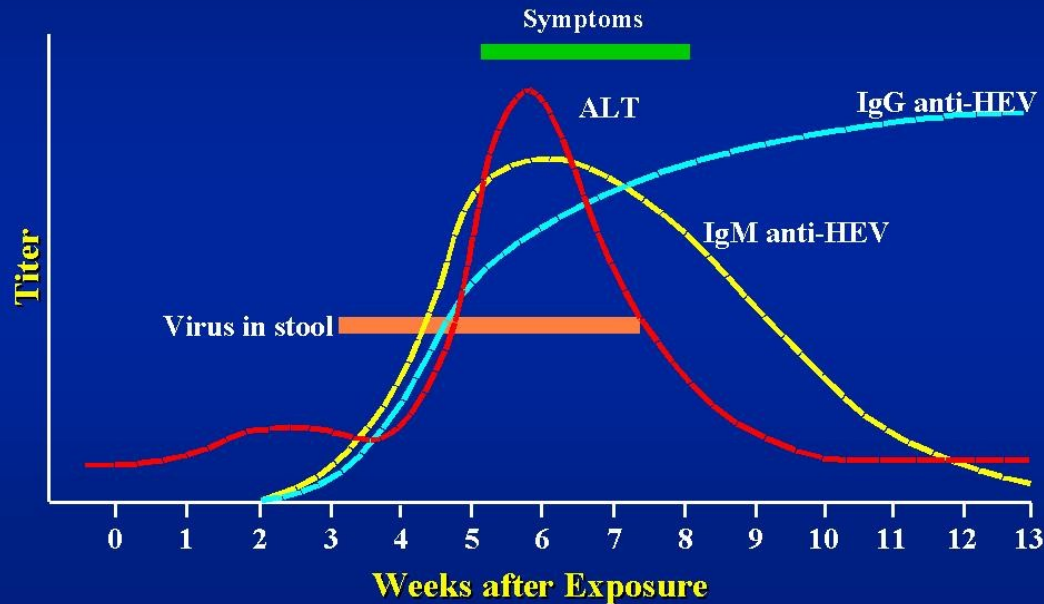


Mikroby a lidské tělo T02

Hepatitis E Virus Infection Typical Serologic Course



virology-online.com/viruses/HepatitisE.htm
virology-online.com/viruses/HepatitisE.htm

Mikrobiologie a imunologie – RV2BP_MIKR

Ondřej Zahradníček

zahradnicek@fnusa.cz, 777 031 969

Co nás dnes čeká

- Povídání o **imunitním systému** (s důrazem na imunitu proti mikroorganismům)
- Povídání o **poruchách imunity**
- Povídání o **diagnostických reakcích průkazu antigenu, antigenní analýzy a průkazu protilátek**
- Povídání o **imunoterapii** a hlavně **imunizaci**, tedy očkování a pasivní imunizaci

Imunologie a alergologie a jejich vztah k mikrobiologii

- **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.

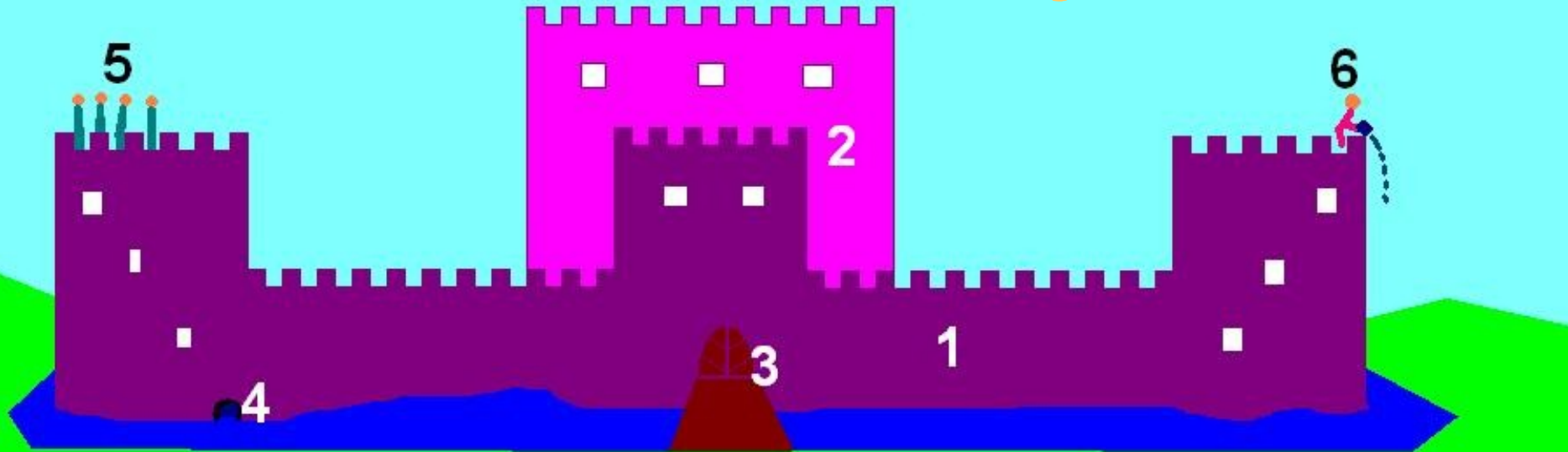
Základní rozdělení mechanismů obranyschopnosti organismu

