

Imunitní odpověď na bakteriální infekci, imunopatologie sepse

Jiří Litzman

Faktory ovlivňující tíž klinických příznaků infekce

- **Faktory mikroorganismu**
 - Dávka
 - Virulence
 - Cesta vstupu
- **Faktory pacienta**
 - Integrita nespecifických bariér
 - Kompetence specifického imunitního systému
 - Genetické vlivy
 - Primární nebo sekundární reakce
 - Současná jiná infekce

Mechanismy obrany proti bakteriálním infekcím

- **Nespecifická imunita – důležitá je zejména reakce na PAMPs**
 - **mechanické bariéry**
 - **fagocytující buňky**
 - **komplementový systém, klasická, alternativní, lektinová cesta**
 - **lysozym**
 - **defensiny**

Mechanismy obrany proti bakteriálním infekcím

- **Specifická imunita**
 - **Protilátky –**
 - Oponizace,
 - Aktivace komplementového systému,
 - Neutralizace toxinů (např. antifagocytárních),
 - Blokáda receptorů,
 - aglutinace bakterií (respirační trakt)
 - **T-lymfocyty**
 - Th1 lymfocyty - zejména obrana proti nitrobuněčným bakteriím
 - Th2 lymfocyty - stimulace tvorby protilátek
 - Th17 lymfocyty – prozánětlivý efekt

Mechanismy ochrany bakterií proti imunitnímu systému

- Antifagocytární mechanismy: produkce toxinů, antifagocytární pouzdra
- Inhibice komplementového systému: M-protein *Str. pyogenes*, *E. coli*, *N. meningitidis*
- Antigenní varianty - *Borrelia recurrentis*
- Proteázy hydrolyzující IgA - *Neisserie*, *Haemophilus spp.*
- Sekvestrace v avaskulárních prostorech- *Salmonella typhi* ve žlučníku
- Intracelulární parazitismus
- L-formy bakterií

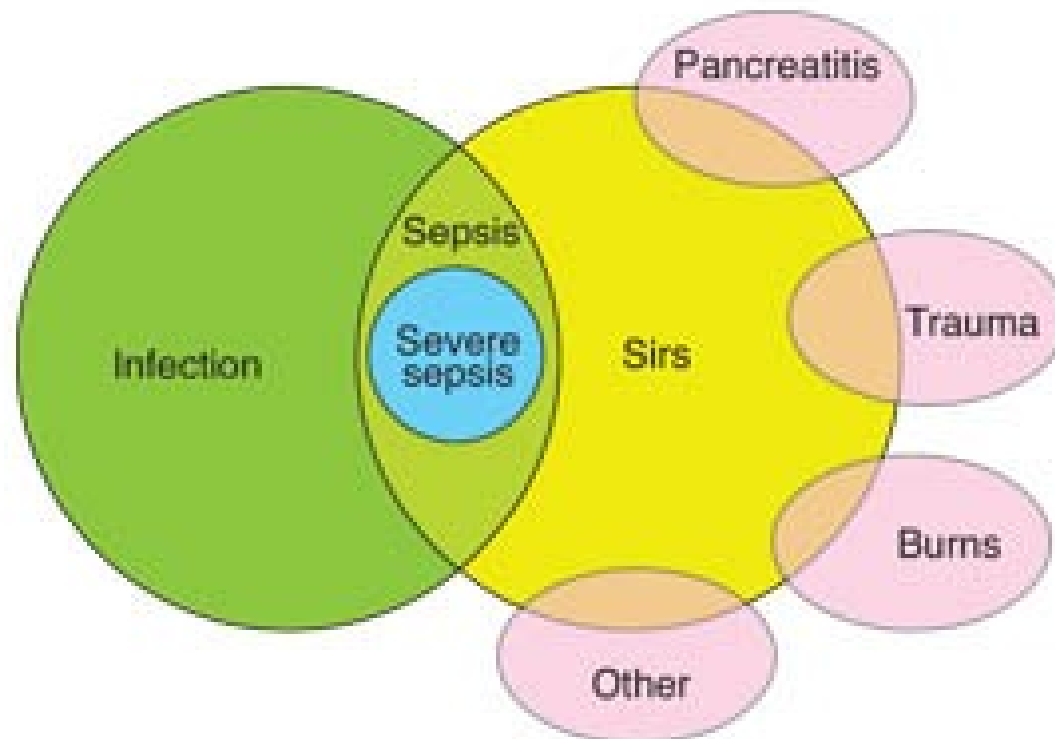
Poškození organismu způsobené imunitní reakcí proti baktériím

- **Indukce autoimunity**
 - Zkřížená reaktivita bakteriálních a tělových antigenů - revmatická horečka
 - II. typ přecitlivělosti - autoimunitní hemolytická anémie při mykoplasmové infekci
 - HSP - indukce RA mykobaktériemi?
 - Superantigeny (Streptokoky, Stafylokoky)
- **Imunokomplexové postižení**
- **IV. typ přecitlivělosti - kavítace při TBC**

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

- Systémová zánětlivá odpověď na široké spektrum těžkých klinických postižení.
- Charakterizována nejméně 2 podmínkami:
 - Teplota $>38^{\circ}\text{C}$ nebo $<36^{\circ}\text{C}$
 - Tepová frekvence $>90/\text{min}$
 - Respirační frekvence $>20/\text{min}$ nebo $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$
 - Počet leukocytů $>12\,000/\text{mm}^3$, $<4\,000/\text{mm}^3$ nebo $>10\%$ nezralých forem



Sepse: Systémová zánětlivá odpověď (SIRS) s prokázanou infekční etiologií.

