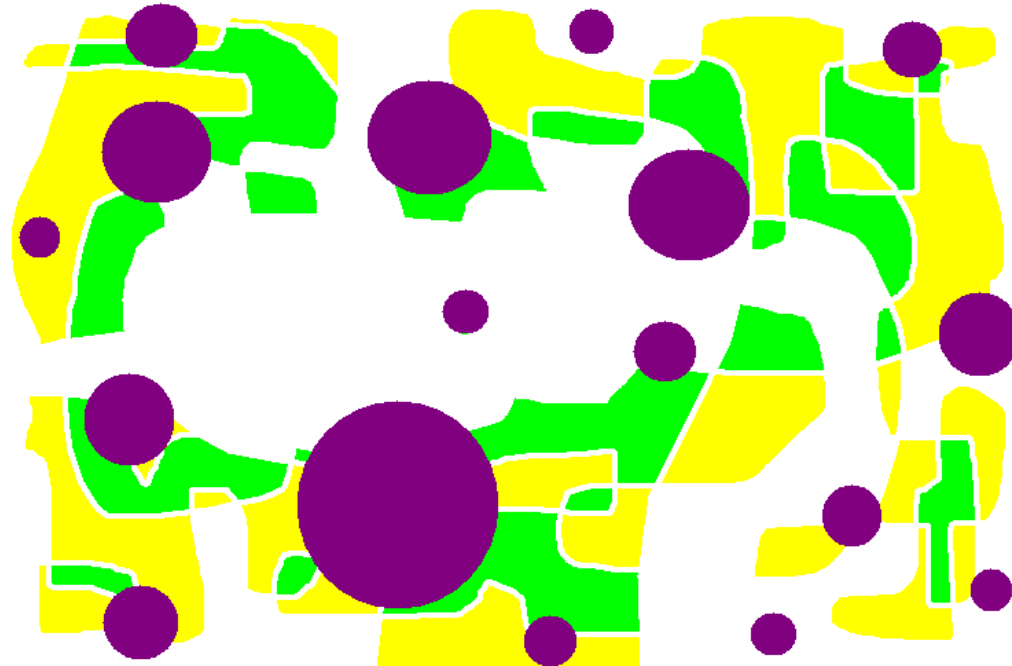


Základy imunologie s přihlédnutím k imunologii oka



Mikrobiologie a imunologie

BOMI0111s + BTMI0111p

Týden 9 Ondřej Zahradníček

Obsah této prezentace

Úvod, bariéry, funkční mechanismy

Nespecifická imunita

Specifická imunita

Lymfoidní tkáně

Imunologické laboratoře

Imunoterapie obecně

Aktivní imunizace

Imunologie oka

Úvod

Anatomické bariéry

Funkční

mechanismy

Základy imunologie

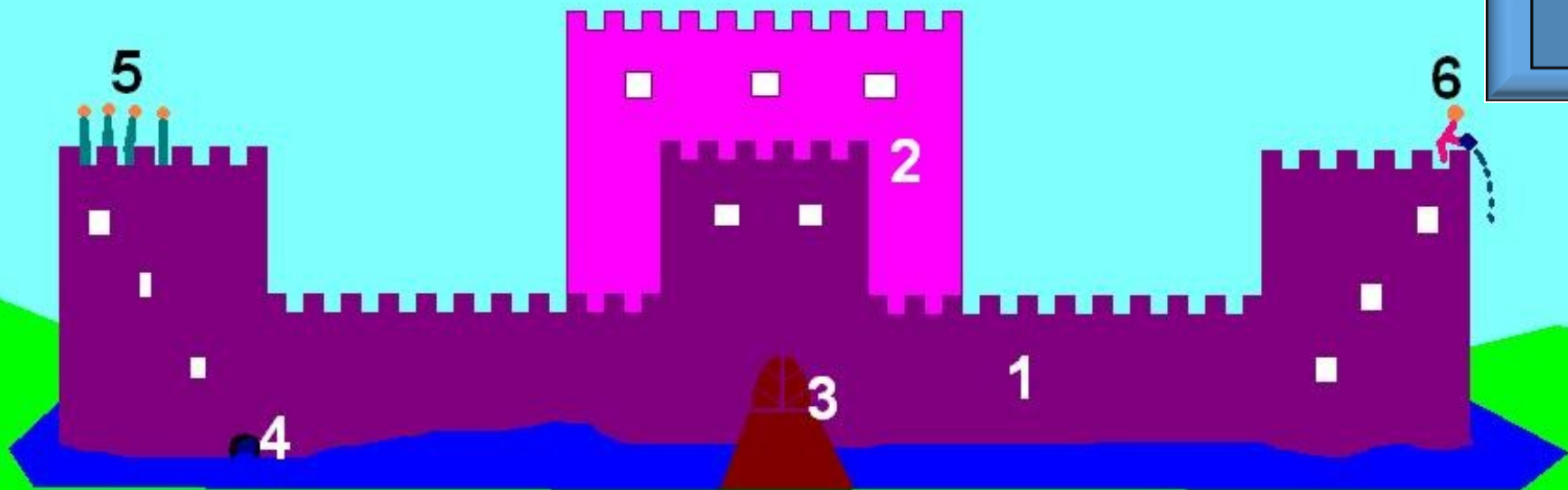
- **Imunologie** kdysi byla součástí mikrobiologie (a ta zase ještě dřív součástí patologie). Nyní je však již samostatným oborem. Existují samostatné imunologické laboratoře, nebo jsou součástí velkých klinických laboratoří
- S imunologií úzce souvisí **alergologie** a v řadě případů se stává součástí imunologicko-alergologických oddělení a ústavů.

Základní rozdělení mechanismů obranyschopnosti organismu

Anatomické bariéry a funkční mechanismy (někdy považovány za součást nespecifické buněčné imunity)			
imunita	Vlastní	Nespecifická buněčná	Nespecifická látková
		Specifická buněčná	Specifická látková

Anatomické bariéry a funkční mechanismy

- **Kůže** – neporušenou kůží proniká jen málo mikrobů
- **Sliznice** – zranitelnější, ale zase má spoustu mechanismů, jak čelit infekci
- **Funkční mechanismy:** pohyb řasinek, kýchání, kašláni, smrkání, zvracení, průjem, močení (vypuzení proudem moče)
- **Prostředí nevyhovující mikrobům:** nízké poševní pH, normální bakteriální mikroflóra, zvýšená teplota u viróz apod.



