

Téma 7 Základy imunologie

7.0 Úvod

Obranyschopnost organismu zajišťují jednak anatomické bariéry (kůže, sliznice), jednak fyziologické mechanismy, a jednak vlastní imunitní systém.

Imunitní systém spolu s nervovým a hormonálním udržuje rovnovážný stav organismu – homeostázu. Rozlišuje vlastní od cizího a cizí se snaží eliminovat.

Imunita se dá rozdělit na nespecifickou (vrozenou, zaměřenou všeobecně) a specifickou (získanou během života, zaměřenou proti konkrétnímu mikrobu, resp. jinému nežádoucímu vlivu). Obě spolu souvisejí: tam, kde se uplatňuje specifická imunita, dojde vždycky zároveň k vybuzení imunity nespecifické. Jak specifická, tak i nespecifická imunita se dá rozdělit na buněčnou (s cizorodým materiálem se potýká přímo buňka) a humorální (buňka tvoří chemické látky, a právě tyto látky ničí cizorodé agens.)

7.1 Anatomické bariéry a fyziologické mechanismy

7.1.1 Anatomické bariéry

Kůže a sliznice tvoří přirozené anatomické bariéry.

Kůže je neprostupná pro naprostou většinu mikrobů. **Neporušenou kůží** může pronikat jen málo organismů. Z bakterií jsou to např. leptospiry, kromě nich už jen některá stádia parazitů. Pokud už jsou v kůži **trhlínky**, může pronikat například původce tularemie, zlaté stafylokoky, pyogenní streptokoky, ale také *Bacillus anthracis*, tedy původce sněti slezinné, a dále některé viry a houby. K porušení kůže dojde při **bodnutí** členovce (klíšťová encefalitida, borrelióza, malárie, mor aj.), při **úrazu** (infekce ran, např. stafylokoky), při **kousnutí** (vzteklina, pasteurelová infekce) a při **popálení** (pseudomonády). K porušení kůže také samozřejmě dochází při **medicínských zákrocích** od odběru krve až po náročnou operaci. Proto je bezpodmínečně nutné pokaždé, když porušujeme integritu kůže, bezpodmínečně zachovávat zásady asepse.

Sliznice jsou daleko prostupnější. Proto většina infekce má jednotlivé sliznice jako určité brány vstupu: **sliznici dýchacích cest** si vybírají nejen respirační viry, ale i např. viry spalniček, zarděnek apod. **Sliznici trávicích cest** si vybírají původci střevních infekcí, ale i např. virus dětské obrny. **Sliznice močových cest a pohlavních orgánů** může být vstupní branou nejen lokalizovaných infekcí (třeba kapavky), ale i celkových (třeba AIDS). Další infekce mohou pronikat například **spojivkovým vakem** (opět kapavka, stafylokokové infekce a mnohé další).

Další bariéry jsou **uvnitř organismu**, především **hematoencefalická bariéra**. Ta slouží k tomu, aby mikrob, který už pronikl do organismu, nemohl proniknout do CNS. Tato anatomická bariéra ovšem bohužel také poněkud kombinuje léčbu, protože ztěžuje nejen průnik mikrobů, ale také antibiotik. Proto je nutno k léčbě zánětů mozkových blan vybírat taková antibiotika, která hematoencefalickou bariérou pronikají.

7.1.2 Fyziologické mechanismy

Mezi fyziologické mechanismy se dá počítat všechno, co škodlivé mikroby vypuzuje z těla, případně je ničí. Uplatnění fyziologických mechanismů je v řadě případů spojeno se systémy nespecifické imunity. U všech sliznic se na obraně podílí samotná skladba sliznice, která omezuje schopnost mikrobů adherovat. Jednotlivé sliznice však navíc mají své vlastní mechanismy, kterými se brání infekci.