Anatomické bariéry a funkční mechanismy		
imunita	Vlastní	Nespecifická buněčná
		Specifická buněčná
		Nespecifická látková
		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, zvýšená teplota u viróz apod.

Hrad Imunštejn



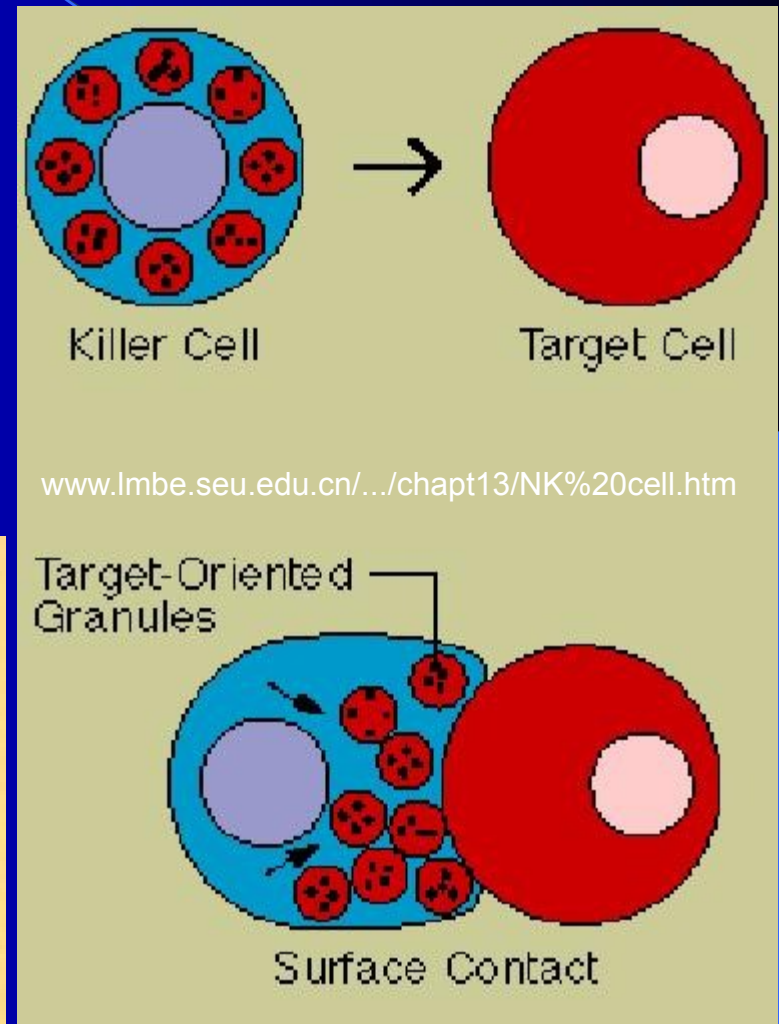
- 1 – vnější hradba (kůže)
- 2 – vnitřní opevnění (hematoencefalická bariéra)
- 3 – dubová brána (sliznice – slabší než hradby, ale pevná)
- 4 – stoka (teoreticky možnost vniknout dovnitř, ale proud odpadní vody brání vniknutí)
- 5 – obránci hradu (buněčná imunita)
- 6 – vylévání horké vody přes hradby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

Nespecifická buněčná imunita

- **neutrofilly** – je jich nejvíc, krátká životnost, nedělí se, musí "uzrát" nové
- **monocyty** (v periferní krvi) / makrofágy – (ve tkáních) – dlouhá životnost, mohou se dělit
- **eozinofily** – zmnoženy u některých typů alergie a u infestací červy
- **bazofily** (v krvi) / **mastocyty** (ve tkáních) – po aktivaci (kontaktu s cizorodým materiálem) uvolňují histamin a jiné látky
- **NK-buňky** (z anglického natural killer) přímo, bez imunizace zabíjejí cizorodé nebo i vlastní, ale "zvrhlé" buňky (nádorové, nakažené)