- 1 – vnější hradba (kůže)
- 2 – vnitřní opevnění (hematoencefalická bariéra)
- 3 – dubová brána (sliznice – slabší než hradby, ale pevná)
- 4 – stoka (teoreticky možnost vniknout dovnitř, ale proud odpadní vody brání vniknutí)
- 5 – obránci hradu (buněčná imunita)
- 6 – vylévání horké vody přes hradby (vylévání produktů toxických pro útočníka, humorální imunita)

Nespecifická
imunita

Nespecifická buněčná imunita

- **fagocyty** – podílejí se na pohlcování buněk
 - **neutrofily** (mikrofágy) – je jich nejvíc, mají krátkou životnost; zralé neutrofily se nedělí (musí "uzrát" nové)
 - **monocyty** (v krvi) / **makrofágy** – (ve tkáních) – dlouhá životnost, mohou se dělit
 - **dendritické buňky** a další *antigen prezentující buňky*
- **bazofily** (v krvi) a **mastocyty/žírné buňky** (ve tkáních) – po aktivaci (kontaktu s cizorodým materiálem) uvolňují histamin a jiné látky
- **eozinofily** – zmnoženy u některých typů alergie a u napadení organismu některými parazity („červy“)
- **NK-buňky** (z anglického natural killer) přímo, bez imunizace zabíjejí cizorodé nebo i vlastní, ale "zvrhlé" buňky (nádorové, nakažené)
- podílejí se i **trombocyty**

Buňky prezentující antigen

- **Antigen prezentující buňky** (antigen presenting cells – APC) jsou především dendritické buňky, makrofágy, B-lymfocyty, aktivované T-lymfocyty a další fagocytující buňky
- APC **rozeznají cizorodou buňku**, protože jí chybí na povrchu specifický HLA antigen (*vizte dále*) a fagocytují ji (= pohlítí ji)
- Následně **vystaví na povrch její antigeny** zabudované do molekulární kapsy individuálně specifických proteinů. Smyslem této akce je vytvoření specifické imunity

Nespecifická humorální imunita

- **Proteiny akutní fáze** (včetně některých složek komplementu, i když ten je uveden zvlášť)
- **Komplement** je soubor sérových bílkovin, schopných po aktivaci navodit rozpad některých buněk.
- **Cytokiny** tvoří velmi rozmanitou skupinu signálních peptidů, některé mají i hormonální funkci. Jejich úkolem je **komunikace mezi buňkami specifické a nespecifické imunity**. Patří sem
 - interleukiny
 - chemokiny
 - interferony (vyskytují se hlavně u virových infekcí)
- Zvláštní postavení má **histamin**. Je zodpovědný za rozvoj takzvaných **atopických příznaků** (rýma, astma, kopřivka) a při jeho zvýšené přítomnosti pacient pociťuje **svědění**

Reakce akutní fáze

- Je to fyziologický děj, který se rozvíjí
 - při **zánětu** (lokálním či systémovém)
 - při **poškození tkání** (i chirurgickým výkonem)
 - při **nádorovém bujení**
 - v menší míře i **jindy** (extrémní fyzická zátěž, akutní infarkt myokardu, kolem porodu)
- Proteiny akutní fáze jsou složky, jejichž **množství se při zánětu velmi rychle zvedne**.
 - Ze složek imunitní reakce sem patří především **C-reaktivní protein**, složky komplementu C3 a C4, dále takzvaný tumor necrosis factor α (TNF- α) a interleukiny 1 a 6 (IL-1, IL-6).
 - Mimo to patří mezi proteiny aktivní fáze i řada jiných látek, které mají jinou funkci, případně jejich funkce není známá, například **prokalcitonin**
- *Jejich stanovení může mít význam při vyhodnocení, zda jde např. o bakteriální infekci apod.*

Komplement

- Komplement je další významná součást nespecifické humorální imunitní odpovědi, který se ale významně uplatňuje i v případě využití specifické imunity. Složky komplementu jsou **aktivovány jednou ze tří cest**. Dále se kaskádovitě aktivují navzájem a tím spouštějí imunitní reakci.
- Tvoří jej asi 30 **sérových a membránových proteinů**, většinou tzv. **beta-globulinů** které kooperují mezi sebou a s dalšími imunitními mechanismy.
- **Hlavními složkami je 9 sérových proteinů C1 – C9**, dále faktory (B, D, P), inhibitory a inaktivátory (H, I). Většina jich je syntetizována v játrech, ostatní v makrofázích a fibroblastech.

Odbočka – vysvětlivka: elektroforéza bílkovin

- Součástí krve (a to její tekuté části, tedy plasmy) je řada různých bílkovin. Tyto bílkoviny lze rozdělit **elektroforézou**, přičemž křivka přístroje zaznamenaná zpravidla několik vrcholů: **albuminy**, **alfa-globuliny**, **beta-globuliny** a **gama-globuliny**. Jak již bylo řečeno, složky komplementu najdeme většinou mezi beta-globuliny. **Gama-globuliny jsou většinou protilátky** (říká se jim také imunoglobuliny)
- Při některých patologických pochodech v těle je výsledek elektroforézy abnormální. Může se to týkat i některých poruch imunity.

Nespecifická buněčná imunita

- **fagocyty** – podílejí se na pohlcování buněk
 - **neutrofily** (mikrofágy) – je jich nejvíc, mají krátkou životnost; zralé neutrofily se nedělí (musí "uzrát" nové)
 - **monocyty** (v krvi) / **makrofágy** – (ve tkáních) – dlouhá životnost, mohou se dělit
 - **dendritické buňky** a další *antigen prezentující buňky*
- **bazofily** (v krvi) a **mastocyty/žírné buňky** (ve tkáních) – po aktivaci (kontaktu s cizorodým materiálem) uvolňují histamin a jiné látky
- **eozinofily** – zmnoženy u některých typů alergie a u napadení organismu některými parazity („červy“)
- **NK-buňky** (z anglického natural killer) přímo, bez imunizace zabíjejí cizorodé nebo i vlastní, ale "zvrhlé" buňky (nádorové, nakažené)
- podílejí se i **trombocyty**

Buňky prezentující antigen

- **Antigen prezentující buňky** (antigen presenting cells – APC) jsou především dendritické buňky, makrofágy, B-lymfocyty, aktivované T-lymfocyty a další fagocytující buňky
- APC **rozeznají cizorodou buňku**, protože jí chybí na povrchu specifický HLA antigen (*vizte dále*) a fagocytují ji (= pohlítí ji)
- Následně **vystaví na povrch její antigeny** zabudované do molekulární kapsy individuálně specifických proteinů. Smyslem této akce je vytvoření specifické imunity

Nespecifická humorální imunita

- **Proteiny akutní fáze** (včetně některých složek komplementu, i když ten je uveden zvlášť)
- **Komplement** je soubor sérových bílkovin, schopných po aktivaci navodit rozpad některých buněk.
- **Cytokiny** tvoří velmi rozmanitou skupinu signálních peptidů, některé mají i hormonální funkci. Jejich úkolem je **komunikace mezi buňkami specifické a nespecifické imunity**. Patří sem
 - interleukiny
 - chemokiny
 - interferony (vyskytují se hlavně u virových infekcí)
- Zvláštní postavení má **histamin**. Je zodpovědný za rozvoj takzvaných **atopických příznaků** (rýma, astma, kopřivka) a při jeho zvýšené přítomnosti pacient pociťuje **svědění**