Těžká sepse: Seps e sdružená s orgánovou dysfunkcí, hypoperfuzí nebo hypotenzí.

Septický šok: Sepsí navozená hypotenze přes adekvátní infúzní léčbu s přítomností abnormalit v perfuzi orgánů.

Sepsis 3

The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (2016)

- Sepse – život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulací odpovědi hostitele na infekci.
- (Byla vynechána „těžká sepse“)

Porucha homeostázy při sepsi

- Těžká zánětlivá odpověď
- Sekundární imunosuprese

Orgánová postižení při těžké sepsi

- Kardiiovaskulární systém: hypotenze, metabolická acidóza, vzestup laktátu, oligurie
- Respirační: pokles PaO₂, vzestup PaCO₂
- Hematologické: pokles trombocytů, DIC, leukocytóza, leukopenie
- Neurologické: rozvoj kómatu
- Renální: vzestup kreatininu
- Hepatální: vzestup bilirubinu, ALT

Endotoxin G- bakterií (LPS)

- Skládá se z lipidu A (zodpovědný za biologickou aktivitu), korové části a postranních polysacharidových řetězců.
- Prostřednictvím LPS-vázacího proteinu (LBP) se váže na CD14 a TLR-4 na monocytech a makrofázích a aktivuje je.
- Obdobným mechanismem aktivuje makrofágy i peptidoglykan a kyselina teichoová G+ bakterií.

Zánětlivá odpověď při sepsi

- Tvorba prozánětlivých cytokinů jako odpověď na stimulaci PAMPs (Patogen Associated Molecular Pattern) a DAMP (Damage Associated Molecular Pattern – alarminy).
- Aktivace komplementového systému tvorba C3a, C4a.
- Aktivace koagulačního systému, destiček.
- Aktivace endoteliálních buněk vede k endoteliální dysfunkci se zvýšenou permeabilitou.
- NET (Neutrophil extracellular traps) óza granulocytů.

Hlavní mediátory uplatňující se v patofyziologii sepse

- Prozánětlivé: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, PAF, IL-4, produkty aktivace komplementového systému
- Protizánětlivé: IL-1RA, IL-10
- Hlavní účinek mimo imunitní systém: NO (hypotenze, myokardiální deprese)

Tumory nekrotizující faktor $-\alpha$ (TNF- α) v patofyziologii sepse

- Produkován především buňkami monocyto-makrofágové řady po stimulaci endotoxinem, GM-CSF, IFN- γ
- Způsobuje pokles TK, leukopenii s následující leukocytózou
- Indukuje tvorbu IL-1, IL-6, IL-8, následně se tvoří NO (hypotenze, plicní hypertenze), proteinů akutní fáze.
- Ale:
 - Úplná blokáda tvorby TNF- α vede k vysoké mortalitě zvířat při experimentální infekci.
 - U části lidí léčených anti-TNF- α MP pro revmatoidní artritidu došlo ke klinické manifestaci tuberkulózy.

Interleukin-1 v patofyziologii sepse

- Produkován buňkami monocyto-makrofágové řady.
- Induktorem tvorby je endotoxin, TNF- α .
- IL-1 KO myši jsou rezistentní k účinku endotoxinu.
- Indukuje tvorby cytokinů zánětlivé odpovědi.

