvácenost, splenomegalie a naopak u pacientů s horečkou dengue retroorbitální bolesti, faryngitida a výsev exantému (Epelboin L. et al., 2013). Bottieau E. et al. (2006) uvádí jako významný symptom asociovaný s malárií splenomegalii a výsev exantému u horečky dengue.

V případě břišního tyfu udávala většina nemocných dyspeptické obtíže, což potvrzuje i Kutsuna S. et al. (2015). Mezi další časté příznaky patřily bolesti hlavy a respirační obtíže. V porovnání s horečkou dengue a chikungunya byla u pacientů s břišním tyfem signifikantně častější hepato-, splenomegalie a bolesti břicha. Pacienti s břišním tyfem rovněž udávali delší dobu trvání febrilního stavu.

Typickým laboratorním nálezem u pacientů s horečkou dengue a chikungunya v této studii byla leukocytopenie, nízké CRP a fyziologická sérová koncentrace bilirubinu. U pacientů s malárií byly typickými laboratorními nálezy fyziologická hodnota leukocytů, trombocytopenie, zvýšená hodnota CRP a hyperbilirubinémie. Nemocní s břišním tyfem měli obvykle normální počet leukocytů a trombocytů, normální hodnotu hemoglobinu a zvýšené CRP. Významně zvýšená sérová aktivita aminotransferáz byla popsána především u pacientů s břišním tyfem a horečkou dengue.

Při vzájemném srovnání dvou nejčastějších diagnóz, které představují horečka dengue a malárie, byla u pacientů s dengue signifikantně častější leukocytopenie a zvýšená sérová aktivita AST a u nemocných s malárií trombocytopenie, elevace CRP a hyperbilirubinémie. Kutsuna S. et al. (2015) shodně uvádí jako odlišné parametry počet leukocytů, trombocytů, hodnotu hematokritu, bilirubinu, CRP a aktivitu LDH. Rovněž Bottieau E. et al. (2006) zjistil, že mezi laboratorní nálezy asociované s malárií patří trombocytopenie a hyperbilirubinémie a u horečky dengue leuko- a trombocytopenie. Epelboin L. et al. (2013) popisují u pacientů s malárií ve srovnání s dengue častější záchyt trombocytopenie, hyponatrémie, hypokalémie, acidózy, hyperbilirubinémie a naopak u nakažených dengue prodlouženou hodnotu APTT a elevaci sérové aktivity ALT.

Z výše prezentovaných dat vyplývá, že přestože klinické a laboratorní nálezy bývají u řady tropických nákaz nespecifické, podařilo se u sledovaných nákaz identifikovat klinické příznaky a laboratorní nálezy, kterými se dané infekce odlišují, což může napomoci při diferenciálně diagnostické rozvaze u pacientů s horečnatými stavy.

7. Závěr

V předkládané dizertační práci byl zpracován dosud nejucelenější a nejrozsáhlejší soubor pacientů se závažnými importovanými tropickými nákazami v České republice. Cílem práce bylo popsat a zhodnotit vybrané epidemiologické a klinické charakteristiky nejčastějších tropických horečnatých nákaz, které byly diagnostikovány na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce.

Na rozdíl od většiny obdobných studií z vyspělých evropských zemí představovala nejčastěji importovanou tropickou nákazu v našem souboru horečka dengue, což souvisí s odlišným zastoupením cílových destinací a důvodů výjezdu u českých cestovatelů. V průběhu studijního období byl zároveň zaznamenán významný nárůst počtu případů této infekce.

V předkládané práci byly popsány specifické epidemiologické, klinické a laboratorní charakteristiky nejčastějších tropických horečnatých nákaz, což má značný význam při diferenciálně diagnostické rozvaze u osob se zdravotními obtížemi po návratu z tropů.

U pacientů s horečkou dengue a malárií byly identifikovány rizikové klinické příznaky a laboratorní nálezy, které byly přítomny u nemocných se závažným průběhem infekce, jejichž zdravotní stav vyžadoval hospitalizaci, případně u kterých došlo k rozvoji maligní malárie. Zjištěné údaje mohou být využity ke stratifikaci průběhu obou nákaz, což přispěje ke zlepšení zdravotní péče o tyto pacienty.

Předkládaná dizertační práce prokázala, že v diagnostice akutní horečky dengue jsou velmi užitečné metody přímého průkazu infekce, zejména detekce NS1 antigenu, která měla vyšší senzitivitu ve srovnání s RT-PCR. Naše zkušenosti s péčí o pacienty s importovanými arbovirovými nákazami, především horečkou dengue a chikungunya, i úzká spolupráce s pracovišti laboratorní diagnostiky představovaly počátkem roku 2016 značný přínos při komplexní péči o pacienty s infekcí virem Zika včetně zavedení specifických diagnostických testů tohoto onemocnění.

Tato studie, i při omezeném počtu pacientů s břišním tyfem a paratyfy, potvrdila široké rozšíření kmenů *Salmonella* Typhi a Paratyphi se sníženou citlivostí k ciprofloxacinu. Podání tohoto antibiotika vedlo u většiny nemocných ke klinickému selhání terapie,

proto by fluorochinolony neměly být u těchto infekcí užívány. Léky volby v současné době představují cefalosporiny 3. generace. V diagnostice břišního tyfu a paratyfů představuje zlatý standard hemokultivace, zatímco přínos Widalovy reakce je vzhledem k nízké senzitivitě v akutní fázi onemocnění omezený.

Bylo zjištěno, že převážná většina pacientů s importovanou tropickou malárií, která představuje nejzávažnější formu malarické nákazy, neužívala antimalarika nebo je užívala nepravidelně či jejich užívání přerušila. Značný problém představuje minimální adherence k antimalarické chemoprophylaxi u osob, které cestovaly z pracovních důvodů či navštívily své známé a příbuzné. Ve studii však byly popsány i případy malárie u cestovatelů, kterým byl lékařem doporučen nevhodný přípravek, na který se v dané oblasti vyskytuje rezistence. Tato zjištění mají význam pro zlepšení předvýjezdového poradenství.

Význam cestovní medicíny se zvyšuje vzhledem k nárůstu počtu turistických a pracovních cest do rizikových oblastí a migraci obyvatelstva. Podrobné sledování epidemiologických charakteristik importovaných infekcí má značný přínos nejen pro populaci žijící ve vyspělých zemích, kde surveillance probíhá, ale i pro osoby žijící v tropických oblastech, odkud se cestovatelé navrací. Pomocí sentinelového sledování této skupiny pacientů lze identifikovat a popsat infekční rizika v dané oblasti.

8. Souhrn

Předkládaná dizertační práce hodnotila vybrané epidemiologické a klinické charakteristiky nejvýznamnějších tropických horečnatých nákaz importovaných do České republiky, které představují horečka dengue, chikungunya, malárie, břišní tyfy a paratyfy.

Retrospektivně-prospektivní studie zahrnovala celkem 292 pacientů s horečnatým stavem po návratu z tropů, kteří byli ošetřeni v letech 2006 až 2014 na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce. Medián věku pacientů v souboru byl 34 let (IQR 29-42) a zastoupení mužů bylo 67,1 %. Nejčastější nákazou byla horečka dengue (52,1 %), následovaná malárií (37,3 %), břišním tyfem či paratyfy (6,2 %) a horečkou chikungunya (4,4 %).

Horečka dengue byla nejčastěji importována z jihovýchodní a jižní Asie (88,2 %). Mezi nejčastější příznaky patřily, mimo horečky, bolesti hlavy (72,4 %), vyrážka (71,7 %), bolesti svalů (67,6 %) a kloubů (62,1 %). U pacientů s horečkou dengue byla prokázána zejména leukocytopenie (26,5 %), trombocytopenie (22,4 %) a nízká hodnota CRP (57,1 %). Studie prokázala, že laboratorní nálezy se významně odlišují v akutní a časně rekonvalescenční fázi horečky dengue. V diagnostice akutní nákazy byla prokázána vyšší senzitivita detekce NS1 antigenu (89,0 %) v porovnání s RT-PCR (72,5 %). Hospitalizaci vyžadovalo 36,2 % nakažených virem dengue a nezávislými prediktory pro přijetí na lůžko byl absolutní počet lymfocytů, trombocytů, hemoglobinu, CRP a AST.

Horečka chikungunya byla importována z oblastí s probíhajícím epidemickým výskytem nákazy: jižní a jihovýchodní Asie (46,1 %), ostrovy Indického oceánu (30,8 %) a Latinská Amerika (23,1 %). Mezi nejčastější symptomy onemocnění patřily: horečka, bolesti kloubů (shodně 100,0 %), vyrážka (84,6 %) a bolesti svalů (46,2 %). Protrahované bolesti kloubů doprovázené otoky udávalo celkem 69,2 % nakažených. U 30,8 % pacientů byla prokázána mírná leukocytopenie, ostatní laboratorní hodnoty byly u většiny nemocných v normě.