Různé typy bílých krvinek

<http://dispourquoipapa.free.fr/imgfiches/ho0044/leucocyte.jpg>



<http://svtboudier.free.fr/classede3eme/immunite/lympho.png>

Nespecifická humorální imunita 1

- **Histamin** a další látky uvolňované bazofily – rozvoj takzvaných atopických příznaků – rýma, astma, kopřivka
- **Komplement** = 7 – 10 % sérových globulinů, hlavně z **■** frakce; může být aktivován nespecificky (pomalu) nebo pomocí protilátek (rychle). Funkce:
 - **chemotaxe** – "přilákání" bílých krvinek k bakteriím
 - **opsonizace** – "ochucení" bakterií, aby "chutnaly" leukocytům
 - **podíl na ničení bakterií** a jiných cizorodých faktorů

Nespecifická humorální imunita 2

- **Interleukiny** – produkovány různými leukocyty po kontaktu s cizorodým materiálem, mnoho typů, funkce:
 - **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:
 - "**přilákání**" a **aktivace buněk**, zodpovědných za zánět (neutrofily, makrofágy)
 - podpora **množení aktivovaných lymfocytů**
- **Interferon** – účinný proti virům a některým nádorům

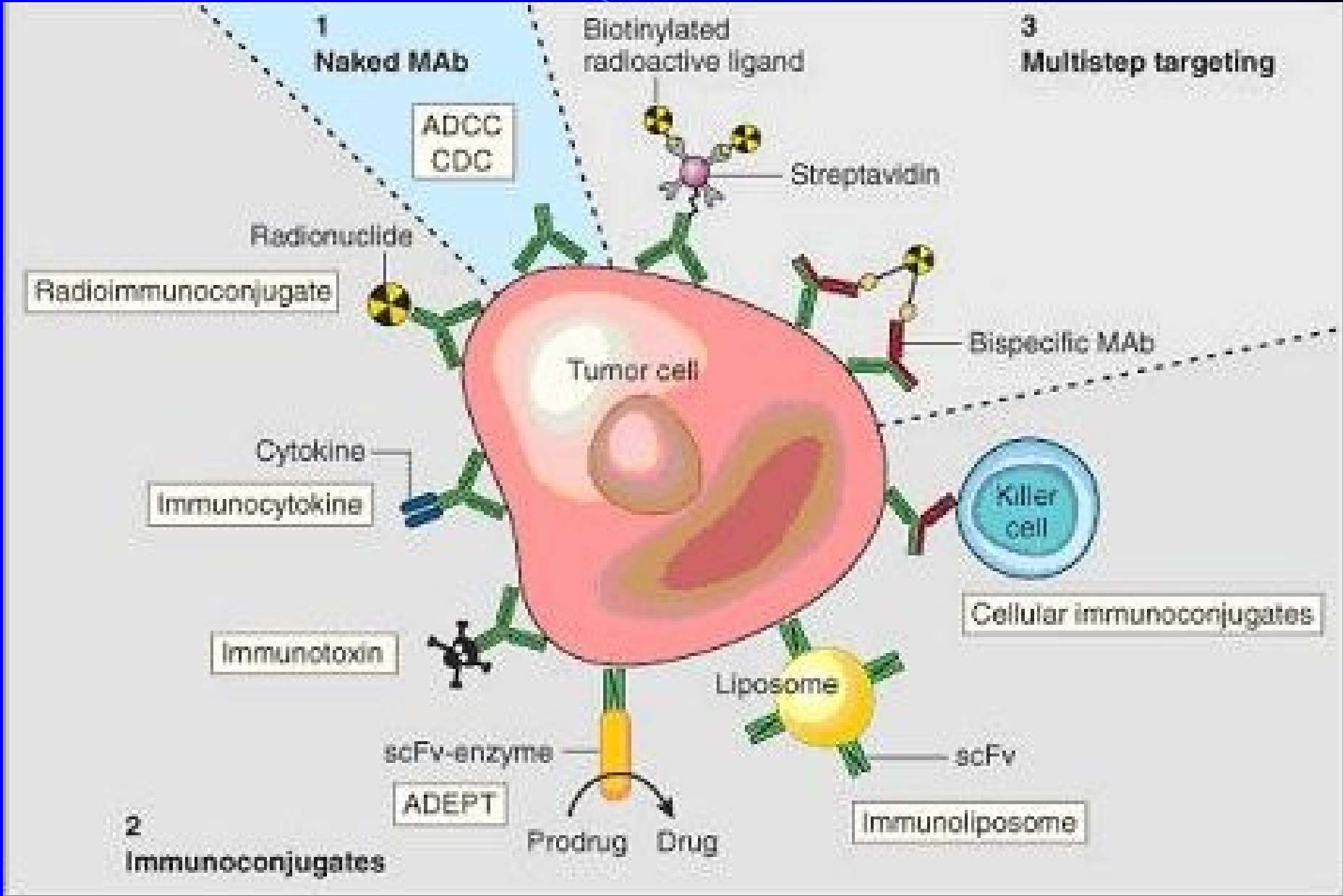
Specifická buněčná imunita: zaměřená hlavně na nitrobuněčné parazity (viry, TBC)