7.1.2.1 Dýchací cesty

V dýchacích cestách se uplatňuje neustálé **kmitání řasinek**, které vypuzují z dýchacích cest nejen mikroorganismy, ale i prachové částice, zkrátka vše, co by jinak mohlo proniknout do plicních sklípků a oslabit tím jejich funkci. Mimo to se uplatňuje **smrkání, kýchání a kašel**, a to zejména v případě, kdy již došlo k infekci. Pokud těmito mechanismy dochází k vypuzování

hlenohnisu a bakterií, je to v pořádku a není dobré kašel či kýchání tlumit. Proto také pacienti s produktivním kašlem mají užívat expektorancia, která podporují vykašlávání hlenů, a nikoli antitusika, která kašel tlumí. Jiná situace je u neproduktivního kašle, který už není obranným mechanismem hostitelského organismu, ale spíše nástrojem, pomocí kterého mikroby hostitelský mechanismus oslabují. Zde jsou antitusika na místě.

7.1.2.2 Trávicí cesty

Problematickým místem je dutina ústní, zejména místo přechodu mezi zubem a dásní. Velkou roli zde hraje složení **vícdruhového mikrobiálního biofilmu**, který zahrnuje jak bakterie škodlivé, tak i neškodné či možná dokonce prospěšné. Imunologie ústní dutiny je velmi složitá a dodnes je zde mnoho věcí nejasných.

Dobrym nástrojem ochrany trávicích cest je **produkce kyseliny chlorovodíkové** v žaludku. Tato produkce je regulována neurohumorálními mechanismy a její poruchy mohou být spojeny např. i se stresem. S trochou nadsázky tedy lze říci, že k prevenci trávicích infekcí patří i dobrá psychická pohoda.

Účinným mechanismem je také samotná **sřevní peristaltika**, která omezuje možnosti mikrobů uchytit se na určitém místě sliznice.

Při infekci se tělo brání jednak **zvracením**, jednak **průjmem**. Podobně jako u kašle zde platí, že zvracení a průjem není dobré tlumit (např. preparáty typu Reasec), ledaže jde o úporný průjem, který je již spíše důsledkem zlovůle mikroorganismu než nástrojem obrany lidského těla, případně o průjem evidentně neinfekční.

Na obraně střeva před infekcí se také podílí přítomnost normální mikroflóry, která neumožňuje usídlení patogenních organismů.

7.1.2.3 Močové cesty a mužské pohlavní orgány

V případě ochrany močových cest (a u muže také prostaty a varlat) před infekcí je nejučinnější samotný **proud moče**, který vyplaví mikroby z močových cest. Významným faktorem je přitom délka močové trubice, která je větší u mužů, díky čemuž je u mužů menší frekvence zánětů močového měchýře. Oslabení proudu moče ve vyšším věku (u žen oslabení svaloviny pánevního dna po porodech, u mužů hyperplazie prostaty) se projevuje zvýšenou frekvencí infekcí močových cest. V některých případech však může dojít k tomu, že infekce postupně přejde do bezpříznakové kolonizace, a dokonce tak vlastně vzniká mikroflóra, která neumožňuje vniknutí dalších patogenů.

7.1.2.4 Pochva

Pochva představuje velmi složitý ekosystém. Na ochraně tohoto ekosystému před vetřelci se podílí jednak **normální mikroflóra** (zejména laktobacily, jejichž bakteriociny neumožňují usídlení jiných organismů) a jednak také **nízké pH**; platí přitom, že přítomnost laktobacilů je na nízké pH vázána a naopak že pH je udržováno mimo jiné i díky činnosti laktobacilů. Poševní ekosystém je ovšem poměrně zranitelný a ovlivnitelný **hormonálními vlivy** (zejména pokud jde o pohlavní hormony), **výživou** apod.

7.1.2.5 Ostatní

Oči jsou chráněny **produkcí slz** a **kmitáním řas**, uši **produkcí mazu**.

Existují také celkové ochranné mechanismy, např. **horečka**, kde opět platí pravidlo – netlumit, dokud není reakce přemrštěná. Horečka (či zvýšená teplota) je však již přímým důsledkem fungování mechanismů nespecifické imunity (viz kapitola 5.2).

7.2 Nespecifická imunita

7.2.1 Buněčná složka

Tuto složku tvoří různé typy bílých krvinek – vlastně všechny kromě lymfocytů, které patří k imunitě specifické. Navíc sem patří některé tkáňové buňky, které jsou bílým krvinkám podobné. Všechny se podílejí na pohlcování cizorodých materiálů, hlavně mikrobů. I když patří do nespecifické imunity, spolupracují i s protilátkami a lymfocyty ze specifické imunity.