Malárie byla vyvolána nejčastěji *Pl. falciparum* (58,7 %) a *Pl. vivax* (30,3 %). Většina pacientů s malárií pobývala v subsaharské Africe (63,3 %) nebo jihovýchodní Asii a Oceánii (22,0 %). Mezi nejčastější příznaky a klinické nálezy patřily bolesti hlavy (62,7 %),

dyspeptické obtíže (45,1 %), klinické známky dehydratace (30,4 %) a tachykardie (28,4 %). Typické laboratorní nálezy zahrnovaly zvýšenou hodnotu CRP (71,4 %), trombocytopenii (52,4 %) a hyperbilirubinémii (12,4 %). Většina pacientů s malárií byla hospitalizována (90,8 %) a u 14,7 % nakažených byla splněna kritéria maligní malárie. Nezávislými prediktory závažného průběhu malárie byl absolutní počet lymfocytů a hodnota CRP. Antimalarickou chemoprolaxi, která chrání před závažným průběhem malárie, užívalo řádně pouze 5,8 % pacientů s tropickou malárií. Značný problém i z právního hlediska představuje nízká adherence k profylaxi u pacientů, kteří jsou do tropických oblastí vysíláni pracovním.

Osoby nakažené břišním tyfem a paratyfy pobývaly nejčastěji v jižní Asii (44,4 %). Nemocní udávali zejména dyspeptické obtíže (88,9 %) a mezi časté klinické nálezy patřila splenomegalie (38,9 %) a hepatomegalie (33,3 %). U většiny nakažených byly absolutní počty leukocytů a trombocytů v normě (82,4 % a 64,7 %), zatímco hodnota CRP byla zvýšená (82,4 %). Značný problém představovala snížená citlivost kmenů *Salmonella* Typhi a Paratyphi na fluorochinolony považované za léky první volby. Proti břišnímu tyfu bylo očkováno celkem 38,5 % cestovatelů (mimo migrantů), z toho u 4 osob očkovaných před méně jak 2 lety došlo k rozvoji paratyfu A a 1 osoba očkovaná s delším časovým odstupem onemocněla břišním tyfem.

Předkládaná dizertační práce hodnotí dosud nejucelenější soubor pacientů s tropickými horečnatými infekcemi importovanými do České republiky. Studie přispívá ke zlepšení diferenciální diagnostiky horečnatých stavů po návratu z tropů, stratifikaci průběhu onemocnění vyvolaných závažnými tropickými nákazami a zároveň hodnotí dostupné diagnostické a léčebné metody a preventivní opatření.

9. Summary

Presented thesis evaluated epidemiological and clinical characteristics of the most important febrile tropical infections imported to the Czech Republic, which include dengue and chikungunya fever, malaria and enteric fever.

This retrospective-prospective study included a total of 292 patients with fever after stay in the tropics who were treated at the Department of Infectious, Parasitic and Tropical Diseases of Hospital Na Bulovce in the years 2006-2014. Age median was 34 years (IQR 29-42) and males constituted 67.1% of the study group. The most common diagnosis was dengue fever (52.1%), followed by malaria (37.3%), enteric fever (6.2%) and chikungunya fever (4.4%).

Dengue fever was imported in 88.2% from Southeast or South Asia. The most frequent symptoms included fever (100.0%), headache (72.4%), rash (71.7%), muscle (67.6%) and joint pain (62.1%). Typical laboratory findings included leukocytopenia (26.5%), thrombocytopenia (22.4%), and low CRP (57.1%). Presented study confirmed that laboratory parameters differ in the acute and early convalescent phase of dengue fever. The detection of NS1 antigen (89.0%) was superior to RT-PCR (72.5%) in the diagnostics of acute infection in terms of sensitivity. A total of 36.2% patients required admission to hospital and the independent predictors for hospitalization were absolute lymphocyte and platelet counts, levels of hemoglobin, CRP and AST.

Chikungunya fever was imported from areas with current outbreaks: South and Southeast Asia (46.1%), Indian Ocean (30.8%), and Latin America (23.1%). Most frequent symptoms included fever, joint pain (both in 100.0%), rash (84.6%) and muscle pain (46.2%). Protracted arthralgia with swelling was reported in 69.2%. Laboratory parameters were within reference ranges in the majority of patients, except for leukocytopenia that was documented in 30.8%.

Malaria was most commonly caused by *Pl. falciparum* (58.7%) and *Pl. vivax* (30.3%). The majority of patients with malaria reported stay in Sub-Saharan Africa (63.3%) or Southeast Asia and Oceania (22.0%). The most frequent clinical findings were headache (62.7%), dyspepsia (45.1%), signs of dehydration (30.4%) and tachycardia (28.4%).

Laboratory findings included high CRP (71.4%), decreased platelet count (52.4%) and hyperbilirubinemia (12.4%). Most patients with malaria required admission to hospital (90.8%) and a total of 14.7% fulfilled the criteria of malignant malaria. Independent predictors of severe malaria were absolute lymphocyte count and CRP. Antimalarial chemoprophylaxis properly used only 5.8% patients with tropical malaria. Low adherence to antimalarial chemoprophylaxis in business travellers represents a significant issue.

Enteric fever was most commonly imported from South Asia (44.4%). Clinical signs and symptoms included dyspepsia (88.9%), splenomegaly (38.9%) and hepatomegaly (33.3%). The absolute leukocyte and platelet counts were within reference ranges in 82.4% and 64.7% patients, respectively. However, CRP levels were increased in 82.4%. Decreased susceptibility to fluoroquinolones of *Salmonella* Typhi and Paratyphi represented a significant problem. A total of 38.5% travellers reported preventive vaccination against typhoid fever: 4 patients were vaccinated in less than 2 years ago and developed paratyphoid fever and 1 patient was vaccinated more than 2 years ago and was diagnosed with typhoid fever.

Submitted thesis evaluates the most comprehensive study group of patients with febrile tropical infections imported to the Czech Republic. The study contributes to the improvement of differential diagnostics in patients with fever after stay in the tropics, stratification of clinical course of severe tropical infections and evaluates available diagnostic methods, treatment and preventive measures.

10. Seznam zkratek

Ae.	<i>Aedes</i>
ALI	Akutní poškození plic (Acute Lung Injury)
ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alaninaminotransferáza
AMP	Ampicilin
APTT	Aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ARDS	Syndrom akutní respirační tísně (Acute Respiratory Distress Syndrome)
AST	Aspartátaminotransferáza
CI	Konfidenční interval (Confidence Interval)
CIP	Ciprofloxacin
Cl	Chloridy
CRP	C-reaktivní protein
CTX	Cefotaxim
DEET	N,N-diethyl-meta-toluamid
ELISA	Enzymová imunoanalýza (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
EMA	Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
GGT	Gamaglutamyltransferáza
HRP	Protein bohatý na histidin (Histidin Rich Protein)
CHL	Chloramfenikol
INR	Mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio)
IQR	Interkvartilové rozpětí
JIP	Jednotka intenzivní péče
K	Draslík
KIPTN	Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
MODS	Syndrom multiorgánové dysfunkce (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)
Na	Sodík
NNB	Nemocnice Na Bulovce
NRL	Národní referenční laboratoř
NS1	Nestrukturální antigen 1

OR	Podíl rizik (Odds ratio)
Pl.	<i>Plasmodium</i>
PCR	Polymerázová řetězová reakce (Polymerase Chain Reaction)
R	Poměr (ratio)
RT-PCR	Polymerázová řetězová reakce v reálném čase (Real-Time Polymerase Chain Reaction)
S.	<i>Salmonella</i>
SE	Standardní chyba (Standard Error)
SXT	Sulfametoxazol
SZÚ	Státní zdravotní ústav
TF	Tepová frekvence
TK	Tlak krve
UNWTO	Světová organizace cestovního ruchu (United Nations World Travel Organisation)
VFR	Osoby, které navštěvují své známé a příbuzné (Visiting Friends and Relatives)