- **Lymfocyty** – vznik v kostní dřeni, vyskytují se hlavně v mízních uzlinách a slezině, při kontaktu s cizorodým materiálem se začnou mohutně množit
- **T-lymfocyty** – zrají částečně v brzlíku – jsou zodpovědné za buněčnou imunitu
- **B-lymfocyty** (v krvi) / **plasmatické buňky** (v lymfoidních tkáních) – produkují protilátky specificky proti "svým" antigenům (viz dále)

Specifická látková imunita – nejdříve co je to antigen a protilátka

Co je to antigen?

- je to 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

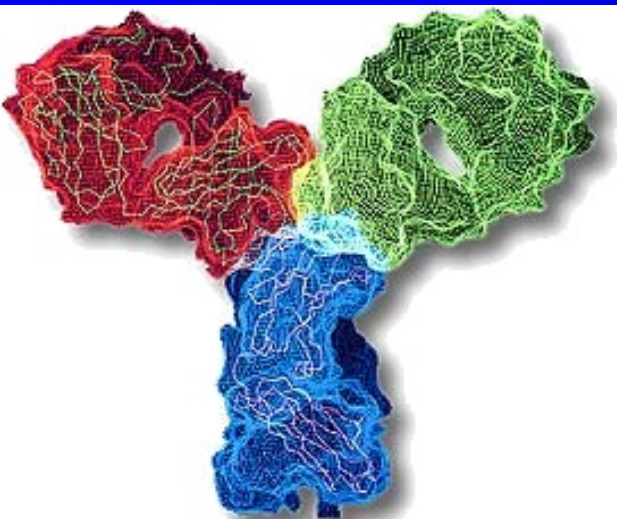


Příklady antigenů

- **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"

Protilátka (specifická humorální imunita)

- **protilátky – gama globuliny**, v séru i tkáních, produkovány B-lymfocyty. Protilátka se vždy vytváří jako odezva makroorganismu na podráždění určitým mikroblem.
- **účinky:**