Reakce akutní fáze

- Je to fyziologický děj, který se rozvíjí
 - při **zánětu** (lokálním či systémovém)
 - při **poškození tkání** (i chirurgickým výkonem)
 - při **nádorovém bujení**
 - v menší míře i **jindy** (extrémní fyzická zátěž, akutní infarkt myokardu, kolem porodu)
- Proteiny akutní fáze jsou složky, jejichž **množství se při zánětu velmi rychle zvedne**.
 - Ze složek imunitní reakce sem patří především **C-reaktivní protein**, složky komplementu C3 a C4, dále takzvaný tumor necrosis factor α (TNF- α) a interleukiny 1 a 6 (IL-1, IL-6).
 - Mimo to patří mezi proteiny aktivní fáze i řada jiných látek, které mají jinou funkci, případně jejich funkce není známá, například **prokalcitonin**
- *Jejich stanovení může mít význam při vyhodnocení, zda jde např. o bakteriální infekci apod.*

Komplement

- Komplement je další významná součást nespecifické humorální imunitní odpovědi, který se ale významně uplatňuje i v případě využití specifické imunity. Složky komplementu jsou **aktivovány jednou ze tří cest**. Dále se kaskádovitě aktivují navzájem a tím spouštějí imunitní reakci.
- Tvoří jej asi 30 **sérových a membránových proteinů**, většinou tzv. **beta-globulinů** které kooperují mezi sebou a s dalšími imunitními mechanismy.
- **Hlavními složkami je 9 sérových proteinů C1 – C9**, dále faktory (B, D, P), inhibitory a inaktivátory (H, I). Většina jich je syntetizována v játrech, ostatní v makrofázích a fibroblastech.

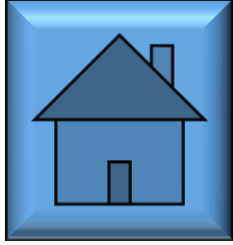
Odbočka – vysvětlivka: elektroforéza bílkovin

- Součástí krve (a to její tekuté části, tedy plasmy) je řada různých bílkovin. Tyto bílkoviny lze rozdělit **elektroforézou**, přičemž křivka přístroje zaznamená zpravidla několik vrcholů: **albuminy**, **alfa-globuliny**, **beta-globuliny** a **gama-globuliny**. Jak již bylo řečeno, složky komplementu najdeme většinou mezi beta-globuliny. **Gama-globuliny jsou většinou protilátky** (říká se jim také imunoglobuliny)
- Při některých patologických pochodech v těle je výsledek elektroforézy abnormální. Může se to týkat i některých poruch imunity.

Jak například funguje nespecifická imunita

- **Chemotaxe** – "přilákání" leukocytů do místa zánětu
- **Opsonizace** – "ochucení" bakterií, aby "chutnaly" leukocytům (spíše zdrsnění buněčné stěny, bez kterého by nemohly být pohlceny)
- Vyvolání **horečky** (protože zvýšená teplota ničí některé mikroby, zejména viry; příliš vysoká teplota už ale škodí)
- Mobilizace některých **hormonů** a naopak utlumení těch, které nejsou při infekci potřeba
- Spousta **dalších vlivů** na chování makroorganismu

Jak například funguje nespecifická imunita



- **Chemotaxe** – "přilákání" leukocytů do místa zánětu
- **Opsonizace** – "ochucení" bakterií, aby "chutnaly" leukocytům (spíše zdrsnění buněčné stěny, bez kterého by nemohly být pohlceny)
- Vyvolání **horečky** (protože zvýšená teplota ničí některé mikroby, zejména viry; příliš vysoká teplota už ale škodí)
- Mobilizace některých **hormonů** a naopak utlumení těch, které nejsou při infekci potřeba
- Spousta **dalších vlivů** na chování makroorganismu

Specifická
imunita

Specifická buněčná imunita

- Je zaměřená hlavně na **nitrobuněčné parazity** – viry, původce TBC). Uplatňuje se také při **protinádorové imunitě**. Organismus při jejím použití vlastně nebojuje s mikroby, ale s napadenými nebo poškozenými buňkami.
- Specifickou buněčnou imunitu zajišťují zejména **T-lymfocyty**. Ty zrají v brzlíku a částečně i jinde.
- Na povrchu T-buněk se nachází mimo jiné tzv. T-buněčný receptor a další markery (zejména CD3, CD8 a CD4). Podle jejich přítomnosti se rozlišují takzvané **T_H lymfocyty** (pomahačské, stimulují imunitní reakci např. tvorbou cytokinů) a **T_C lymfocyty** (cytotoxické, zabíjejí buňky)

Specifická látková imunita

- Je založena na tvorbě **protilátek** proti jednotlivým cizorodým strukturám. Protilátky se vyskytují v krvi i tkáních (ale laboratorně se vyšetřují většinou v krvi, respektive v séru).
- Jsou to **bílkoviny – gama globuliny**.
- Jejich molekula má tvar písmene Y.
- Jsou produkovány diferencovanými **B-lymfocyty**, kterým říkáme **plasmatické buňky**. Protilátka se vždy vytváří jako odezva makroorganismu na podráždění určitým mikroblem (nebo aspoň jeho antigenem).

Funkce protilátek

- Účinek protilátek není vždy stejný. Závisí na třídě protilátek (vizte dále) a také na tom, zda má protilátka působit proti viru, bakterii, bakteriálnímu toxinu či jinému „vetřelci“. Nejdůležitější účinky jsou
 - **přímé zneškodnění** (neutralizace) – možné jen u virů a bakteriálních jedů, ne však (zpravidla) u celých baktérií. Laboratorně se využívá v případě neutralizačních reakcí
 - **opsonizace** – zdrsňení povrchu bakterií, zejména opouzdřených, s cílem usnadnit fagocytózu
 - **posílení funkce komplementu** a jeho mnohem rychlejší aktivace než v případě nespecifické imunity
 - **zamezení adhezi bakterií** (slizniční imunita)

Co je to antigen

- je to cizorodá struktura, případně narušená původně vlastní struktura, která vyvolává tvorbu **protilátek**
- je to vždy **makromolekula** (bílkoviny, polysacharidy, nukleové kyseliny); malé molekuly (takzvané hapteny) jsou antigenní jen po navázání na nějakou makromolekulu
- na vlastních buňkách jsou také přítomny antigenní znaky – jde o tzv. **histokompatibilní (HLA) antigeny**. Organismus jimi rozeznává „vlastní“ od „cizího“. Jako antigeny v pravém slova smyslu by se uplatnily při přenesení do cizího organismu. Jejich určování má význam při transplantacích nebo při určení otcovství.