11. Použitá literatura

1. Alfandari S, Santre C, Chidiac C, Senneville E, Leroy O, Beuscart C, Gerard Y, Georges H, Beaucaire G, Mouton Y. Imported malaria: presentation and outcome of 111 cases. *Clin Microbiol Infect.* 1996;2(2): 86-90.
2. Ashley EA. Dengue fever. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2011;1:39-41.
3. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Velez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhauf P, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. Management of imported malaria in Europe [online]. *Malar J.* 2012;11:328 [cit. 5.11.2015]. Dostupné z: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-11-328>.
4. Bakker RC, Veenstra J, Dingemans-Dumas AM, Wetsteyn J, Kager P. A. Imported dengue in the Netherlands. *J Travel Med.* 1996;3(4):204-8.
5. Basnyat B, Maskey AP, Zimmerman MD, Murdoch DR. Enteric (typhoid) fever in travelers. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1467-72.
6. Beran J, Vaništa J. *Základy cestovního lékařství.* Praha: Galén; 2006. 288 s.
7. Berkley J, Mwarumba S, Bramham K, Lowe B, Marsh K. Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(3):283-6.
8. Beltrame A, Angheben A, Bisoffi Z, Monteiro G, Marocco S, Calleri G, Lipani F, Gobbi F, Canta F, Castelli F, Gulletta M, Bigoni S, Del Punta V, Iacovazzi T, Romi R, Nicoletti L, Ciufolini MG, Rorato G, Negri C, Viale P. Imported chikungunya infection, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(8):1264-6.
9. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet.* 2005;366(9487): 749-62.
10. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GR, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay S. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504-7.
11. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Ward BJ, McCarthy AE, Doyle PW, Ghesquiere W, Vincelette J, Kuhn S, Freedman DO, Kain KC. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med.* 2014;8(1):e20-32.
12. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, van den Enden E, Wouters R, van Esbroeck M, Vervoort T, Demey H, Colebunders R, van Gompel A, van den Ende J. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1642-8.
13. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Magarbane B, Mira JP, Petel E, Camus C, Schortgen F, Azoulay E, Cohen Y, Georges H, Meybeck A, Hyvernats H, Trouillet JL, Frenoy E, Nicolet L, Roy C, Durand R, Le Bras J, Wolff M, Severe imported malaria in adults (SIMA) study group. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults [online]. *PLoS One.* 2010;5(10) [cit. 5.11.2015]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0013236>.
14. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Seneviratne SL, Fernando DJ. Dengue fever in travellers: A challenge for European physicians. *Eur J Intern Med.* 2007;18(3):185-92.
15. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet.* 2012;379(9816):662-71.
16. Butler T. Treatment of typhoid fever in the 21st century: promises and shortcomings. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(7):959-63.
17. Caumes E, Ehya N, Nguyen J, Bricaire F. Typhoid and paratyphoid fever: a 10-year retrospective study of 41 cases in a Parisian hospital. *J Travel Med.* 2001;8(6):293-7.
18. CDC Health information for international travel. *The Yellow book.* New York: Oxford University Press; 2014.
19. Clark TW, Daneshvar C, Pareek M, Perera N, Stephenson I. Enteric fever in a UK regional infectious diseases unit: a 10 year retrospective review. *J Infect.* 2010;60(2):91-8.
20. Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. *Trop Med Int Health.* 2002;7(4):331-8.

21. Cooper EC, Ratnam I, Mohebbi M, Leder K. Laboratory features of common causes of fever in returned travelers. *J Travel Med.* 2014;21(4):235-9.
22. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(10):623-8.
23. Cullen KA, Mace KE, Arguin PM. Malaria surveillance-United States, 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2016;65(2):1-22.
24. D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, Genton B. Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. *J Travel Med.* 2003;10(Suppl 2):S25-52.
25. Delisle E, Rousseau C, Broche B, Leparac-Goffart I, L'Ambert G, Cochet A, Prat C, Foulongne V, Ferre JB, Catelinois O, Flusin O, Tchernonog E, Moussion IE, Wiegandt A, Septfons A, Mendy A, Moyano MB, Laporte L, Maurel J, Jourdain F, Reynes J, Paty MC, Golliot F. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014 [online]. *Euro Surveill.* 2015;20(17) [cit. 23.2.2016]. Dostupné z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21108>.
26. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, Bojang K, Olaosebikan R, Anunobi N, Maitland K, Kivaya E, Agbenyega T, Nguah SB, Evans J, Gesase S, Kahabuka C, Mtove G, Nadjm B, Deen J, Mwanga-Amumpaire J, Nansumba M, Karema C, Umulisa N, Uwimana A, Mokuolu OA, Adedoyin OT, Johnson WB, Tshefu AK, Onyamboko MA, Sakulthaew T, Ngum WP, Silamut K, Stepniewska K, Woodrow CJ, Bethell D, Wills B, Oneko M, Peto TE, von Seidlein L, Day NP, White NJ, Aquamat group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1647-57.
27. Dondorp AM, Lee SJ, Faiz MA, Mishra S, Price R, Tjitra E, Than M, Htut Y, Mohanty S, Yunus EB, Rahman R, Nosten F, Anstey NM, Day NP, White NJ. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):151-7.
28. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9487):717-25.
29. Epelboin L, Bouille C, Ouar-Epelboin S, Hanf M, Dussart P, Djossou F, Nacher M, Carme BL. Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana [online]. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(9):e2420 [cit. 10.12.2015]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002420>.
30. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report 2014 - emerging and vector-borne diseases [online]. Stockholm: ECDC; 2014 [cit. 29.12.2015]. Dostupné z: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/emerging-vector-borne-diseases_annual-epidemiological-report-2014.pdf.
31. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report 2014 - food- and waterborne diseases and zoonoses [online]. Stockholm: ECDC; 2014 [cit. 13.6.2016]. Dostupné z: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/food-waterborne-diseases-annual-epidemiological-report-2014.pdf>.
32. European Medicines Agency (EMA). First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA [online]. London; EMA: 2015 Jul 24 [cit. 12.3.2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
33. Fernando SD, Rodrigo C, Rajapakse S. Chemoprophylaxis in malaria: drugs, evidence of efficacy and costs. *Asian Pac J Trop Med.* 2011;4(4):330-6.
34. Field V, Gautret P, Schlagenhauf P, Burchard GD, Caumes E, Jensenius M, Castelli F, Gkrania-Klotsas E, Weld L, Lopez-Velez R, de Vries P, von Sonnenburg F, Loutan L, Parola P. Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008 [online]. *BMC Infect Dis.* 2010;10:330 [cit. 12.12.2015]. Dostupné z: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-330>.
35. Gibney KB, Fischer M, Prince HE, Kramer LD, St George K, Kosoy OL, Laven JJ, Staples JE. Chikungunya fever in the United States: a fifteen year review of cases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e121-6.
36. Grischott F, Puhan M, Hatz C, Schlagenhauf P. Non-vector-borne transmission of Zika virus: A systematic review [online]. *Travel Med Infect Dis.* 2016 [cit. 18.7.2016]. Dostupné z: <http://www.travelmedicinejournal.com/retrieve/pii/S1477893916300801>.

37. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens and Practice*. 3rd ed. New York: Elsevier; 2011. 1156 s.
38. Guzman CA, Borsutzky S, Griot-Wenk M, Metcalfe IC, Pearman J, Collioud A, Favre D, Dietrich G. Vaccines against typhoid fever. *Vaccine*. 2006;24(18):3804-11.
39. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007;370(9599):1644-52.
40. Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, Sotir MJ, CDC. Surveillance for travel-related disease - GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62:1-23.
41. Hassing RJ, Goessens WH, Mevius DJ, van Pelt W, Mouton JW, Verbon A, van Genderen PJ. Decreased ciprofloxacin susceptibility in *Salmonella* Typhi and Paratyphi infections in ill-returned travellers: the impact on clinical outcome and future treatment options. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(10):1295-301.
42. Hearn P, Johnston V. Assessment of returning travellers with fever. *Medicine*. 2014; 42(2):66-72.
43. Her Z, Kam YW, Lin RT, Ng LF. Chikungunya: a bending reality. *Microbes Infect*. 2009; 11(14-15):1165-76.
44. Herbinger KH, Alberer M, Berens-Riha N, Schunk M, Bretzel G, von Sonnenburg F, Nothdurft HD, Loscher T, Beissner M. Spectrum of Imported Infectious Diseases: A Comparative Prevalence Study of 16,817 German Travelers and 977 Immigrants from the Tropics and Subtropics. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(4):757-66.
45. Herman JS, Hill DR. Advising the traveller. *Medicine*. 2014;42(2):107-11.
46. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, DuPont HL, Bia FJ, Fischer PR, Ryan ET, IDSA. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43(12):1499-539.
47. Hladish TJ, Pearson CA, Chao DL, Rojas DP, Recchia GL, Gómez-Dantés H, Halloran ME, Pulliam JR, Longini IM. Projected impact of dengue vaccination in Yucatán, Mexico [online]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004661 [cit. 10.6.2016]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004661>.
48. Hloucal L. Bříšný tyf. Praha: Spolek československých lékařů v Praze; 1947. 249 s.
49. Hoffman SL, Vekemans J, Richie TL, Duffy PE. The March Toward Malaria Vaccines. *Am J Prev Med*. 2015;49(6 Suppl 4):S319-33.
50. Hoffner RJ, Slaven E, Perez J, Magana RN, Henderson SO. Emergency department presentations of typhoid fever. *J Emerg Med*. 2000;19(4):317-21.
51. Hochedez P, Canestri A, Guihot A, Brichtler S, Bricaire F, Caumes E. Management of travelers with fever and exanthema, notably dengue and chikungunya infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(5):710-3.
52. Huhtamo E, Hasu E, Uzcategui NY, Erra E, Nikkari S, Kantele A, Vapalahti O, Piiparinen H. Early diagnosis of dengue in travelers: Comparison of a novel real-time RT-PCR, NS1 antigen detection and serology. *J Clin Virol*. 2010;47:49-53.
53. Hume S, Schulz T, Vinton P, Korman T, Torresi J. Increasing rates and clinical consequences of nalidixic acid-resistant isolates causing enteric fever in returned travellers: an 18-year experience. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(8):963-70.
54. Humphries RM, Fang FC, Aarestrup FM, Hindler JA. In vitro susceptibility testing of fluoroquinolone activity against *Salmonella*: recent changes to CLSI standards. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1107-13.
55. Charrel RN, Leparac-Goffart I, Gallian P, de Lamballerie X. Globalization of Chikungunya: 10 years to invade the world. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(7):662-3.
56. Chevillon C, Briant L, Renaud F, Devaux C. The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. *Trends Microbiol*. 2008;16(2):80-8.
57. Itoda I, Masuda G, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Yamada K, Yabe S, Takasaki T, Kurane I, Totsuka K, Negishi M. Clinical features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(3):470-4.
58. Jelinek T. Artemisinin based combination therapy in travel medicine. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(1):23-8.
59. Jelinek T, Muhlberger N, Harms G, Corachan M, Grobusch MP, Knobloch J, Bronner U, Laferl H, Kapaun A, Bisoffi Z, Clerinx J, Puente S, Fry G, Schulze M, Hellgren U, Gjørup I, Chalupa P, Hatz C, Matteelli A,