7.2.1.1 Neutrofilly

Je jich nejvíc, Jejich životnost je krátká. Nedělí se, pro doplnění počtu musí "uzrát" nové.

7.2.1.2 Monocyty a makrofágy

Monocyty se nacházejí v periferní krvi, makrofágy ve tkáních). Na rozdíl od neutrofilů mají dlouhou životnost a mohou se dělit.

7.2.1.3 Eozinofily

Jsou zmnoženy u některých typů alergie a u napadení těla červy.

7.2.1.4 Bazofily a mastocyty

Bazofily se nacházejí v krvi, mastocyty ve tkáních. Po aktivaci (kontaktem s cizorodým materiálem) uvolňují histamin a jiné látky.

7.2.1.5 Lymfocyty: NK-buňky

Název pochází z anglického „natural killer“. Na rozdíl od většiny jiných typů lymfocytů NK-buňky přímo, bez imunizace zabíjejí cizorodé nebo i vlastní, ale "zvrhlé" buňky (nádorové, nakažené).

7.2.2 Humorální – látková složka

Vedle buněčné složky se na nespecifické imunitě podílí i řada chemických látek. Většina z nich je ovšem produkována právě bílými krvinkami. Buněčná a humorální složka tedy v praxi není oddělitelná a vždy fungují obě společně.

- **Komplement** je složitý systém. Jeho složky se označují jako C1 až C9, některé složky ale mají více částí, a s funkcí komplementu souvisejí i další bílkoviny. Složky komplementu celkem tvoří asi 7–10 % sérových globulinů, hlavně z beta-fraze. Komplement může být aktivován nespecificky (pomalu) nebo pomocí protilátek (rychle). Druhá možnost již předpokládá, že je zároveň aktivní i specifická část imunity. V případě druhé možnosti se aktivují jiné složky než v případě možnosti první. Funkce komplementu:
 - **chemotaxe** – "přilákání" bakterií
 - **opsonizace** – "ochucení" bakterií, aby "chutnaly" leukocytům
 - **podíl na ničení bakterií** a jiných cizorodých faktorů
- **Interleukiny** jsou produkovány různými leukocyty po kontaktu s cizorodým materiálem, mnoho typů. Funkce interleukinů:
 - **horečka** (protože zvýšená teplota ničí některé mikroby, zejména viry)
 - **mobilizace některých hormonů** a naopak utlumení těch, které nejsou při infekci potřeba
 - spousta **dalších vlivů** na chování makroorganismu
- **Lymfokiny** – produkovány některými lymfocyty. Funkce lymfokinů:
 - **"přilákání" a aktivace buněk**, zodpovědných za zánět (neutrofilly, makrofágy)
 - podpora **množení aktivovaných lymfocytů**
- **Interferony** – účinné proti virům a některým nádorům (používají se i léčebně)
- **Histamin** a další látky uvolňované bazofily se podílejí na rozvoji takzvaných atopických příznaků – rýma, astma, kopřivka. Projevuje se tedy hlavně u alergií.

7.3 Specifická imunita

7.3.1 Lymfocyty

Specifická imunita souvisí především s lymfocyty. Ty vznikají v kostní dřeni, vyskytují se hlavně v mizních uzlinách a slezině, při kontaktu s cizorodým materiálem se začnou mohutně množit

7.3.1.1 T-lymfocyty

Zrají částečně v brzlíku – jsou zodpovědné za buněčnou imunitu

7.3.1.2 B-lymfocyty a plasmatické buňky

B-lymfocyty v krvi a plasmatické buňky v lymfoidních tkáních – produkuje protilátky specificky proti "svým" antigenům (viz dále)

7.3.2 Antigeny

Antigen je cizorodá struktura, která vyvolává tvorbu protilátek (viz dále). Je to vždy makromolekula (bílkoviny, polysacharidy, nukleové kyseliny); malé molekuly jsou antigenní jen po navázání na makromolekulu.