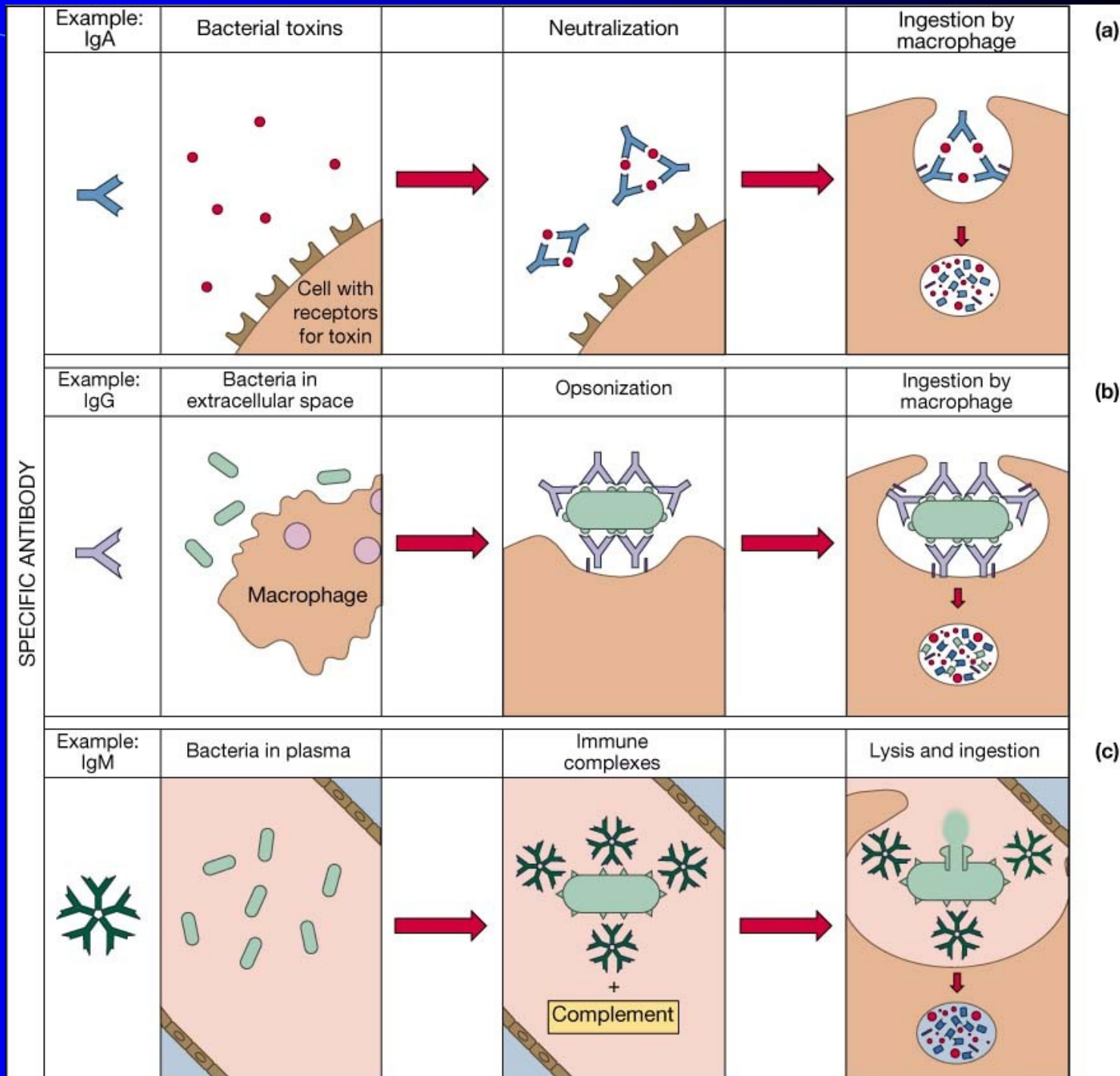


- **přímé zneškodnění** – možné jen u virů a bakteriálních jedů, ne však (zpravidla) u celých bakterií
- **opsonizace** ("ochucení" bakterií)
- **posílení funkce komplementu**

Třídy protilátek

- **IgG** – největší část protilátek, začnou 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)

Různé funkce protilátek



Protilátky a průběh infekce

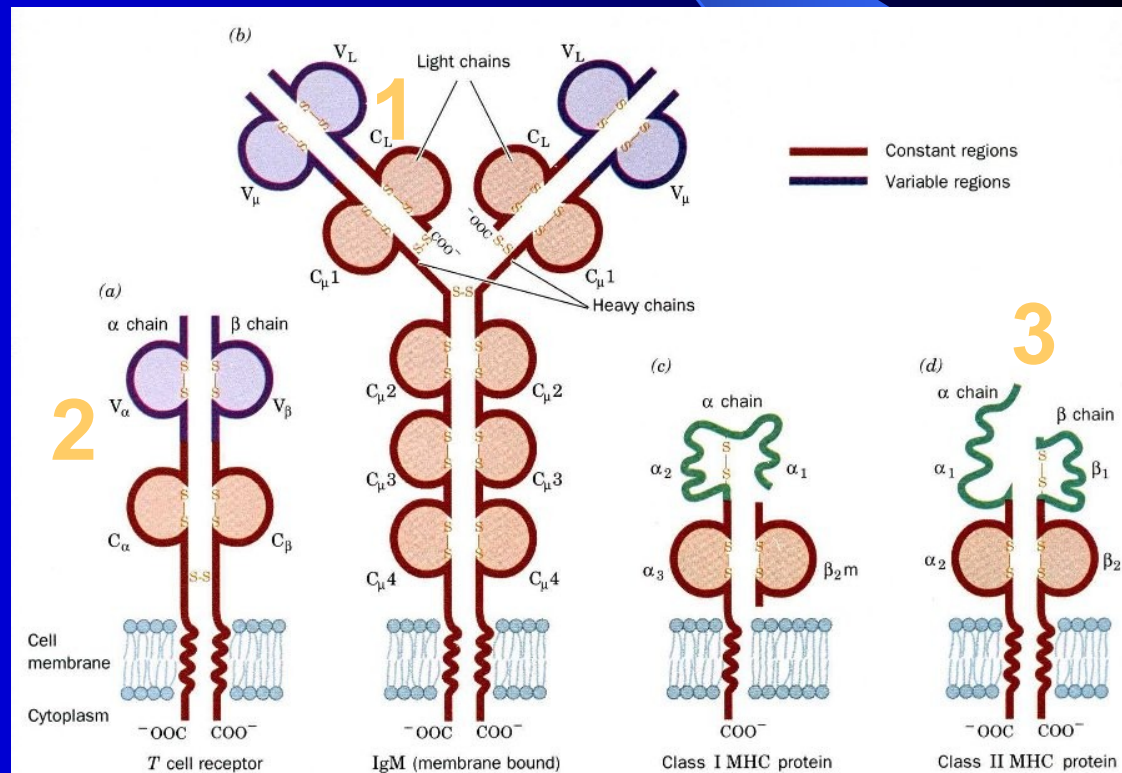
- při infekci se jako první tvoří IgM, jejich hladina ale brzo zase klesá
- až později se začínají tvořit i IgG, přetrvávají však dlouhodobě až celoživotně