- Schmid M, Nielsen LN, da Cunha S, Atouguia J, Myrvang B, Fleischer K. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis*. 2002;35(9):1047-52.
60. Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, Warrell D, Bailey R, Pasvol G, Klein J, Ustianowski A, Jones M, Beeching NJ, Brown M, Chapman AL, Sanderson F, Whitty CJ. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. *J Infect*. 2009;59(1): 1-18.
 61. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect repellents: historical perspectives and new developments. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):865-71.
 62. Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *Eur J Intern Med*. 2012;23(4):325-9.
 63. Kumarasamy V, Chua SK, Hassan Z, Wahab AH, Chem YK, Mohamad M, Chua KB. Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore Med J*. 2007;48(7):669-73.
 64. Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *Kansenshogaku Zasshi*. 2015;Suppl 13:34-8.
 65. Laferl H, Szell M, Bischof E, Wenisch C. Imported dengue fever in Austria 1990-2005. *Travel Med Infect Dis*. 2006;4(6):319-23.
 66. Lakshmi V, Neeraja M, Subbalaxmi MV, Parida MM, Dash PK, Santhosh SR, Rao PV., et al., Clinical features and molecular diagnosis of Chikungunya fever from South India. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9): 1436-42.
 67. LaRocque RC, Deshpande BR, Rao SR, Brunette GW, Sotir MJ, Jentes ES, Ryan ET, Global TravEpiNet Consortium. Pre-travel health care of immigrants returning home to visit friends and relatives. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(2):376-80.
 68. Leder K, Black J, O'Brien D, Greenwood Z, Kain KC, Schwartz E, Brown G, Torresi J. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1104-12.
 69. Leder K, Torresi J, Brownstein JS, Wilson ME, Keystone JS, Barnett E, Schwartz E, Schlagenhauf P, Wilder-Smith A, Castelli F, von Sonnenburg F, Freedman DO, Cheng AC, GeoSentinel Surveillance Network. Travel-associated illness trends and clusters, 2000-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(7):1049-73.
 70. Leder K. Travelers as a sentinel population: use of sentinel networks to inform pretravel and posttravel evaluation. *Curr Infect Dis Rep*. 2009;11(1):51-8.
 71. Luthi B, Schlagenhauf P. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: a literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(1):48-60.
 72. Marks M, Armstrong M, Walker D, Doherty T. Imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: analysis of the literature [online]. *Malar J*. 2014;13:79 [cit. 6.11.2015]. doi: 10.1186/1475-2875-13-79. Dostupné z: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-79>.
 73. Marks M, Gupta-Wright A, Doherty JF, Singer M, Walker D. Managing malaria in the intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):910-21.
 74. McGill PE. Viral infections: alpha-viral arthropathy. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995;9(1):145-50.
 75. Meltzer E, Sadik C, Schwartz E. Enteric fever in Israeli travelers: a nationwide study. *J Travel Med*. 2005;12(5):275-81.
 76. Mermin JH, Townes JM, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985-1994: changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):633-8.
 77. Millar SB, Cox-Singh J. Human infections with Plasmodium knowlesi-zoonotic malaria. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):640-648.
 78. Mirzaian E. Vaccine-preventable diseases in travelers. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014;6(1):58-73.
 79. Montero A. [Chikungunya fever - A new global threat]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(3):118-23.
 80. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(1):66-78.

81. Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability [online]. *PLoS Pathog.* 2013;9(7):e1003467 [cit. 12.2.2016]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003467>.
82. Murgue B. Severe dengue: questioning the paradigm. *Microbes Infect.* 2010;12(2):113-8.
83. Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol.* 2013;5:299-309.
84. Nilles EJ, Arguin PM. Imported malaria: an update. *Am J Emerg Med.* 2012;30(6):972-80.
85. Nohýnková E, Stejskal F. Malárie. *Int Med.* 2005;7(5):256-61.
86. Normile D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts [online]. *Science.* 2013;342(6157):415 [cit. 14.12.2015]. Dostupné z: <http://science.sciencemag.org/content/342/6157/415.long>.
87. Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother.* 2007;13(3):125-33.
88. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test - 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J.* 2000;76(892):80-4.
89. Paquet C, Quatresous I, Solet JL, Sissoko D, Renault P, Pierre V, Cordel H, Lassalle C, Thiria J, Zeller H, Schuffnecker I. Chikungunya outbreak in Reunion: epidemiology and surveillance, 2005 to early January 2006 [online]. *Euro Surveill.* 2006;11(2):E060202 3 [cit. 13.11.2015]. Dostupné z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2891>.
90. Patel TA, Armstrong M, Morris-Jones SD, Wright SG, Doherty TA. Imported enteric fever: case series from the hospital for tropical diseases, London, United Kingdom. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(6):1121-6.
91. Pavli A, Maltezou HC. Malaria and travellers visiting friends and relatives. *Travel Med Infect Dis.* 2010;8(3):161-8.
92. Pinsent A, Read JM, Griffin JT, Smith V, Gething PW, Ghani AC, Pasvol G, Hollingsworth TD. Risk factors for UK *Plasmodium falciparum* cases [online]. *Malar J.* 2014;13:298 [cit. 3.10.2015]. Dostupné z: <http://malarajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-298>.
93. Potasman I, Srugo I, Schwartz E. Dengue seroconversion among Israeli travelers to tropical countries. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(6):824-7.
94. Rayner JO, Dryga SA, Kamrud KI. Alphavirus vectors and vaccination. *Rev Med Virol.* 2002;12(5):279-96.
95. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 1998;352(9132):971-7.
96. Rocklov J, Lohr W, Hjertqvist M, Wilder-Smith A. Attack rates of dengue fever in Swedish travellers. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(6):412-7.
97. Rougeron V, Sam IC, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol.* 2015;64:144-52.
98. Shenoy B, Menon A, Biradar S. Diagnostic utility of dengue NS1 antigen. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;6(3):110-13.
99. Schlagenhauf P, Chen LH, Wilson ME, Freedman DO, Tchong D, Schwartz E, Pandey P, Weber R, Nadal D, Berger C, von Sonnenburg F, Keystone J, Leder K, GeoSentinel Surveillance Network. Sex and gender differences in travel-associated disease. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):826-32.
100. Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, Lopez-Velez R, Jensenius M, Cramer JP, Field VK, Odolini S, Gkrania-Klotsas E, Chappuis F, Malvy D, van Genderen PJ, Mockenhaupt F, Jaureguierry S, Smith C, Beeching NJ, Ursing J, Rapp C, Parola P, Grobusch MP, EuroTravNet. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):55-64.
101. Schlagenhauf P, Weld L, Gautret P, Parola P, Grobusch MP. Travel-associated infections in Europe - Authors' reply. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):879-80.
102. Schmidt-Chanasit J, Schmiedel S, Fleischer B, Burchard GD. Viruses acquired abroad. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(41):681-92.
103. Schmidt-Chanasit J, Tenner-Racz K, Poppert D, Emmerich P, Frank C, Dinges C, Penning R, Nerlich A, Racz P, Gunther S. Fatal dengue hemorrhagic fever imported into Germany. *Infection.* 2012;40(4):441-3.

104. Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, Keystone JS, Kain KC, Torresi J, Freedman DO, GeoSentinel Surveillance Network. Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997-2006. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(7):1081-8.
105. Smith AD, Bradley DJ, Smith V, Blaze M, Behrens RH, Chiodini PL, Whitty CJ. Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006 [online]. *BMJ.* 2008;337:a120 [cit. 13.6.2015]. Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a120.long>.
106. Státní zdravotní ústav. Infekce v ČR - EPIDAT. 2015 [online]. Praha: Státní zdravotní ústav; 2016 [cit. 13.4.2016]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>.
107. Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travelers - need for regular updates. *J Travel Med.* 2008;15(3):145-6.
108. Steffen R, deBernardis C, Banos A. Travel epidemiology - a global perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21(2):89-95.
109. Stejskal F, Trojánek M. Importované případy břišního tyfu: možnosti léčby a prevence. *Vakcinol.* 2012;6(3):118-24.
110. Stephenson I, Stephenson I, Roper J, Fraser M, Nicholson K, Wiselka M. Dengue fever in febrile returning travellers to a UK regional infectious diseases unit. *Travel Med Infect Dis.* 2003;1(2):89-93.
111. Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, Schwartz E. Epidemiology of travel-related hospitalization. *J Travel Med.* 2005;12(3):136-41.
112. Sudeep AB, Parashar D. Chikungunya: an overview. *J Biosci.* 2008;33(4):443-9.
113. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeiffer M, Drosten C, Dobler G, Burchard GD, Loscher T. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(1):e1-4.
114. Tavakolipoor P, Schmidt-Chanasit J, Burchard GD, Jordan S. et al., Clinical features and laboratory findings of dengue fever in German travellers: A single-centre, retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(1):39-44.
115. Teichmann D, Gobels K, Niedrig M, Grobusch MP. Dengue virus infection in travellers returning to Berlin, Germany: clinical, laboratory, and diagnostic aspects. *Acta Trop.* 2004;90(1):87-95.
116. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean [online]. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e2004 [cit. 12.6.2015]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002004>.
117. Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairede A, Gould EA, Roques P, de Lamballerie X. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* 2013;99(3):345-70.
118. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(5):274-84.
119. Trojánek M, Dědičová D, Žemličková H, Jakubů V, Malíková E, Reisingerová M, Gabrielová A, Papagiannitsis C.C, Hrabák J, Horová B., Urbášková P., Marešová V, Stejskal F. Enteric fever imported to the Czech Republic: Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility. *Folia microbiol.* 2015;60(3):217-24.
120. Trojánek M, Maixner J, Sojková N, Kyncl J, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. Dengue fever in Czech travellers: a 10-year retrospective study in a tertiary care centre. *Trav. Med. Inf. Dis.* 2016;14(1):32-8.
121. Trojánek M, Marešová V, Stejskal F. Vývoj vakcín proti viru dengue. *Vakcinol.* 2014;8(1):89-92.
122. Trojánek M, Roháčová H, Zelená H, Stejskal F. První případy infekce virem Zika byly prokázány v České republice. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha).* 2016;25(2):57-58.
123. Trojánek M, Tomíčková D, Roháčová H, Kosina P, Gebouský J, Dvořák J, Chmelík V, Batistová K, Husa P, Maixner J, Sojková N, Zelená H, Marešová V, Stejskal F. Případy horečky dengue u českých pracovníků zaměstnaných na Maledivách. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2013;62(3):100-5.
124. Unger HW, McCallum AD, Ukachukwu V, McGoldrick C, Perrow K, Latin G, Norrie G, Morris S, Smith CC, Jones ME. Imported malaria in Scotland - an overview of surveillance, reporting and trends. *Travel Med Infect Dis.* 2011;9(6):289-97.
125. Vainio K, Noraas S, Holmberg M, Fremstad H, Wahlstrom M, Anestad G, Dudman S. Fatal and mild primary dengue virus infections imported to Norway from Africa and south-east Asia, 2008-2010 [online].

- Euro Surveill. 2010;15(38) [cit. 12.12.2015]. Dostupné z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19666>.
126. Van Rijckevorsel GG, Sonder GJ, Geskus RB, Wetsteyn JC, Ligthelm RJ, Visser LG, Keuter M, van Genderen PJ, van den Hoek AGG. Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000-2007 [online]. *Malar J.* 2010;9:300 [cit. 5.10.2015]. Dostupné z: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-9-300>.
 127. Verschuereen J, Cnops L, van Esbroeck M. Twelve years of dengue surveillance in Belgian travellers and significant increases in the number of cases in 2010 and 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(9): 867-72.
 128. Vinner L, Domingo C, Ostby AC, Rosenberg K, Fomsgaard A. Cases of travel-acquired dengue fever in Denmark 2001-2009. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(2):171-6.
 129. Waddington CS, Darton TC, Pollard AJ. The challenge of enteric fever. *J Infect.* 2014;68 (Suppl 1):S38-50.
 130. Walker E, Genasi F, Boyne L, Redman C. Travel medicine - a European perspective. *Travel Med Infect Dis.* 2005;3(2):81-3.
 131. Walker NF, Nadjim B, Whitty CJM. *Malaria. Medicine.* 2014;42(2):100-6.
 132. Warne B, Weld LH, Cramer JP, Field VK, Grobusch MP, Caumes E, Jensenius M, Gautret P, Schlagenhauf P, Castelli F, Laloo DG, Ursing J, Chappuis F, von Sonnenburg F, Lopez-Velez R, Rapp C, Smith KC, Parola P, Gkrania-Klotsas E, EuroTravNet Network et al., Travel-related infection in European travelers, EuroTravNet 2011. *J Travel Med.* 2014. 21(4): p. 248-54.
 133. Weber R, Schlagenhauf P, Amsler L, Steffen R. Knowledge, attitudes and practices of business travelers regarding malaria risk and prevention. *J Travel Med.* 2003;10(4):219-24.
 134. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjorup I, Lopez-Velez R, Clerinx J, Peyerl-Hoffmann G, Sundoy A, Genton B, Kern P, Calleri G, de Gorgolas M, Muhlberger N, Jelinek T, European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis.* 2007;195(8):1089-96.
 135. Wichmann O, Stark K, Shu PY, Niedrig M, Frank C, Huang JH, Jelinek T. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers [online]. *BMC Infect Dis.* 2006;6:120 [cit. 6.11.2015]. Dostupné z: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-6-120>.
 136. Wilson ME, Freedman DO. Etiology of travel-related fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20(5):449-53.
 137. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, Schwartz E, GeoSentinel Surveillance Network. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1560-8.
 138. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp A. *Malaria. Lancet.* 2014;383(9918):723-35.
 139. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition. Geneva: WHO Press; 2009 [cit. 12.6.2015]. Dostupné z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19666>.
 140. World Health Organization. World malaria report 2015 [online]. Geneva: WHO Press; 2015 [cit. 23.4.2016]. Dostupné z: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1.
 141. World Travel Organization (UNWTO). UNWTO Annual Report 2015 [online]. Madrid: UNWTO; 2016 [cit. 15.4.2016]. Dostupné z: http://cf.cdn.unwto.org/sites/all/files/pdf/annual_report_2015_lr.pdf.
 142. Zeana C, Kelly P, Heredia W, Cifuentes A, Franchin G, Purswani M, Tieng A, Hagmann SH. Post-chikungunya rheumatic disorders in travelers after return from the Caribbean. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(1):21-5.
 143. Zhang H, Li W, Wang J, Peng H, Che X, Chen X, Zhou Y. NS1-based tests with diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014; 26:57-66.