Příklady antigenů

mikrobiální antigeny jsou různé **povrchové struktury mikrobů** (bílkoviny, polysacharidy apod.), **nebo jejich produkty** (například některé mikrobiální jedy – toxiny) **alergeny** jsou antigeny ze zevního prostředí (zvířecích chlupů, rostlin apod.), které vyvolávají přecitlivělost.

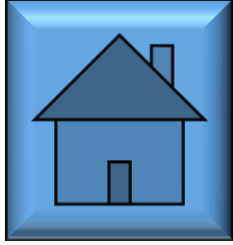
autoantigeny jsou vlastní antigeny, které se změnily a imunitní systém je přestal tolerovat. Pokud systém ovšem netoleruje ani antigeny, které by měl, jde o autoimunitní chorobu (vizte dále)

nádorové markery – změněné znaky na nádorových buňkách

Třídy protilátek

- **IgG** – k této třídě největší část protilátek. Začnou se tvořit později, ale po prodělané infekci zůstává celoživotně určitá hladina IgG proti danému mikrobu. Procházejí placentou, takže pokud je má novorozenec, pocházejí většinou od matky.
- **IgM** – mají velkou molekulu (pentamer – pět základních jednotek spojených tzv. spojovacími řetězci). Placentou neprocházejí. Tvoří se jako první při infekci i při očkování. Zvýšená hladina ukazuje na čerstvou infekci, nepřetrvává dlouho.
- **IgA** – jsou zodpovědné za tzv. slizniční imunitu
- **IgD** – stopová množství, funkce málo známá
- **IgE** – souvisí s přecitlivělostí (alergií) a s přítomností některých parazitů (červů)

Protilátky IgG a IgM



Průběh protilátek při infekci

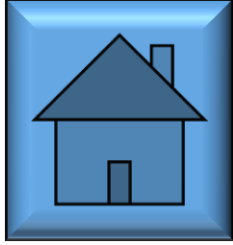
- jako první se tvoří IgM, jejich hladina ale brzo zase klesá, a to až na nulu
- až později se začínají tvořit i IgG, později také klesají, ale neklesnou na nulové množství, malé množství přetrvá dlouhodobě až celoživotně (imunologická paměť)

Protilátky u novorozence

- novorozenec má nejprve IgG od matky
- pak si začne tvořit své vlastní IgM a pak i IgG

Lymfoidní
tkáňe

Lymfoidní tkáně – kde se soustřeďují imunitní buňky



- **slezina** – největší lymfatický orgán v těle.
- **lymfatické cévy** a na nich umístěné **mízní uzliny**.
- **mandle** (krční, nosní, tzv. jazyková) – tvoří tzv. Waldeyrův mízní okruh, bojují proti infekci hltanu.
- **brzlík** – ke stáří je nahrazován tukem, hlavní funkce v dětství (imunokompetence T-lymfocytů).
- **kostní dřeň** – vznik leukocytů a dalších buněk imunity
- **apendix** – významná součást tzv. MALT (mucosa associated lymphatic tissue – slizniční lymfatická tkáň). Někdy je proto nazývaný „břišní mandle“.
- *Pro imunitu jsou nepostradatelná také játra, i když mezi lymfoidní tkáně jako takové nepatří.*

Poruchy

imunity

Imunodeficiency 1

Imunodeficiency znamená, že některé složky imunitního systému chybějí nebo jsou defektní. Mohou být vrozené (geneticky dané) nebo získané (infekce virem HIV – AIDS). Podle toho, do chybí, rozeznáváme několik typů:

- **Deficiency nespecifické buněčné imunity.** Zde chybějí některé typy bílých krvinek, zejména neutrofilů. Projevuje se to sklonem ke kožním infekcím a vzniku hnisavých ložisek (abscesů). Léčba spočívá v transfúzi leukocytárních koncentrátů (koncentrované bílé krvinky)
- **Deficiency nespecifické humorální imunity.** Nejčastěji jde o nedostatek komplementu. Bývá zde sklon k bakteriálním infekcím. K léčbě se používá mražená plasma, protože obsahuje komplement.

Imunodeficiency 2

- **Deficiency of specific cellular immunity (T-lymphocytes).** Bývá zde sklon k infekcím virovým, parazitárním, plísňovým, případně k tuberkulóze. Do této skupiny patří i AIDS.
- **Deficiency of specific humoral immunity.** Chybějí některé třídy protilátek (imunoglobulinů). Projevuje se sklon ke všem infekcím, ale hlavně bakteriálním. V rámci léčby se pacientovi dodají čištěné imunoglobuliny, nejlépe lidské

Imunologická přecitlivělost

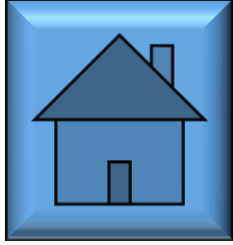
je chorobný stav nadměrné imunity

- **Alergie časného typu – atopická onemocnění**
 - Po kontaktu s alergenem (pyl, prach, roztoči, chlad, plísně, potraviny) se uvolní 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, nastává při proniknutí alergenu do krevního oběhu

Další typy přecitlivělosti

- **Přecitlivělost pozdního typu**
 - souvisí s buněčnou imunitou
 - po setkání se známým antigenem se projeví se zpožděním (24–48 h)
 - neinfekční záněty kůže – např. po chemikáliích; odvrhnutí štěpu (někdy až po letech)
 - využití: tuberkulínová zkouška
- **Přecitlivělost cytotoxická a imunokomplexová**
 - buňky poškozeny specifickými protilátkami a jejich komplexy s antigenem (imunokomplexy) – např.: transfúzní reakce, sérová nemoc, hemolytické anémie
- **Přecitlivělost stimulační**
 - přecitlivělost vyvolává nadprodukcii některých hormonů (např. štítné žlázy)

Nemoci z autoimunity



- porušena tolerance vlastních antigenů
- např.: různé krvácivé a revmatické nemoci
- příčina: zpravidla jistá antigenní „podobnost“ některých vlastních struktur s některými mikroby

Imunologické laboratoře

Imunologické laboratoře

- **Imunologické laboratoře** fungují zpravidla v rámci velkých nemocnic (např. Ústav klinické imunologie a alergologie ve FN u sv. Anny v Brně – ÚKIA), v rámci klinicko-laboratorních v provozů (v Brně například soukromé zařízení AKI), případně v rámci velkých laboratorních provozů (sdružujících biochemické, hematologické, imunologické i jiné laboratoře)
- Často nejde jen o laboratorní provoz, ale i o **práci s pacienty**, jejich klinické vyšetřování imunologické i alergologické. Tato práce je již nad rámec našeho povídání, patří spíše do oblasti vnitřního lékařství (interny)