IL-6 v patofyziologii sepse

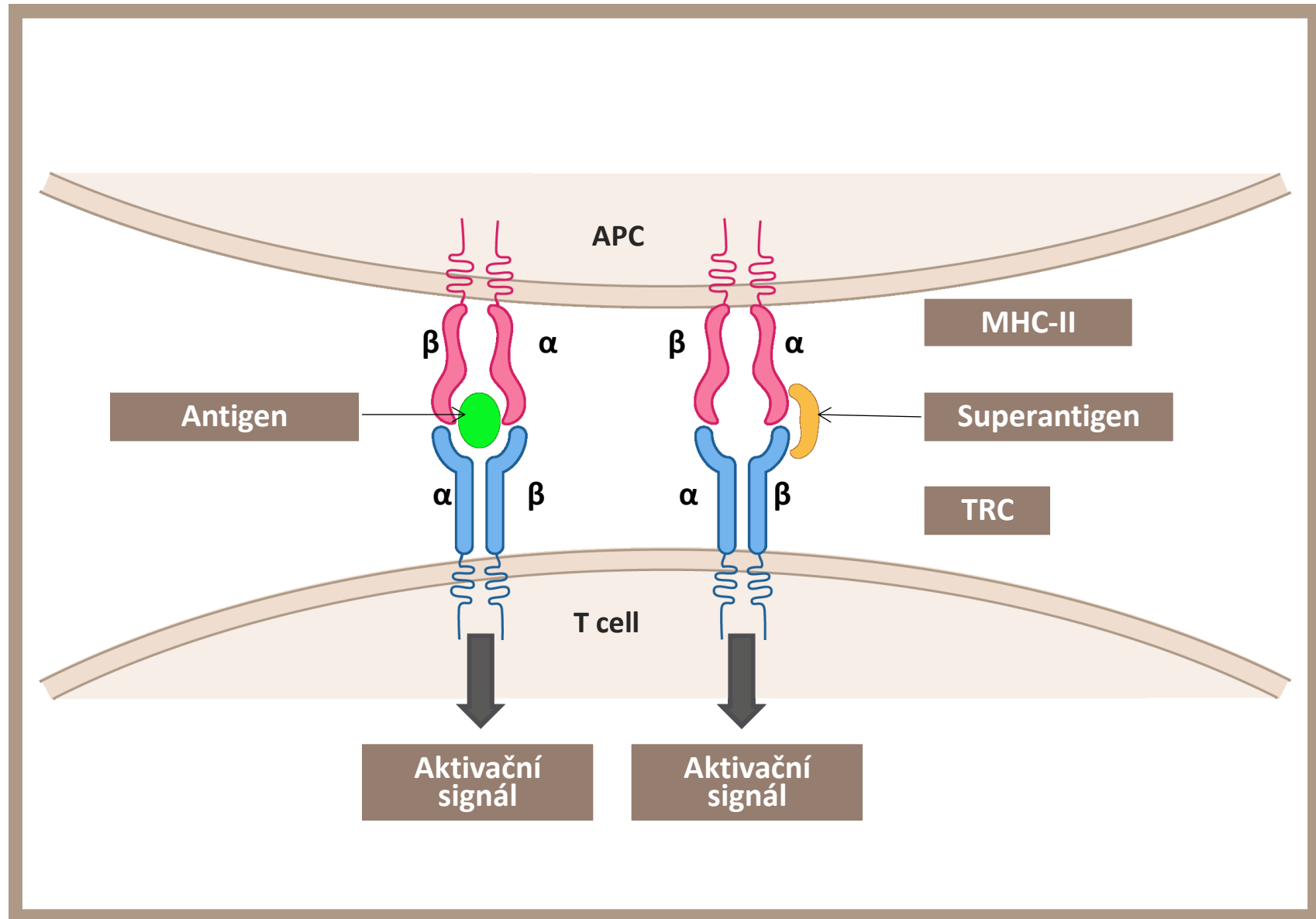
- Produkován monocyty, makrofágy, T-lymfocyty, fibroblasty, endoteliemi.
- Je diferenciačním faktorem B-lymfocytů a aktivačním faktorem T-lymfocytů.
- Působí pyrogenně, indukuje tvorbu proteinů akutní fáze.
- V některých studiích hladina IL-6 korelovala s mortalitou pacientů.

Sekundární imunodeficit při sepsi

(dříve Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome -CARS)

- Část pacientů v sepsi přechází z „hyperzánětlivé“ fáze do stavu malé odpovědi imunitního systému (imunoparalýzy).
- Na protizánětlivé odpovědi se podílejí zejména IL-4, IL-10, IL-11, IL-13.
- Změny v antigen-prezentujících buňkách nízká exprese HLA-DR na monocitech.
- Snížení počtu T-lymfocytů je dáno zvýšenou apoptózou. Dochází k lymfocytární exhauci. Nacházíme predominanci Th2 lymfocytů. Vysoká exprese PD1 (Programmed Cell Death) na lymfocytech a jeho ligandy (PD1L) na makrofázích a granulocytech.
- Je snížena produkce prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8.

Aktivace TCR antigenem a superantigenem



Nejdůležitější superantigeny

- *S. aureus*: Enterotoxin a toxin syndromu toxického šoku
- *Str. pyogenes*: pyrogenní (erytrogenní) toxiny, M protein
- *Clostridium perfringens*: enterotoxin
- superantigeny mykoplazmat, pseudomonád, *Yersinia enterocolitica*, *Mycobacterium tuberculosis*

Syndrom toxického šoku

- Syndrom toxického šoku může nejčastěji vzniknout u osob infikovaných stafylokoky.
- V patogenezi se uplatňuje superantigen **toxin toxického šoku** (TSST-1 – Toxic Shock Syndrome Toxin-1).
- Masivní produkce zejména cytokinů vede k rozvoji šokového stavu a multiorgánovému selhání.