12. Přílohy

12.1 Seznam publikací a odborných sdělení k tématu dizertace

12.1.1 Publikace s IF:

- 1) Trojánek M, Tomíčková D, Roháčová H, Kosina P, Gebouský J, Dvořák J, Chmelík V, Batistová K, Husa P, Maixner J, Sojková N, Zelená H, Marešová V, Stejskal F. **Případy horečky dengue u českých pracovníků zaměstnaných na Maledívách.** Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2013;62(3):100-5. **IF = 0,306**
- 2) Trojánek M, Dědičová D, Žemličková H, Jakubů V, Malíková E, Reisingerová M, Gabrielová A, Papagiannitsis CC, Hrabák J, Horová B., Urbášková P, Marešová V, Stejskal F. **Enteric fever imported to the Czech Republic: Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility.** Folia microbiol. 2015;60(3):217-224. **IF = 1,145**
- 3) Trojánek M, Maixner J, Sojková N, Kynčl J, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. **Dengue fever in Czech travellers: a 10-year retrospective study in a tertiary care centre.** Trav. Med. Inf. Dis. 2016;14(1):32-8. **IF = 1,538**

12.1.2 Publikace bez IF:

- 1) Stejskal F, Trojánek M. **Chikungunya a další arbovirózy vyvolané alfaviry.** In: Stejskal F. ed. Cestovní medicína. Odborný rádce lékaře s praktickými informacemi při cestách do zahraničí. 6. aktualizace. Praha: Dr. Josef Raabe; únor 2011.
- 2) Trojánek M, Stejskal F. **Japonská encefalitida a další významné arbovirové encefalitidy.** In: Stejskal F. ed. Cestovní medicína. Odborný rádce lékaře s praktickými informacemi při cestách do zahraničí. 7. aktualizace. Praha: Dr. Josef Raabe; květen 2011.
- 3) Trojánek M, Stejskal F. **Mor.** Kap. C 2.15, s. 1-16. In: Stejskal F. ed. Cestovní medicína. Odborný rádce lékaře s praktickými informacemi při cestách do zahraničí. 12. aktualizace. Praha: Dr. Josef Raabe; srpen 2012.
- 4) Stejskal F, Trojánek M. **Importované případy břišního tyfu: možnosti léčby a prevence.** Vakcinol. 2012;6(3):118-24.
- 5) Trojánek M, Marešová V, Stejskal F. **Horečka dengue.** Prakt. Lék. 2013;93(4):163-8.
- 6) Trojánek M, Maixner J, Sojková N, Roháčová H, Stejskal F. **Horečka dengue – epidemiologie, možnosti diagnostiky a nová WHO klasifikace.** Vakcinol. 2013;7(4):186-91.
- 7) Trojánek M, Marešová V, Stejskal F. **Vývoj vakcín proti viru dengue.** Vakcinol. 2014; 8(1):89-92.
- 8) Trojánek M, Marešová V, Stejskal F. **Importované zarděnky u cestovatele.** Vakcinol. 2014;8(4):183-7.
- 9) Trojánek M, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. **Virové hemoragické horečky.** Prakt. Lék. 2015;95(1): 4-11.
- 10) Trojánek M, Herrmannová K, Sojková N, Marešová V, Stejskal F. **Horečka dengue a chikungunya.** Vox paediatricae. 2015;15(1):23-25.
- 11) Trojánek M, Marešová V, Stejskal F. **Zdravotní rizika cestování s dětmi: Očkování, antimalarická profylaxe, cestovatelský průjem a jiná infekční onemocnění.** Pediatr. Praxi. 2015;16(5):320-6.
- 12) Trojánek M, Roháčová H, Zelená H, Stejskal F. **První případy infekce virem Zika byly prokázány v České republice.** Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2016;25(2):57-8.

12.1.3 Odborná sdělení na zahraničních kongresech

- 1) Stejskal F, Trojánek M, Mandáková Z, Sojková N, Roháčová H, Marešová V. **Infections caused by dengue virus diagnosed at Bulovka University Hospital in Prague.** International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Wien, Rakousko, 2009, prezentující autor¹
- 2) Stejskal F, Roháčová H, Mandáková Z, Trojánek M, Sojková N, Marešová V. **Dengue Fever: Situation in the Czech Republic and case report of an 18-year-old boy.** 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgie, 2009¹

- 3) Stejskal F, Mandřáková Z, Trojánek M, Sojková N. **Tropical arboviral infections at the University Hospital Bulovka in Prague during 2004-2009.** European Network for the Diagnostics of Imported Viral Diseases (ENIVD) Congress, Praha, Česká republika, 2009²
- 4) Stejskal F, Mandřáková Z, Trojánek M, Zelená H, Sojková N. **Tropical arboviral infections imported to the Czech Republic.** 6th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Verona, Itálie, 2009¹
- 5) Stejskal F, Trojánek M, Reisingerová M, Gabrielová A, Marešová V. **Enteric fever imported to the Czech Republic.** 3rd Northern European Conference on Travel Medicine, Hamburg, Německo, 2010¹
- 6) Stejskal F, Trojánek M, Tomíčková D, Zelená H, Sojková N, Maixner J, Marešová V. **Imported cases of chikungunya fever in the Czech Republic.** International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Wien, Rakousko, 2011, prezentující autor¹
- 7) Stejskal F, Trojánek M, Sojková N, Tomíčková D, Maixner J, Marešová V. **Dengue fever imported to the Czech Republic: characterization of cases and evaluation of diagnostic methods.** 7th European Congress on Tropical Medicine & International Health, Barcelona, Španělsko, 2011¹
- 8) Stejskal F, Šimonek J, Oliverius M, Kolbeková P, Trojánek M, Kolařík J, Marešová V, Kolářová L. **Case report of liver and pulmonary cystic hydatidosis in a Czech traveller and a review of echinococcal infections in the Czech Republic.** 4th Northern European Conference on Travel Medicine, Dublin, Irsko, 2012¹
- 9) Stejskal F, Trojánek M, Sojková N, Maixner J, Marešová V, Walterová L. **Dengue and chikungunya infections imported to the Czech Republic: evaluation of direct diagnostic methods.** XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria and XLVIII Congress of the Brazilian Society for Tropical Medicine, Rio de Janeiro, Brazílie, 2012¹
- 10) Stejskal F, Trojánek M, Tomíčková D, Roháčová H, Kosina P, Dvořák J, Sojková N, Maixner J, Zelená H, Marešová V. **Dengue fever following occupational exposure in the Maldives.** The Northern Face, Bernhard Nocht Institut, Hamburg, Německo, 2013, prezentující autor²
- 11) Trojánek M, Tomíčková D, Roháčová H, Kosina P, Dvořák J, Sojková N, Maixner J, Zelená H, Marešová V, Stejskal F. **Dengue fever acquired during occupational stay in the Maldives.** 8th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Copenhagen, Dánsko, 2013, prezentující autor¹
- 12) Trojánek M, Maixner J, Sojková N, Tomíčková D, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. **Detection of IgM antibodies, NS1 antigen and viral RNA in the diagnosis of acute dengue fever.** 24th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Španělsko, 2014, prezentující autor¹
- 13) Trojánek M., Nohýnková E., Tomíčková D, Kabelková M, Mandřáková Z, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. **Imported malaria treated in a tertiary care centre in Prague.** 5th Northern European Conference on Travel Medicine, Bergen, Norsko, 2014, prezentující autor¹
- 14) Trojánek M, Tomíčková D, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. **Evaluation of health problems and preventive measures in returned travellers.** 5th Northern European Conference on Travel Medicine, Bergen, Norsko, 2014, prezentující autor¹
- 15) Stejskal F, Trojánek M, Maixner J, Sojková N, Roháčová H, Marešová V. **Imported arboviral infections: epidemiology, diagnostics and clinical presentation.** 17th Annual Meeting of ESCV, Prague, Česká republika, 2014¹
- 16) Stejskal F, Trojánek M, Oliverius M, Kolbeková P, Kolářová L. **Cystic and alveolar echinococcosis in the Czech Republic: Diagnostics and follow-up.** Innovation for the Management of Echinococcosis, Besancon, Francie, 2014¹
- 17) Stejskal F, Trojánek M., Kolářová L. **Imported systemic helminthic infections in a tertiary care centre in the Czech Republic.** 14th Conference of the International Society of Travel Medicine, Quebec, Canada, 2015¹
- 18) Stejskal F, Trojánek M, Nohýnková E. **Imported giardiasis in Czech travelers resistant to treatment with metronidazole.** 9th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Basel, Švýcarsko, 2015¹

12.1.4 Odborná sdělení na tuzemských kongresech

- 1) Stejskal F, Trojánek M, Tomíčková D, Reisingerová M, Gabrielová A, Marešová V. **Importované případy břišního tyfu a paratyfů ve FN Na Bulovce**. XX. Tomáškovy dny, Brno, 2011, prezentující autor²
- 2) Mandáková Z, Stejskal F, Trojánek M, Marešová V, Roháčová H, Sojková N. **Horečka dengue – případy diagnostikované na Infekční klinice FN Na Bulovce v letech 2004–2008**. XIII. Slovensko-český kongres o infekčních chorobách, Bratislava, 2009²
- 3) Stejskal F, Trojánek M, Kolářová L. **Eosinofilie u importovaných nemocí**, odborný seminář na téma "Paraziti - alergie, imunomodulace", Lékařský dům Praha, 2010²
- 4) Stejskal F, Trojánek M, Tomíčková D, Sojková N, Zelená H, Roháčová H, Marešová V. **Postižení jater u importovaných arbovirových infekcí**, XIV. Česko-slovenský kongres o infekčních nemocech, Pec pod Sněžkou, 2010²
- 5) Trojánek M, Roháčová H, Zelená H, Sojková N, Stejskal F. **Importované případy horečky Zika v České republice**. XX. česko-slovenský kongres o infekčních nemocech, 2016, Karlovy Vary²