Práce imunologické laboratoře

- **Imunologická laboratoř** vyšetřuje zpravidla krev. Podstatná může být buněčná složka (zejména bílé krvinky), ale také plasma/sérum (humorální složky imunity).
- Základem práce je **stanovení jednotlivých složek imunity**: imunoglobulinů, jednotlivých typů lymfocytů (CD4, CD8... jejich poměr je významným markerem zánětlivých, autoimunitních a nádorových procesů) a podobně
- Stanovuje se také histamin a další složky nespecifické humorální imunity

Stanovení protilátek v imunologii

- Imunologové stanovují především
 - **celkové množství jednotlivých tříd imunoglobulinů**
 - **specifické imunoglobuliny proti alergenům, chladovým aglutininům**, nejrůznější typy autoprotilátek (typické pro autoimunitní choroby, celiakii apod.), případně cirkulující imunokomplexy antigen-protilátka
 - zpravidla však **nestanovují množství protilátek proti mikrobiálním antigenům**, to zůstává součástí práce mikrobiologie (serologie)



Imunoterapie obecně

Imunoterapie (léčení imunopreparáty)

(profylaxe, prevence i léčení chorob)

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

Imunizace – princip

- Imunizace je založena na posílení specifické látkové, méně často i buněčné imunity
- **Hladovému muži na břehu řeky**
 - **nachytáme ryby – pasivní imunizace** (okamžité, ale dočasné řešení)
 - **pomůžeme, aby se naučil ryby chytat – aktivní imunizace** (dlouhodobé řešení, ale výsledek se neprojeví hned)
 - **někdy kombinujeme obojí**

Pasivní imunizace

- Do organismu jsou vneseny už hotové protilátky nebo sérum, které je obsahuje.
- **Nevýhoda:** protilátky od cizího člověka nikdy nejsou stejné, fungují méně účinně a postupně se jich tělo zbavuje (krátkodobý účinek)
- **Výhoda:** organismus je chráněn okamžitě. Nevýhodu krátkodobého účinku lze odstranit, pokud pasivní imunizaci zkombinujeme s aktivní (například u tetanu)

Možnosti pasivní imunizace



- **Nespecifická séra**

- z krve mnoha dárců
- obsahují protilátky proti mnoha běžným chorobám
- obsahují i také řadu nežádoucích složek
- proto se s jejich používáním čím dál více váhá

- **Specifické protilátky – příklady**

- TEGA – proti tetanu
- HEPAGA – proti hepatitidě B
- BOSEA – globuliny proti botulismu
- GASEA – proti plynaté sněti

Aktivní
imunizace

Aktivní imunizace

- **Aktivní imunizace = očkování:** do organismu je vnesena očkovací látka, obsahující antigen. Tělo je antigenem "vyprovokováno" a vytváří protilátky.
- **Očkování proti TBC – výjimka:** cílem zde není vyvolat tvorbu protilátek, ale tvorbu buněčné imunity, což souvisí se zvláštními mechanismy u TBC infekce

Očkovací látky proti bakteriálním nákazám I

- **Očkování živými bakteriemi** se používá u tuberkulózy. Očkování se provádělo ihned po narození. Nesmí se nepřeočkovat se, jen se kontroluje stav imunity tzv. tuberkulínovým testem. (Pokud se očkování „ujalo“, mohlo by přeočkování způsobit komplikace, např. vřed v místě očkování.)
- **Bakteriny** – celé usmrcené bakterie. Například starší, dnes už většinou nepoužívaný typ očkování proti černému kašli, způsobenému *Bordetella pertussis*.

Očkovací látky proti bakteriálním nákazám II

- **Anatoxiny neboli toxoidy** – tam, kde bakterie škodí hlavně prostřednictvím toxinů (jedů). Anatoxin = jed zbavený jedovatosti (toxicity), který si zachovává antigenní působení. Např. očkování proti tetanu a záškrtu.
- **Čištěné povrchové antigeny** (např. polysacharidové), např. nové očkování proti černému kašli, očkování proti *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* aj.

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; na lžičce podávaná (IgA!!) – dětská obrna (Sabin).
- **Usmrcený virus.** Virus je vypěstován a poté usmrcen, nejčastěji formaldehydem. Klíšťová encefalitida, žloutenka A
- **Chemovakcíny.** Antigen byl získán „chemickou“ cestou (rekombinací DNA). Např. látka Engerix proti hepatitidě B.

Očkování hrazená státem

- **Základní (pravidelná) očkování** – dnes devět onemocnění, proti nimž se očkuje tzv. očkovacího kalendáře (dnes hexavakcína, trivakcína MMR + přeočkování)
- Tato očkování **jsou povinná a jsou zdarma**. Odmítnou je lze ze závažných důvodů.
- Zvláštní postavení má **očkování proti pneumokokům** (není povinné, ale je zdarma) a **proti tuberkulóze** (od roku 2010 již není povinné pro všechny děti, ale matka musí vyplnit dotazník a v případě, že patří do rizikové skupiny, kontaktovat tzv. kalmetizační stanici

Další očkování

- **Očkování u profesionálního rizika** (hepatitida B nebo i chřipka u zdravotníků, klíšťová encefalitida u lesníků)
- **Očkování před cestou** (žlutá zimnice, dengue, japonská encefalitida...)
- **Očkování pro oslabené** (chřipka, pneumokoková vakcína v nemocnici)
- **Očkování profylaktické** (vzteklina)
- **Očkování na přání** (chřipka, klíšťová encefalitida)

Očkovací kalendář 2015 (1)

<https://blog.feedo.cz/wp-content/uploads/2015/03/0%C4%8DKov%C3%A1n%C3%AD-1.jpg>

TERMÍN věk dítěte	POVINNÉ OČKOVÁNÍ		NEPOVINNÉ OČKOVÁNÍ	
	Nemoc	Očkovací látka	Nemoc	Očkovací látka
od 4. dne do 6. týdne	Tuberkulóza (pouze u rizikových dětí s indikací)	BCG vaccine SSI		
od 6. týdne			Rotavirové nákazy	Rotarix, Rotateq (1. dávka)
od 9. týdne (2. měsíc)	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae typu B	Infanrix hexa (1. dávka)	Pneumokoková onemocnění *	Synflorix, Prevenar 13 (1. dávka)
			Rotavirové nákazy	Rotarix, Rotateq (2. dávka - za měsíc po 1. dávce)
3. měsíc	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae typu B	Infanrix hexa (2. dávka - za měsíc po 1. dávce)	Pneumokoková onemocnění *	Synflorix, Prevenar 13 (2. dávka - za měsíc po 1. dávce)
			Rotavirové nákazy	Rotateq (3. dávka - za měsíc po 2. dávce)