Příklady antigenů:

- **mikrobiální antigeny** (různé povrchové struktury mikrobů – bílkoviny, polysacharidy apod.)
- **alergeny** – antigeny ze zevního prostředí, které vyvolávají přecitlivělost
- **autoantigeny** – vlastní antigeny, které se změnily a imunitní systém je přestal tolerovat
- **nádorové markery** – změněné znaky na nádorových buňkách
- **histokompatibilní (HLA)** – antigenní znaky na vlastních buňkách, význam při transplantacích, určení otcovství. Organismus jimi rozeznává "svoje" od "cizího"
- podobně **antigeny na erythrocytech** rozhodují o krevních skupinách

7.3.3 Protilátky

Protilátky jsou gama globuliny. Jsou přítomny v séru a v menší míře i ve tkáních. Jsou produkovány B-lymfocyty. Protilátka se vždy vytváří jako odezva makroorganismu na podráždění určitým mikrobenem. O využití protilátek v diagnostice bylo psáno v druhé kapitole.

7.3.3.1 Účinky protilátek

1. přímé zneškodnění – možné jen u virů a bakteriálních jedů, ne však u celých bakterií,
2. opsonizace ("ochucení" bakterií),
3. posílení funkce komplementu

7.3.3.2 Třídy protilátek:

- **IgG** – největší část protilátek, začínou se tvořit později, ale po prodělané infekci zůstává celoživotně určitá hladina IgG proti danému mikrobu; zvýšená hladina ukazuje na chronickou infekci; procházejí placentou
- **IgM** – velká molekula, placentou neprocházejí; tvoří se jako první při infekci i očkování; zvýšená hladina ukazuje na čerstvou infekci, nepřetrvává dlouho
- **IgA** – hlavně na sliznicích (slizniční imunita)
- **IgD** – stopová množství, funkce málo známá
- **IgE** – souvisí s přecitlivělostí (alergií)

Při narození má novorozenec nejprve IgG od matky, pak si sám začne tvořit své vlastní IgG a pak teprve i IgM

7.3.4 Lymfoidní tkáň

Jsou to tkáň, ve kterých se vyskytují ze zvýšené míře lymfocyty a další bílé krvinky.

- **lymfatické uzliny, slezina** – obsahují hlavně T-lymfocyty a plasmatické buňky
- **roztrošené lymfoidní tkáň** všude ve sliznicích, někde méně, někde (červovitý výběžek slepého střeva) více
- pro imunitu nepostradatelná **játra**

7.3.5 Protinádorová imunita

Je to buňkami zprostředkovaná imunita. Podílejí se na ní zejména NK-buňky a interferon

7.4. Poruchy imunity

7.4.1 Imunodeficity

U imunodeficitů některé složky imunitního systému chybějí nebo jsou defektní. Klinicky významné poruchy imunity jsou vrozené nebo získané

7.4.1.1 Deficity nespecifické buněčné imunity

Jsou to hlavně deficity různých bílých krvinek kromě lymfocytů. Je u nich sklon ke kožním infekcím a abscesům. **Léčba:** transfúze leukocytárních koncentrátů

7.4.1.2 Deficity nespecifické humorální imunity

Jde hlavně o deficit komplementu. Je tu sklon k bakteriálním infekcím. **Léčba:** mražená plazma (obsahuje komplement)

7.4.1.3 Deficity specifické buněčné imunity (T-lymfocytů)

Představují sklon k infekcím virovým, parazitárním, plísňovým, tuberkulóze. Do této skupiny patří i AIDS. **Léčba:** záleží na příčině, u AIDS je primární antivirotická léčba.

7.4.1.4. Deficity specifické humorální (=protilátkové) imunity

Chybí některé imunoglobuliny, je sklon ke všem infekcím, hlavně bakteriálním. **Léčba:** pacientovi se dodají čištěné imunoglobuliny, nejlépe lidské.

7.4.2 Imunologická přecitlivělost

Je to chorobný stav nadměrné imunity.