Protilátky a mateřství

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

Podobné protilátkám

- Struktury podobné protilátkám¹ najdeme i na buňkách účastnících se buněčné imunity,² a jsou součástí tzv. hlavního komplexu histokompatibility (MHC)³



Lymfoidní tkáně – kde se soustřeďují buňky imunitního systému

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

Imunodeficiency (některé složky imunitního systému chybějí nebo jsou defektní) – 1

- Deficity nespecifické buněčné imunity (tj. hlavně různých bílých krvinek kromě lymfocytů)
 - sklon ke kožním infekcím a abscesům
 - léčba: transfúze leukocytárních koncentrátů
- Deficity nespecifické humorální imunity (hlavně komplementu)
 - sklon k bakteriálním infekcím
 - léčba: mražená plasma (obsahuje komplement)

Imunodeficiency (některé složky imunitního systému chybějí nebo jsou defektní) – 2

- Deficity specifické buněčné imunity (T-lymfocytů)
 - sklon k infekcím virovým, parazitárním, plísňovým, tuberkulóze
 - do této skupiny patří i AIDS
- Deficity specifické humorální (= protilátkové) imunity
 - chybí některé imunoglobuliny, sklon ke všem infekcím, hlavně bakteriálním
 - léčba: pacientovi se 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, při proniknutí alergenu do krevního oběhu

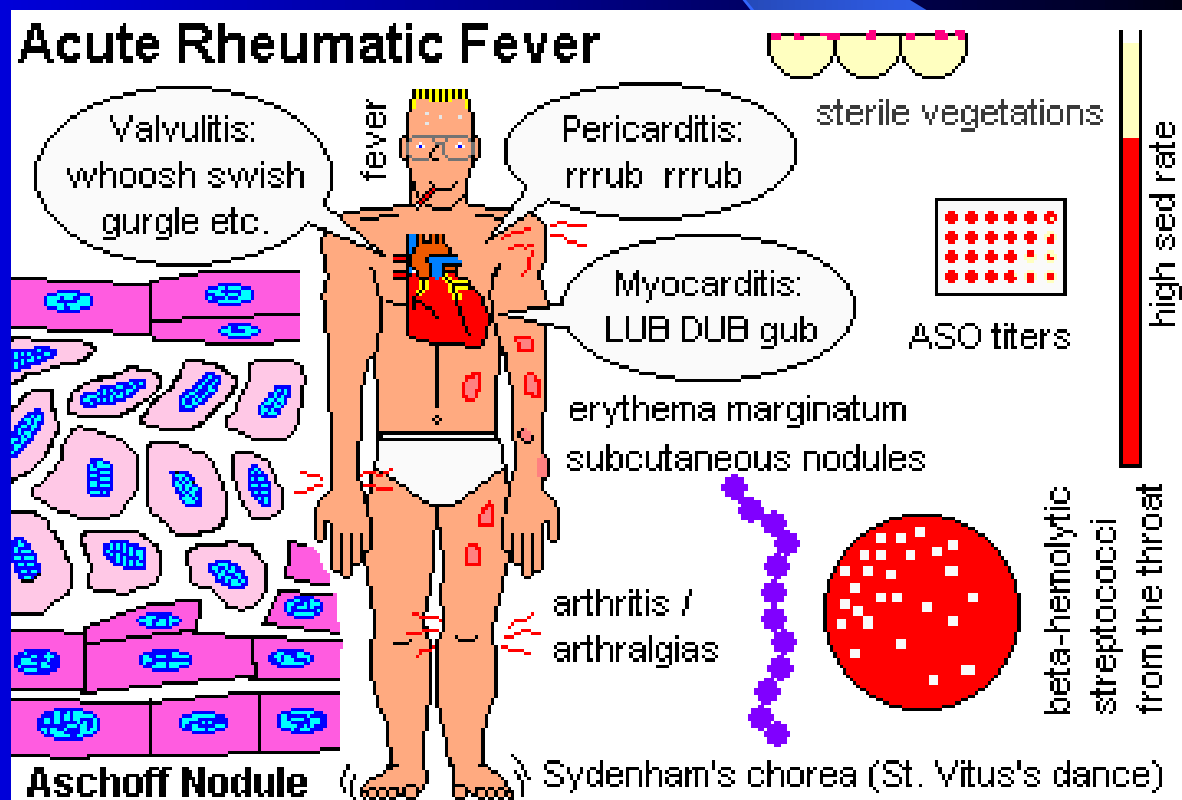
Další typy přecitlivělosti

- **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 nadprodukcí 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