Očkovací kalendář 2015 (2)

<https://blog.feedo.cz/wp-content/uploads/2015/03/0/C4%8DKov%C3%A1n%C3%AD-1.jpg>

TERMÍN věk dítěte	POVINNÉ OČKOVÁNÍ		NEPOVINNÉ OČKOVÁNÍ	
	Nemoc	Očkovací látka	Nemoc	Očkovací látka
4. měsíc	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae typu B	Infanrix hexa (3. dávka - za měsíc po 2. dávce)	Pneumokoková onemocnění *	Synflorix, Prevenar 13 (3. dávka - za měsíc po 2. dávce)
11 - 15. měsíc			Pneumokoková onemocnění *	Synflorix, Prevenar 13 (přeočkování)
15. měsíc	Spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix (1. dávka)	Plané neštovice, spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix-Tetra (1. dávka)
do 18. měsíce	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae typu B	Infanrix hexa (4. dávka)		

Očkovací kalendář 2015 (3)

<https://blog.feedo.cz/wp-content/uploads/2015/03/o%C4%8DKov%C3%A1n%C3%AD-1.jpg>

TERMÍN věk dítěte	POVINNÉ OČKOVÁNÍ		NEPOVINNÉ OČKOVÁNÍ	
	Nemoc	Očkovací látka	Nemoc	Očkovací látka
21. - 25. měsíc	Spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix (2. dávka - za 6 až 10 měsíců po první dávce)	Plané neštovice, spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix-Tetra (2. dávka)
2. - 6. rok	Záškrt, tetanus, černý kašel	Infanrix (přeočkování)		
10. - 11. rok	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna	Boostrix polio (přeočkování)		
13. rok (jen dívky)	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna	Boostrix polio (přeočkování)	Onemocnění lidským papilomavirem (karcinom děložního čípku) *	Cervarix, Silgard (celkem 3 dávky)
14. rok (u neočkovaných v 10 - 11 letech)	Tetanus	Tetavax, Tetanol Pur (přeočkování)	Záškrt, tetanus, černý kašel	Boostrix, Adacel (přeočkování)

Očkování proti TBC

- Očkuje se **samostatně**, očkovalo se první týden po narození. Nyní se už paušálně neočkuje. Místo toho maminka vyplní dotazník a pokud patří do rizikové skupiny, kontaktuje kalmetizační stanici s domluví se na případné potřebě očkování
- Během dalších let se provádí tzv. **tuberkulinová zkouška** – kožní test buněčné imunity. Pokud je negativní, očkuje se znovu. Pozor, očkovat ty, kteří imunitu mají, by bylo nebezpečné
- V devadesátých letech ve dvou krajích experimentálně pozastaveno. Pro velký nárůst počtu případů TBC rychle obnoveno a děti doočkovány. Nyní však po urputné diskusi rozhodnuto o ukončení očkování (byla spousta argumentů pro i spousta argumentů proti)

Očkování proti tetanu

- Očkuje se **v kombinaci** spolu s dalšími pěti chorobami
- Kromě **přeočkování** hexavakcínou v prvním roce života se v 11–12 letech přeočkovává i trivakcínou (klasické „di-te-pe“)
- Látka je **anatoxin** (toxin zbavený toxicity, ale se zachovanou antigenní účinností)

Tetanus dnes není běžný, ale je natolik závažný, že očkování je stále namístě. Tetanická klostridia se i dnes vyskytují ve střevě zvířat, a tedy i v zemi, pokud by se neočkovalo, bylo by riziko velké

Očkování proti záškrtu

Očkování proti černému kašli

- Očkuje se **v kombinaci**
- Kromě **přeočkování** hexavakcínou v prvním roce života se v 11–12 letech přeočkovává i trivakcínou (klasické „di-te-pe“)
- **Látka** proti záškrtu je anatoxin, proti černému kašli jde o směs anatoxinu a dalších antigenů

Záškrt i černý kašel je stále aktuální, zejména vzhledem k migraci z postsovětských republik, proto se uvažuje o rozšíření současného očkování

Očkování proti „Hib“

- Jde o očkování proti *Haemophilus influenzae*, a to proti opouzdřeným kmenům s pouzderným typem **b**
- Látka je **čištěný polysacharid**
- Očkuje se **v kombinaci**

Bylo zavedeno před několika lety a po jeho zavedení významně poklesl počet invazivních hemofilových infekcí předškoláků (záněty mozkových blan, plic, příklopky hltanové)

Očkování proti „Hib“ – indikace

- Konjugovaná hemofilová vakcína je určena
 - k očkování **dětí ve věku šesti týdnů** neočkované proti TBC)
 - respektive **starších tří měsíců**, bylo-li dítě po narození očkováno proti tuberkulóze a jizvička po něm je dokonale zhojená
- Očkovat **dospělé osoby** lze v případech, jsou-li ohroženy rizikem komplikací tohoto onemocnění a výrobce příslušné vakcíny neomezuje její použití pro osoby starší pět let.

(www.vakciny.net)

Dostupné vakcíny proti Hib

- **ACT-HIB** (proti Hib)
- **INFANRIX HEXA** (záškrt, tetanus, černý kašel, Hib, žloutenka B a dětská obrna – usmrcený virus)
- **INFANRIX-IPV+HIB** (totéž kromě VHB)
- **INFANRIX HIB** (totéž kromě dětské obrny a VHB)

Situace se často rychle mění, proto tyto údaje berte s rezervou

Očkování proti hepatitidě B

- Očkuje se **v kombinaci** (u těch, kteří nebyli očkováni jako malé děti, i samostatně nebo dohromady s hepatitidou A). Očkovací látka je **vakcína vyrobená rekombinantně** na kvasince *Saccharomyces cerevisiae*

Další z poměrně nedávno zavedených očkování – i dříve ovšem používáno, ale jen u rizikových skupin (např. děti HBsAg pozitivních matek) či profesního rizika (zdravotníci)

Očkování proti dětské obrně

- Před časem se přešlo na **injekční Salkovu vakcínu (usmrcený virus)** která umožňuje kombinaci s několika jinými vakcínami (hexavakcína)
- Přeočkování v 10–11 letech se očkuje **samostatně**
- Dříve se používala se **perorální Sabinova vakcína – živý virus**. Je velmi účinná, ale má riziko komplikací, i když jen nepatrné

U nás se dětská obrna nevyskytuje, ale vyskytuje se v Asii a nedávno i v JV Evropě, takže cíl, kterým je celosvětová eradikace tohoto závažného onemocnění, je ještě daleko

Očkování proti spalničkám

- Očkuje se **v trojici se zarděnkami a příušnicemi**, ve všech třech případech jde o živé atenuované (= oslabené) viry
- U těchto očkování se nejčastěji objevují pochyby, jestli je nutné a vhodné

Ovšem spalničky jsou poměrně nepříjemné, pro dítě bolestivé onemocnění, a způsobují ekonomické ztráty (absence rodiče v práci)

Existuje i riziko sklerotizující spalničkové panencefalitidy (zánětu mozku), hlavně u dospělých. Je velmi vzácné, ale závažné.