7.4.2.1 Alergie časného typu – atopická onemocnění

Projevují se po kontaktu s alergenem (pyl, prach, roztoči, chlad, plísně, potraviny). Uvolní se IgE, histamin a látky rozšiřující cévy. Projevy mohou být různé, i podle typu kontaktu:

- **alergická rýma**
- **atopické astma** ("záducha" v průduškách)
- **atopická dermatitida** (kopřivka)
- **průjmy, zvracení, bolesti břicha**
- **anafylaktický šok** – nejzávažnější, při proniknutí alergenu do krev. oběhu např. injekce cizorodého séra, antibiotika, včelí bodnutí; místní reakce: otok, celková reakce: pokles TK, dušnost při otoku dýchacích cest; léčba: adrenalin, kortikoidy, antihistaminika, (Claritin, Zaditen, Dithiaden), vyhýbat se alergenu

7.4.2.2 Přecitlivělost pozdního typu

Souvisí s buněčnou imunitou. Po setkání se známým antigenem se projeví se zpožděním (24–48 h). Chorobné projevy zahrnují neinfekční záněty kůže – např. po některých kovech a chemikáliích – a také odvrhnutí štěpu (někdy až po letech). Využitím této přecitlivělosti je tuberkulínová zkouška.

7.4.2.3 Přecitlivělost cytotoxická a imunokomplexová

Buňky jsou poškozeny specifickými protilátkami a jejich komplexy s antigenem (imunokomplexy) – např. transfúzní reakce, sérová nemoc, hemolytické anémie

7.4.2.4 Přecitlivělost stimulační

Je to přecitlivělost vyvolává nadprodukcí některých hormonů (např. štítné žlázy)

7.4.3 Nemoci z autoimunity

Nejde zde ani o nedostatečnou, ani o přemrštěnou imunitu, ale o stav, kdy je porušena tolerance vlastních antigenů. Například jsou to různé krvácivé a revmatické nemoci.

7.4.4 Vyšetřování v imunologické laboratoři

Pro kontrolu stavu imunity se používají různá imunologická vyšetření. Zde je možno podat jen základní přehled těchto vyšetření.

- Počty, druhové rozdělení a funkčnost různých **typů bílých krvinek**, včetně nejrozličnějších podtypů lymfocytů a jejich poměrů. Vzorkem je v tomto případě zpravidla nesrážlivá krev v EDTA.
- Hladiny **různých složek humorální imunity** (specifické i nespecifické). Zde se posílá zpravidla srážlivá krev.
- **Kožní testy na alergeny** – spadá do oblasti alergologie, která na imunologii úzce navazuje. Test se provádí přímo na kůži pacienta.

7.5 Imunoterapie (léčení imunopreparáty)

Imunoterapie zahrnuje veškeré použití imunologicky aktivních preparátů. Používá se k profylaxi, prevenci i léčení chorob. Patří sem

- **Imunizace** – viz dále
- **Imunosuprese** – potlačení imunitních reakcí – u nadměrné nebo špatné imunity
- **Imunostimulace** – povzbuzení nedostatečné imunity
- **Desenzibilizace** – podávají se mikrodávky antigenu, aby si na něj organismus "zvykl" a nereagoval přehnaně; dávky se postupně zvyšují

7.5.1 Umělá imunizace – úvod

Umělou imunizaci dělíme na dvě skupiny.

Aktivní imunizace = očkování; do organismu je vnesena očkovací látka, obsahující antigen. Tělo je antigenem "vyprovokováno" a vytváří protilátky.

Pasivní imunizace: do organismu jsou vneseny už hotové protilátky nebo sérum, které je obsahuje. Jenže protilátky od cizího člověka (natož od zvířete) nikdy nejsou stejné, a v těle fungují méně účinně než vlastní.

Představte si hladového muže na břehu řeky. Jak mu nejlépe pomoci? Když mu nachytáte ryby, nasytíte ho hned, ale až ryby sní, bude mít zase hlad. Když ho naučíte ryby chytat, bude se umět nasytit celý zbytek života. Zato to bude chvíli trvat. První postup připomíná pasivní imunizaci, druhý aktivní; oba mají výhody a nevýhody; někdy je potřeba obě metody zkombinovat (podat protilátku i antigen).

7.5.2 Aktivní imunizace – očkování

U aktivní imunizace je důležité, aby očkovací látka obsahovala antigen, schopný vyprovokovat tvorbu protilátek, a přitom aby podání očkovací látky nevyvolávalo příslušnou nemoc.