12.2 Seznam publikací a odborných sdělení nesouvisejících s tématem dizertace

12.2.1 Publikace s IF:

- 1) Blechová Z, Trojánek M, Kynčl J, Částková J, John J, Malý M, Herrmannová K, Marešová V. **Clinical and laboratory features of viral hepatitis A in children**. Wien Klin Wochenschr. 2013;125(3-4):83-90. **IF = 0,86**
- 2) Vančíková Z, Trojánek M, Žemličková H, Blechová Z, Motlová J, Matějková J, Nyč O, John J., Malý M, Marešová V. **Pneumococcal urinary antigen positivity in healthy colonized children: is it age dependent?** Wien Klin Wochenschr. 2013;125(17-18): 495-500. **IF = 0,86**
- 3) Vančíková Z, Freiburger T, Vach W, Trojánek M, Janda A. **X-linked agammaglobulinemia in community-acquired pneumonia cases revealed by immunoglobulin level screening at hospital admission**. Klin Padiatr. 2013;225(6):339-42. **IF = 1,77**
- 4) Herrmannová K, Trojánek M, Havlíčková M, Jiřincová H, Nagy A, Blechová Z, Marešová V, Kynčl J, Džupová O. **Klinické a epidemiologické charakteristiky pacientů hospitalizovaných pro těžký průběh chřipky v sezoně 2012-2013**. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2014;63(1):4-9. **IF = 0,306**
- 5) Nagy A, Jiřincová H, Havlíčková M, Džupová O, Herrmannová K, Trojánek M, Kynčl J, Blechová Z, Marešová V. **Fylogenetická a molekulární analýza virů chřipky A/H1N1PDM izolovaných v epidemické sezóně 2012/2013 od pacientů hospitalizovaných s příznaky ILI**. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2014;63(2):83-7. **IF = 0,306**

12.2.2 Publikace bez IF:

- 1) Nagy A, Jiřincová H, Havlíčková M, Džupová O, Herrmannová K, Trojánek M, Marešová V, Nováková L, Kynčl J. **Fylogenetická analýza a genotypizace virů chřipky A/H3N2 izolovaných od pacientů hospitalizovaných s příznaky ILI v Nemocnici Na Bulovce v sezóně 2011/2012**. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2013;62(1):4-8.
- 2) Trojánek M. **10valentní konjugovaná pneumokoková vakcína (Synflorix)**. Vakcinol. 2015;9(2):86-91.

12.2.3 Odborná sdělení na zahraničních kongresech

- 1) Trojánek M. **Enterococci isolated from the human urogenital tract**. Expo Science Europe, Tarragona, Španělsko, 2006¹
- 2) Trojánek M. **Enterococci isolated from the human urogenital tract**. 19th European Union Contest for Young Scientists. Valencia, Španělsko, 2007¹
- 3) Vančíková Z, Marešová V, Blechová Z, Pohl J, Trojánek M. **Mycoplasma pneumoniae infection in children**. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Rakousko, 2008¹

- 4) Blechová Z, Trojánek M, Němeček V, Podojilová M, Marešová V. **The outbreak of viral hepatitis A in the Czech Republic in 2008: the need for active control of contacts.** 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgie, 2009¹
- 5) Marešová V, Blechová Z, Vančíková Z, Trojánek M, Fajt M, Pizingerová K, Motlová J, Bergerová T, Gabrielová A, Matějková J, Bártová M, Žemličková H. **Invasive pneumococcal diseases in children in the Czech Republic: Clinical syndromes, serotypes, antibiotic susceptibility and presence of underlying conditions.** 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgie, 2009¹
- 6) Marešová V, Blechová Z, Vančíková Z, Bergerová T, Houšťková H, Pohl J, Pizingerová K, Smrčka V, Boršková K, Gabrielová A, Matějková J, Trojánek M, Žemličková H, Motlová J. **Bacteremic pneumococcal pneumonia in children: clinical features, therapy and prevention.** World Society for Paediatric Infectious Diseases Meeting, Bueno Aires, Argentina, 2009¹
- 7) Blechová Z, Džupová O, Trojánek M, Bergerová T, Gabrielová A, Žemličková H, Motlová J, Krákorová G, Marešová V. **Serotype-specific analysis of bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults.** 20th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Wien, Rakousko, 2010, prezentující autor¹
- 8) Žemličková H, Jakubů V, Fridrichová M, Trojánek M, Musílek M, Motlová J. **The presence of pilated strains among penicillin-non susceptible pneumococci (PNSP) of serotypes 9V and 19A recovered in the Czech Republic.** 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Tel Aviv, Israel, 2010¹
- 9) Blechová Z, Vančíková Z, Trojánek M, Houšťková H, Pohl J, Pelikán L, Žemličková H, Marešová V. **Community-acquired pneumonia in children: treatment strategies and outcomes.** 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Tel Aviv, Israel, 2010¹
- 10) Žemličková H, Jakubů V, Fridrichová M, Trojánek M, Musílek M, Motlová J. **The presence of pilus and clade types among invasive pneumococci recovered in the Czech Republic.** 20th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Wien, Rakousko, 2010¹
- 11) Vančíková Z, Janda A, Mejstříková E, Trojánek M, Freiberger T, Pelikán L, Žemličková H, Blechová Z, Marešová V. **Is routine immunological screening beneficial in children with community-acquired pneumonia?** 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, Francie, 2010¹
- 12) Žemličková H, Jakubů V, Fridrichová M, Trojánek M, Urbášková P, Musílek M, Motlová J. **Clonality of Penicillin Non-Susceptible Pneumococci of Serotypes 19A and 19F Isolated in the Czech Republic.** ICAAC, Boston, USA, 2010²
- 13) Žemličková H, Jakubů V, Fridrichová M, Trojánek M, Urbášková P, Musílek M, Motlová J. **Clonality of penicillin non-susceptible invasive strains of Streptococcus pneumoniae isolated in the Czech Republic.** 9th International Meeting on Microbial Epidemiological Markers (IMMEM 2010), Wernigerode, Německo, 2010¹
- 14) Trojánek M, Vančíková Z, Fridrichová M, Žemličková H, Motlová J, Blechová Z, Matějková J, Kočnarová N, Marešová V. **Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy Czech children: implications for clinical practice.** 21st European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, Itálie, 2011, prezentující autor¹
- 15) Vančíková Z, Trojánek M, Blechová Z, Souček O, Pohunek P, Nyč O, Havlíčková M, Marešová V. **Severe adenoviral infection in immunocompetent children.** 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Haag, Nizozemí, 2011¹
- 16) Herrmannová K, Jiřincová H, Trojánek M, Blechová Z, Havlíčková M, Sýkorová B, Marešová V. **Clinical features of influenza 2009-2011 at the Department of Infectious Diseases in Prague.** 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Thessaloniki, Řecko, 2012¹
- 17) Herrmannová K, Trojánek M, Džupová O, Blechová Z, Tomíčková D, Havlíčková M, Jiřincová H, Kynčl J, Marešová V. **Clinical features of infections caused by influenza virus in 2009-2012.** International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Wien, Rakousko, 2013, prezentující autor¹
- 18) Džupová O, Nagy A, Jiřincová H, Havlíčková M, Herrmannová K, Trojánek M, Marešová V, Kynčl J. **Genetic analysis of A/H3N2 virus strains isolated from patients with ILI symptoms admitted**

to the Na Bulovce Hospital in the season 2011/2012. 23rd European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, Německo, 2013¹

- 19) Herrmannová K, Trojánek M, Blechová Z, Maixner J, Limberková R, Sojková N, Havlíčková M, Kynčl J, Marešová V. **Does the increase in incidence of mumps in vaccinated population represent a serious health issue?** 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Milan, Itálie, 2013¹
- 20) Jiřincová H, Nagy A, Havlíčková M, Džupová O, Kynčl J, Herrmannová K, Trojánek M, Marešová V, Nováková L. **Characterization of the severe influenza infection cases in the Czech Republic during the epidemic season 2012/2013.** VIIIth Options for the Control of Influenza, Cape Town, Jihoafrická republika, 2013¹
- 21) Trojánek M, Herrmannová K, Džupová O, Blechová Z, Arientová S, Gabrielová A, Kozáková J, Motlová J, Žemličková H, Marešová V. **Risk factors for adverse outcome in adult patients with invasive pneumococcal disease.** 24th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Španělsko, 2014, prezentující autor¹
- 22) Trojánek M, Herrmannová K, Džupová O, Blechová Z, Arientová S, Gabrielová A, Horová B, Marešová V. **Clinical and laboratory features of pneumonia in adults with positive pneumococcal urinary antigen test.** 24th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Španělsko, 2014, prezentující autor¹
- 23) Džupová O, Herrmannová K, Trojánek M, Blechová Z, Havlíčková M, Jiřincová H, Nagy A. **Pandemic and epidemic influenza: many similarities and few differences.** 24th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Španělsko, 2014¹