Očkování proti zarděnkám

- S tímto očkováním se začalo v 80. letech, nejprve byly očkovány dívky ve 12 letech a pak i všechny dvouleté děti

Také zarděnky v době před očkováním znamenaly velké ekonomické ztráty, komplikace pro školy a školky apod.

Zarděnky jsou také nebezpečné u těhotných, kde existuje riziko potratu u infikovaných žen.

Očkování proti příušnicím

- Pro příušnice platí prakticky totéž co pro předchozí dvě choroby

Zatímco zarděnky byly nebezpečné těhotným dámám, příušnice hrozí spíše pánům (dospělým) – riziko zánětu varlat (orchitidy), vedoucí až k neplodnosti

Očkování proti chřipce

- Očkovací látka se připravuje z kmenů pěstovaných na vaječných zárodcích nebo buněčných kulturách
- V poslední době populárnější než dříve, vzhledem k riziku tzv. aviární chřipky (H5N1) a později hlavně „prasečí“ chřipky (H1N1)

U chřipky je ovšem třeba počítat s rizikem antigenního driftu (drobné změny antigenní struktury) a shiftu (větší antigenní posuny). Proto očkování nezanechává trvalou imunitu a musí se každý rok obnovovat

Očkování proti klíšťové encefalitidě

- Často žádané očkování – ovšem lidé většinou nechávají očkovat děti, ačkoli onemocnění **probíhá závažněji u dospělých, zejména starších**. Do 6 let se nedoporučuje (příliš velká zátěž organismu dítěte při současném očkování s pravidelnými očkovacími látkami)
- Očkuje se dvěmi dávkami zpravidla v zimním období, třetí („boosterová“) dávka následuje další zimu. Doporučuje se po třech letech přeočkovat.

Nechrání samozřejmě proti borelióze

Očkování proti meningokokovým infekcím

- Vzhledem k nízkému výskytu se v Evropě (navzdory vysokému počtu úmrtí mezi nakaženými) zpravidla neočkuje celá populace, ale jen rizikové skupiny (vojáci, lidé v kontaktu s rizikovými kmeny)
- Očkovací látky jsou různé podle toho, které seroskupiny meningokoků pokrývají. Problémem je **seroskupina B**, jejíž antigeny jsou slabé. Dlouhou dobu nebyla k dispozici žádná univerzální vakcína proti této skupině (pouze proti jednotlivým typům v rámci skupiny). Nyní již univerzální vakcína existuje, ale její účinnost je nejistá (první data hovoří o účinnosti kolem 74 %).

Typy očkovacích látek

- I mezi vakcínami proti ostatním skupinám meningokoků jsou rozdíly. **Staré tzv. polysacharidové** vakcíny chrání hůře než **nové tzv. konjugované** vakcíny
- I tady jsou navíc rozdíly v **seroskupinách** (samotné C, A + C nebo tetravakcína A + C + W135 + Y)
- B a C jsou zdaleka nejběžnější v Česku, ale například při hadždži do Mekky by se poutníci měli nechat očkovat proti W135

Očkování proti pneumokokovým infekcím

- Očkování proti pneumokokům bylo první, které v nové kategorii – tato očkování nejsou povinná, ale přesto jsou bezplatná (hrazená ze zdravotního pojištění). I když se proti němu ozývají různé hlasy, lze toto očkování spíše doporučit.

Význam pneumokoka

- *Streptococcus pneumoniae*, čili „pneumokok“, je bakterie (grampozitivní kok), která se v malém množství se nachází i v hltanech zdravých osob. Jinak je ale původcem **zánětů plic, paranasálních dutin, středního ucha, a také původcem infekcí krevního řečiště a zánětů mozkových blan (meningitid)**.
- Očkování má význam právě v prevenci těchto takzvaných **invazivních pneumokokových infekcí**
- Významný je jeho výskyt u osob po splenektomii (= odnětí sleziny, např. po havárii)

Dostupné očkovací látky

- **Polysacharidová vakcína**

- PNEUMO 23 (23 serotypů), vhodná jen u dospělých (například u ležících nemocných v rámci přecházení infekčním komplikacím)

- **Konjugované vakcíny** (další imunologická paměť a lepší imunitní odpověď u osob s nedostatečně vyvinutou imunitou, např. i děti do dvou let)

- Prevenar (7 serotypů)
- Prevenar 13 (13 serotypů)
- Synflorix (10 serotypů + záškrt, tetanus a dávivý kašel)

Očkování proti lidským papilomavirům (HPV)

- Mezi lidmi je známé jako „**očkování proti rakovině děložního krčku**“, protože cílem je opravdu očkovat zejména proti kmenům HPV, které mají vztah k tomuto typu rakoviny
- Pojišťovna v současnosti hradí očkování u **třináctiletých dívek** (nejúčinnější je totiž očkování u dívek před zahájením pohlavního života)
- Existují **dvě očkovací látky** – SILGARD, někde též pod názvem GARDASIL, a CERVARIX

Další očkování

- **proti planým neštovicím (1)**
- **proti různým tropickým chorobám** (žlutá zimnice, japonská encefalitida, cholera a různé další – záleží na oblasti, do které se cestuje)
- **proti HIV (výzkum)**

Nežádoucí účinky očkování

- Bylo by nezodpovědné tajit, že očkování může mít i **nežádoucí následky**.
- Pravda je i to, že mohou být i příčinou smrti.
- Příčinou nepříznivé reakce může být
 - **alergie** na některou složku očkovací látky (nejen na antigen, ale i na látky pomocné)
 - **podráždění imunitního systému**, zejména u osob s narušenou imunitou
 - u oslabených virů a bakterií může i **proběhnout vlastní onemocnění**, ovšem velmi slabě

Jsou důvodem proč neočkovat?

- Díky očkování již **lidé často zapomínají** na dobu, kdy po ulicích chodili lidé s aktivní tuberkulózou, kteří byli hrozbou pro ostatní. Zapomínají na tělesně postižené děti po prodělané dětské obrně.
- I **zdánlivě „neškodné“ nemoci**, jako jsou třeba příušnice či zarděnky, hrozí komplikacemi, poškozením plodu u těhotných a podobně.