7.5.2.1 Očkovací látky proti bakteriálním nákazám

- **Očkování živými bakteriemi** se provádí u tuberkulózy. Očkování se provádí ihned po narození a nepřeočkovává se, jen se kontroluje stav imunity (tzv. tuberkulínovým testem).
- **Bakteriny** – celé usmrcené bakterie. Používaly se u očkování proti černému kašli.
- **Anatoxiny neboli toxoidy** se používají tam, kde bakterie škodí hlavně prostřednictvím toxinů (jedů). Anatoxin je vlastně jed zbavený jedovatosti (toxicity), který si zachovává antigenní působení. Např. tetanus a záškrť.
- **Čištěné povrchové antigeny** (např. polysacharidové), např. *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis* aj.
- **Rekombinantní vakcíny** se vyrábějí tak, že se gen pro bílkovinu, která má funkci antigenu, vloží do genomu vhodného nosiče (například *Escherichie coli*).

7.5.2.2 Očkovací látky proti virovým nákazám

- **Živé vakcíny** – pěstují se oslabené kmeny virů na buněčných kulturách. U oslabených osob mohou vyvolat různé reakce. Spalničky, zarděnky, příušnice
- **Usmrcený virus** – virus je vypěstován a poté usmrcen, nejčastěji formaldehydem. Klíšťová encefalitida, žloutenka A, dětská obrna – Salkova vakcína (nyní používána místo Sabinovy)
- **Chemovakcíny** – antigen byl získán chemickou cestou (rekombinací DNA). Např. látka Engerix proti hepatitidě B.

7.5.2.5 Očkování v praxi

7.5.2.5.1 Očkování očkovacího kalendáře

Některá očkování jsou povinná po všechny, obvykle děti v předškolním věku.

- **Očkovací látky proti bakteriálním infekcím**
 - **Záškrť** (jde především o difterický toxin)
 - **Tetanus** (opět se jedná hlavně o jeho toxin)
 - **Dávivý kašel**

- *Haemophilus influenzae b*
- **Očkovací látky proti virovým infekcím**
 - **Spalničky**
 - **Zarděnky**
 - **Příušnice**
 - **Žloutenka** (hepatitida) typu B
 - **Dětská obrna** (donesdávna perorální živá Sabinova vakcína, dnes usmrcená Salkova, podávaná injekčně, obvykle v rámci hexavakcíny)

Zpravidla se k prvnímu očkování používá hexavakcína, obsahující očkovací látku proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, dětské obrně, hemofilům a žloutence typu B. Později se očkuje

7.5.2.5.2 Očkování mimo očkovací kalendář

Vedle všeobecně povinných očkování existují ještě další (povinná nebo doporučená):

- očkování, která **nejsou povinná, ale jsou hrazená**: očkování proti pneumokokům a očkování proti lidským papilomavirům u třináctiletých dívek
- pro určité **profese** (zdravotníci – žloutenka B v dospělosti)
- pro osoby cestující **do zahraničí** (tyfus, cholera, ale i třeba žloutenka A); vhodnost těchto očkovacích látek je vždy nutno pečlivě posoudit, zpravidla je dobré obrátit se na odborníky v oblasti cestovní či tropické medicíny
- očkování **rizikových skupin** – sem dnes patří i dříve povinné očkování proti tuberkulóze, které se dnes provádí jen výběrově u dětí s rizikem
- k **profylaxi** zejména u vztekliny (k riziku už došlo, není to tedy prevence).
- nadstandardní očkování, která si zájemci musí **zaplatit**, např. vakcína proti viru klíšťové encefalitidy (nebo jim je zaplatí zaměstnavatel, třeba lesní závod).
- speciální očkovací látky k **cílenému předcházení nebo i léčbě** některých závažných onemocnění.

7.5.3 Pasivní imunizace

Pasivní imunizace se používá k léčbě a k profylaxi (pojem profylaxe viz výše).

Nespecifická séra (NORGA = Normální Gamaglobulin) k nitrosvalové a IVEGA či NIGA k nitrožilní aplikaci) jsou získána z krve mnoha dárců, takže by měla obsahovat protilátky proti všem běžným chorobám. Obsahují ovšem také řadu jiných bílkovin, které mohou imunitní systém spíše narušit. Proto se s jejich používáním čím dál více váhá.

Ze **specifických protilátek** (tj. proti konkrétní chorobě) se užívá TEGA (proti tetanu), HEPAGA – proti hepatitidě B, globuliny proti botulismu (BOSEA), plynaté sněti (GASEA) a stafylokokovým infekcím (STASEA).