<http://mednote.co.kr>



Průkaz antigenu
+ průkaz
protilátky

Metody založené na interakci antigen – protilátka

- Je to **praktické diagnostické využití** toho, co víme o antigenech a protilátkách
- Zatímco **průkaz antigenu patří mezi přímé metody** (po boku metod jako je mikroskopie nebo kultivace na agarech), **průkaz protilátky patří mezi metody nepřímé**

Zopakujme si přehled metod

- **Metody přímé:** Hledáme mikroba, jeho část či jeho produkt
 - Přímý průkaz ve vzorku – pracujeme s celým vzorkem
 - Identifikace kmene – určení vypěstovaného izolátu
- **Metody nepřímé:** Hledáme protilátky. Protilátka není součástí ani produktem mikroba – je produktem makroorganismu

Přehled metod přímého průkazu

Metoda	Průkaz ve vzorku	Identifikace
Mikroskopie	ano	ano
Kultivace	ano	ano
Biochemická identifikace	ne	ano
Průkaz antigenu	ano	ano
Pokus na zvířeti	ano	v praxi ne
Molekulární metody	ano	v praxi ne*

*netýká se molekulární epidemiologie – sledování příbuznosti kmenů

Antigen (Ag) z pohledu diagnostiky

Antigen je **struktura na povrchu mikroba** (nebo něčeho jiného), které tělo provokuje k tvorbě protilátek. Je to tedy část mikroba.

Antigen **se dá prokázat pomocí protilátky**, která se proti němu vytvořila například u zvířete

Protilátka (Ig = imunoglobulin) z pohledu diagnostiky

Protilátka je **bílkovina, imunoglobulin, produkt imunitního systému člověka** (nebo zvířete).

Protilátka **se dá prokázat pomocí specifického antigenu**, proti kterému se vytvořila

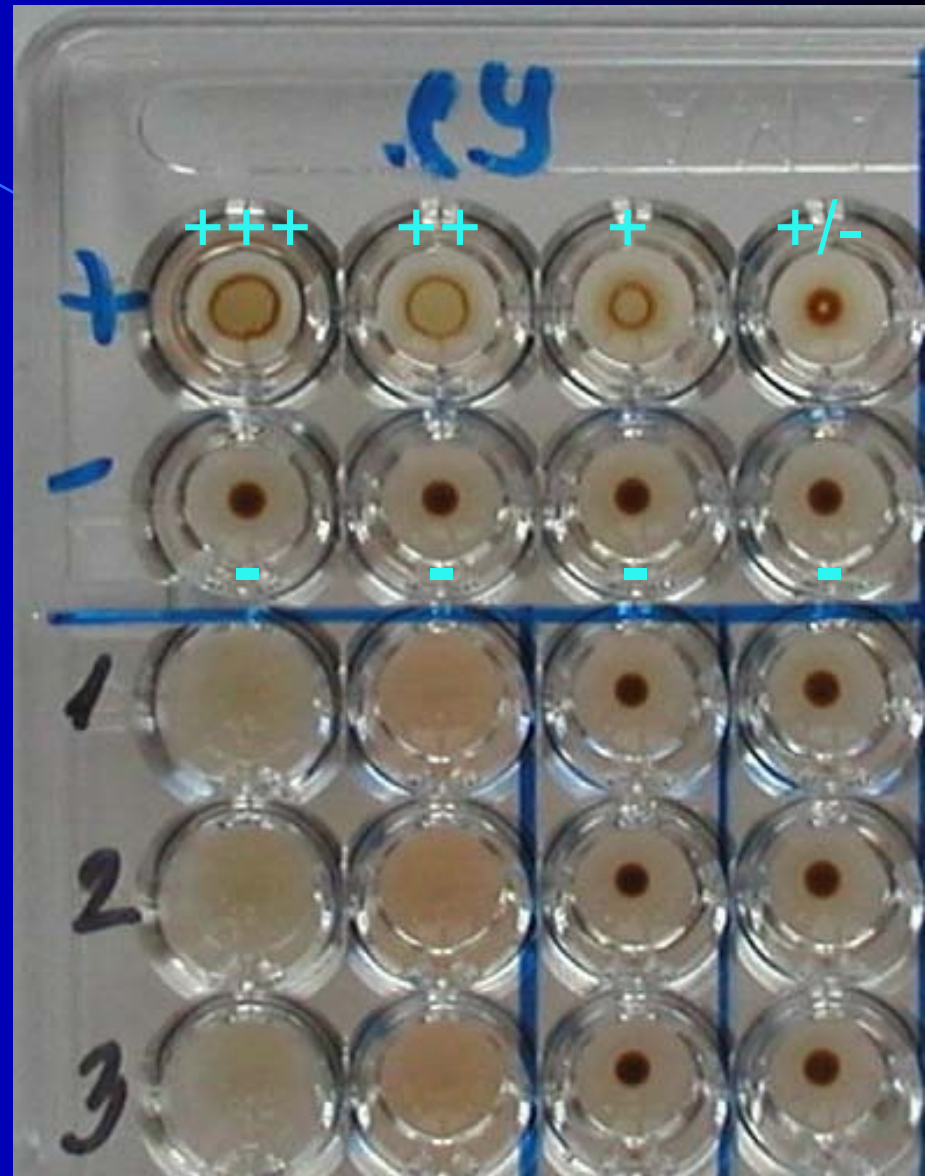
Serologické metody (založené na interakci antigen – protilátka)