Rizika a přínosy

- Každý zdravotnický postup přináší **riziko selhání či nežádoucích účinků**
- Proto také existuje **velmi přísná kontrola** ze strany státu (MZd, SÚKL, hygienik...) i stavovských organizací (ČLK) a odborných společností (ČLS JEP), aby nebyly používány postupy „non lege artis“, čili v nesouladu se současnými poznatky vědeckého poznání.
- Postupy, na kterých se všechny zmíněné instituce shodnou, mají jednoznačně prokázaný **větší přínos než riziko**

„Mám právo nenechat své dítě naočkovat“.

- **Není to pravda.** Dítě není majetkem matky. Tak jako matka nemá právo dítě týrat nebo ho jen tak přestat posílat do školy, tak také nemá právo ohrozit jeho zdraví tím, že ho bezdůvodně nenechá očkovat.
- **Není to pravda dvojnásob.** Nenaočkovat dítě znamená ohrozit třeba i cizí dítě, které nemohlo být naočkováno ze zdravotních důvodů. Čím menší je proočkovanosť populace, tím větší je riziko vzniku epidemického výskytu nemoci.

Povinné očkování: ano či ne?

- **Ve většině západoevropských zemí je většina očkování nepovinných.**
- Máme si je ale brát za vzor? Odborníci v některých těchto zemích nám **závidí náš současný systém**
- Navíc v těchto zemích není mezi lidmi zakořeněná tak velká „nechuť proti všemu oficiálnímu“, takže **mnoho lidí se nechává očkovat, i když nemusí** (lze pochybovat, že by to tak bylo i u nás)

*Můj osobní názor je tedy v tuto chvíli **spíše ano***

Opačný extrém



- Je ale i **opačný extrém**: někteří lidé pod tlakem reklamy vyžadují očkování, která pro ně či jejich děti nejsou vhodná
- Například u dětí do šesti let je zbytečné zatěžovat jejich organismus očkováním proti klíšťové encefalitidě. Takové děti jsou neustále prohlíženy rodiči, takže riziko, že by klíště bylo dost dlouho přisáté, je zanedbatelné. U malých dětí má onemocnění zpravidla navíc lehký průběh.
- *Věřme autoritám, pokud něco doporučují nebo nedoporučují, většinou k tomu mají dobré důvody.*

Imunologię

oka

Lokální imunita oka

- Oko bylo dříve považováno za tzv. **imunologicky privilegované místo**. Soudilo se tak z toho, že oční infekce jsou relativně málo časté na to, jak dobře přístupné je oko z venkovního prostředí
- Dnes víme, že vedle tzv. **hematookulární bariéry** se uplatňuje také řada regulačních procesů, které v oku probíhají

Slzy a spojivka

- **Slzy** poskytují ochranu oka především **mechanickým odplaváním mikrobů** i nečistot ze spojivkového vaku
- Slzy také obsahují **lysozym** a protilátky, zejména **sekreční formu IgA** (tzv. sIgA), která opsonizuje bakterie
- **Spojivka** působí nejen jako mechanická bariéra, ale obsahuje také množství neutrofilů, lymfocytů, plasmatických buněk. Bakterie jsou odstraňovány fagocytózou. I zde se uplatňuje lysozym

Lokální podráždění spojivky

- Při místním podráždění se spojivka **překrví**, je patrný **otok** a do spojivky se dostávají **bílé krvinky**. V případě atopické reakce se vyskytne **alergická konjunktivitida s pocity svědění a pálení**, často společně s alergickou rhinitidou (rýmou)
- Existují i reakce, které jsou projevem oddálené přecitlivělosti na různé mikrobiální antigeny. Typická je u **stafylokokových zánětů spojivky a očního víčka**. Podílejí se na ní T i B lymfocyty. Tato reakce se nazývá **flykténa**. Dříve se reakce vyskytovaly u TBC

Rohovka a přední komora oka

- **Rohovka** téměř neobsahuje cévy ani bílé krvinky. Při podráždění do rohovky **putují tzv. Langerhansovy buňky**, zároveň s tím se v rohovce objeví cévy – tzv. vaskularizace, při které rohovka přestane být průhledná
- Při vstupu antigenu do **přední komory oční** se objeví speciální **útlum imunitní odpovědi**. Jde o cílenou reakci, ne jen o „imunitní nevšímavost“, jak se myslelo dřív. Fenomén je označován jako ACAID (**A**nterior **C**hamber **A**ssociated **I**mmune **D**eviation). Podílejí se na něm interleukiny a různé typy lymfocytů. Významný je tzv. **cytokin TGF beta**

Čočka a živnatka (uvea)

- **Čočka** je zvláštní svým izolovaným vývojem v časně embryogenezi. **Antigeny vlastní čočky jsou** imunitním systémem **vnímány jako cizí**. Za normálních okolností ale rozvoji zánětu brání tlumivé mechanismy. Někdy ale regulační mechanismy nestačí, tímto způsobem vznikají i některé případy katarakt – šedých zákalů.
- **Živnatka čili uvea** (= cévnatka, duhovka a řasnaté tělísko) je místo, kde mohou pobíhat různé typy zánětů, ale mnoho se o tom neví (obtížný výzkum). Zajímavé je, že při napadení živnatky jednoho oka dochází k reakci i na zdravém oku. Tomuto jevu se říká **sympatická oftalmie**

Sítnice

- Buňky **sítnice** produkují různé speciální cytokiny, které modulují místní imunitní odpověď.
- Někdy v sítnici vznikají **autoimunitní záněty**. Podílí se na nich tzv. **retinální S antigen**. V pokusech na zvířatech došlo ke vzniku tzv. experimentální autoimunitní uveitidy, jejíž příznaky byly podobné některým případům lidských nemocí.

Děkuji za pozornost

Rukopis práce Edwarda Jennera,
jednoho z prvních, kteří očkovali



Case 11th

The more accurately to observe the progress of the infection, I selected a healthy Boy about eight years old for the purpose of inoculation for the Cow-pox. The matter was taken from a suppurated sore on the hand of a Dairy Maid. She was infected by her Master's Cows and ^{inoculated} inserted, on the 14th of May 1796, into the arm of the Boy, by means of two superficial incisions, each about three quarters of an inch long. On the 7th day he complained of uneasiness in the axilla, & on the 9th he became a little shilly, lost his appetite, and had a slight head-ach. During the whole of this day he was perceptibly indisposed, & had rather a restless night; but, on the day following, he was perfectly well. The appearance, and progress of the incisions to a state of maturation, were ~~was~~ pretty much the same as when performed in a similar manner by variolous matter. The only difference, I perceived, was, that the edges assumed rather a darker hue, and that the effluence spreading round the incisions, took on rather more of an erysipelatous look, than we commonly perceive when variolous matter has been made use of for the same purpose.