12.2.4 Odborná sdělení na tuzemských kongresech

- 1) Trojánek M, Mazurová J. **Enterokoky izolované z urogenitálního traktu lidí.** XV. Tomáškovy dny, Brno, 2006¹
- 2) Džupová O, Blechová Z, Gabrielová A, Motlová J, Trojánek M, Marešová V, Beneš J. **Invazivní pneumokoková onemocnění u dospělých pacientů hospitalizovaných ve FN Na Bulovce v letech 2000-2007.** IV. hradecké vakcinologické dny, Hradec Králové, 2008, prezentující autor¹
- 3) Trojánek M, Marešová V, Blechová Z, Beneš Č. **Virová hepatitida A u dětí hospitalizovaných ve FN Na Bulovce: ohlédnutí za rokem 2008.** Studentská vědecká konference UK 2. LF, Praha, 2009¹
- 4) Vančíková Z, Trojánek M, Marešová V, Blechová Z, Běbrová E, Nyč O, Durilová M, Fencel F, Mitrová K, Strnadová K, Štěpánovská P, Lesná P, Pleskačová J, Šmelhausová M, Rosík T, Obermannová B, Hradský O, Stará V, Skalická V, Pelikán L, Svobodová T, Pohunek P, Židová D, Djakow J, Urbanová K. **Pneumonie - výsledky sledování souboru dětí hospitalizovaných pro komunitní pneumonii.** 8. celostátní konference dětské pneumologie, Praha, 2009²
- 5) Blechová Z, Džupová O, Trojánek M, Gabrielová A, Motlová J, Žemličková H, Marešová V. **Pneumokokové pneumonie u pacientů hospitalizovaných ve FN Na Bulovce v letech 2000-2008.** XVIII. Tomáškovy dny, Brno, 2009, prezentující autor²
- 6) Mandáková Z, Roháčová H, Marešová V, Aster V, Havlíčková I, Trojánek M, Kořínková M, Veselý D, Holub M, Němeček V. **Epidemie virové hepatitidy A v Praze v roce 2008/2009.** XIII. Slovensko-český kongres o infekčních chorobách, Bratislava, 2009²
- 7) Blechová Z, Trojánek M, Mandáková Z, Podojilová M, Marešová V. **Virová hepatitida A u dětí.** V. hradecké vakcinologické dny, Hradec Králové, 2009¹
- 8) Vančíková Z, Trojánek M, Marešová V. **Komplikované pneumonie u dětí, rizikové faktory, léčba, prevence,** 17. severočeská imunologická konference, Ústí nad Labem, 2009²
- 9) Marešová V, Blechová Z, Džupová O, Trojánek M, Gabrielová A, Motlová J, Žemličková H. **Lze léčit komunitní pneumonie peniciliny?** Kongres klinické mikrobiologie a infekčních nemocí, Olomouc, 2009²
- 10) Blechová Z, Džupová O, Trojánek M, Gabrielová A, Sýkorová B, Motlová J, Žemličková H, Marešová V. **Pneumokokové pneumonie: rizikové faktory, klinický průběh onemocnění, terapeutické a preventivní možnosti.** XVI. kongres České internistické společnosti ČLS JEP, Praha, 2009, prezentující autor¹
- 11) Marešová V, Blechová Z, Trojánek M, Roháčová H, Havlíčková M. **Změny klinických projevů chřipky v průběhu pandemie.** 18. ročník mezioborového semináře „Třeboň 2010“, 2010²

- 12) Marešová V, Blechová Z, Džupová O, Trojánek M, Gabrielová A, Bergerová T, Motlová J, Žemličková H. **Lze doporučit použití pneumokokové vakcíny u seniorů?** XIV. Česko-slovenský kongres o infekčních nemocech, Pec pod Sněžkou, 2010²
- 13) Trojánek M, Blechová Z, Džupová O, Havlíčková M, Žemličková H, Marešová V. **Pneumonie vyvolané virem pandemické chřipky A (H1N1) 2009.** XIX. Tomáškovy dny, Brno 2010²
- 14) Trojánek M, Marešová V. **Využití skórovacího systému PORT/PSI u pneumokokových pneumonií s pozitivní hemokulturou.** Pneumonie, Lékařský dům, Praha, 2011²
- 15) Vančíková Z, Trojánek M, Janda A, Mejstříková E, Freiburger E, Pelikán L, Blechová Z, Marešová V, Pohunek P. **Imunita u dětí hospitalizovaných pro komunitní pneumonii, 10. celostátní konference dětské pneumologie.** Praha, 2011²
- 16) Marešová V, Blechová Z, Trojánek M, Němeček V. **Virová hepatitida A u vnímavé populace dětí.** XV. Slovensko – český kongres o infekčních chorobách, Martin, 2011²
- 17) Marešová V, Trojánek M, Blechová Z, Bergerová T, Krákorová G, Džupová O, Gabrielová A, Motlová J, Žemličková H. **Bakteriemické pneumokokové pneumonie u dospělých pacientů hospitalizovaných ve FN Na Bulovce a FN Plzeň.** XVII. Kongres České a Slovenské pneumologické a ftyzeologické společnosti, Plzeň, 2011²
- 18) Blechová Z, Trojánek M, Vančíková Z, Žemličková H, Bergerová T, Pizingerová K, Smrčka V, Boršková K, Matějková J, Pohunek P, Peychl I, Dlask K, Fajt M, Gabrielová A, Motlová J, Marešová V. **Invazivní pneumokoková onemocnění u dětí.** VII. hradecké vakcinologické dny, Hradec Králové, 2011²
- 19) Vančíková Z, Trojánek M, Žemličková H, Motlová J, Blechová Z, Matějková J, Nyč O, Marešová V. **Detekce pneumokokového antigenu v moči u zdravých dětí kolonizovaných *S. pneumoniae*.** Kongres klinické mikrobiologie a infekčních nemocí, Plzeň, 2011, prezentující autor²
- 20) Tomíčková D, Džupová O, Herrmannová K, Trojánek M, Havlíčková M. **Rozdíly epidemiologických a klinických charakteristik pacientů hospitalizovaných pro chřipku v pandemii 200/2010 a v sezóně 2011/2012.** VIII. hradecké vakcinologické dny, Hradec Králové, 2012²
- 21) Vančíková Z, Trojánek M, Urbášková P, Žemličková H, Lebedová V, Marešová V, Houšťková H. **Bakteriemická pneumonie vyvolaná netypovatelným kmenem *Haemophilus influenzae*.** X. český pediatrický kongres, Liberec, 2012¹
- 22) Džupová O, Trojánek M, Herrmannová K, Blechová Z, Havlíčková M. **Pandemická chřipka 2009/2010 a epidemická chřipka 2012/2013: podobnost a rozdíly.** IV. Kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie, Olomouc, 2013²
- 23) Herrmannová K, Trojánek M, Blechová Z, Havlíčková M, Jiřincová H, Marešová V, Džupová O. **Epidemická versus pandemická chřipka – jen málo rozdílů.** Vědecká konference 2. LF UK, Praha, 2014¹
- 24) Trojánek M. **Očkování proti pneumokokovým nákazám v dětském a dospělém věku.** XI. hradecké vakcinologické dny, 2015, Hradec Králové²

¹poster, ²přednáška

12.3 Publikace s IF k tématu dizertační práce

12.3.1 Článek: Travel Medicine and Infectious Diseases

Trojánek M, Maixner J, Sojková N, Kynčl J, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. **Dengue fever in Czech travellers: a 10-year retrospective study in a tertiary care centre.** Trav. Med. Inf. Dis. 2016;14(1):32-8.

12.3.2 Článek: Folia microbiologica

Trojánek M, Dědičová D, Žemličková H, Jakubů V, Malíková E, Reisingerová M, Gabrielová A, Papagiannitsis CC, Hrabák J, Horová B, Urbášková P, Marešová V, Stejskal F. **Enteric fever imported to the Czech Republic: Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility.** Folia microbiol. 2015;60(3):217-24.

12.3.3 Článek: Epidemiologie, mikrobiologie a imunologie

Trojánek M, Tomíčková D, Roháčová H, Kosina P, Gebouský J, Dvořák J, Chmelík V, Batistová K, Husa P, Maixner J, Sojková N, Zelená H, Marešová V, Stejskal F. **Případy horečky dengue u českých pracovníků zaměstnaných na Maledivách.** Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2013;62(3):100-105.