- **pracují s reakcí antigen – protilátka** (za vzniku komplexu); vzájemně se liší způsobem detekce komplexu antigen – protilátka
- **při stejném principu metod se dají využít pro průkaz antigenu** (pomocí zvířecí protilátky) **i pro průkaz protilátky v těle pacienta** (pomocí antigenu mikroba, nebo i celého mikroorganismu)

Jak si to představit

- Neznámý klíč mohu zkoušet strkat do různých zámků, abych zjistil, ke kterému z nich se hodí: **testuji klíč pomocí různých zámků**
- Neznámý zámek mohu zkoumat tak, že do něj zkouším strkat různé klíče, abych zjistil, který klíč se k němu hodí: **testuji zámek pomocí různých klíčů**
- **Přitom není pochyb, že zámek je něco úplně jiného než klíč!**

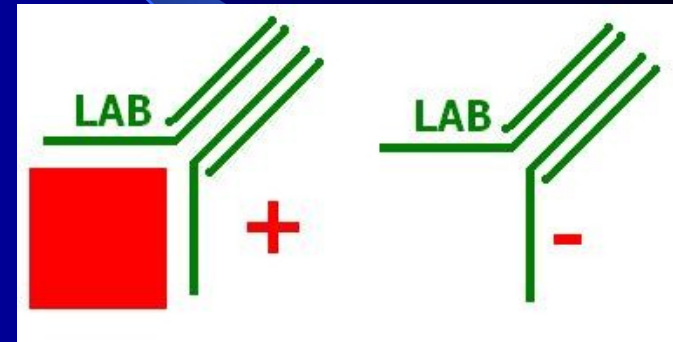
Serologická reakce v praxi



Protilátku antigenem, nebo antigen protilátkou?

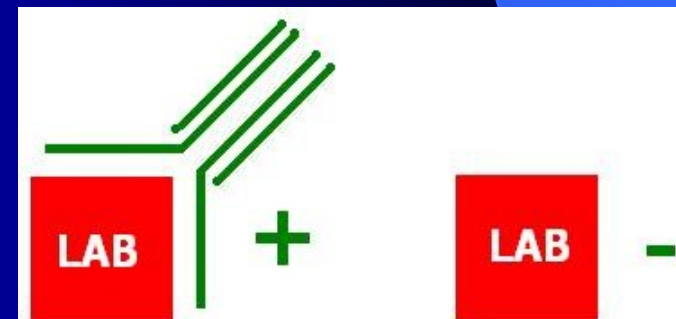
Průkaz antigenu: laboratorní protilátky (zvířecího původu) + vzorek pacienta nebo kmen mikroba.

Přímá metoda



Průkaz protilátky: laboratorní antigen (mikrobiální) + sérum (výjimečně sliny, likvor) pacienta

Nepřímá metoda



Různé vzorky

- **Průkaz antigenu ve vzorku** je přímou metodou, stejně jako třeba kultivace či mikroskopie. Jako vzorek tedy použijeme to, v čem předpokládáme nález mikroba: u meningitidy mozkomíšní mok, u střevních nákaz stolici apod. Nebo použijeme kmen, který jsme z takového vzorku izolovali (pak jde o **antigenní analýzu kmene**)
- **Průkaz protilátek** je metodou nepřímou. Až na naprosté výjimky hledáme protilátky v jednom jediném typu vzorku: v séru

Průkaz antigenu a antigenní analýza

- **V rámci průkazu antigenu** (tedy přímého průkazu) lze tedy dále rozlišit dva podtypy:
 - **Přímý průkaz antigenu ve vzorku**, například ve vzorku mozkomíšního moku
 - **Antigenní analýza (identifikace) kmene**, izolovaného ze vzorku (například kmene meningokoka)
- U **nepřímého průkazu** naopak vždy pracujeme se vzorkem, a to **se vzorkem séra**, jak již bylo uvedeno

Serologická laboratoř



Foto: archiv MÚ

Čerstvá, nebo dávno prodělaná nákaza?

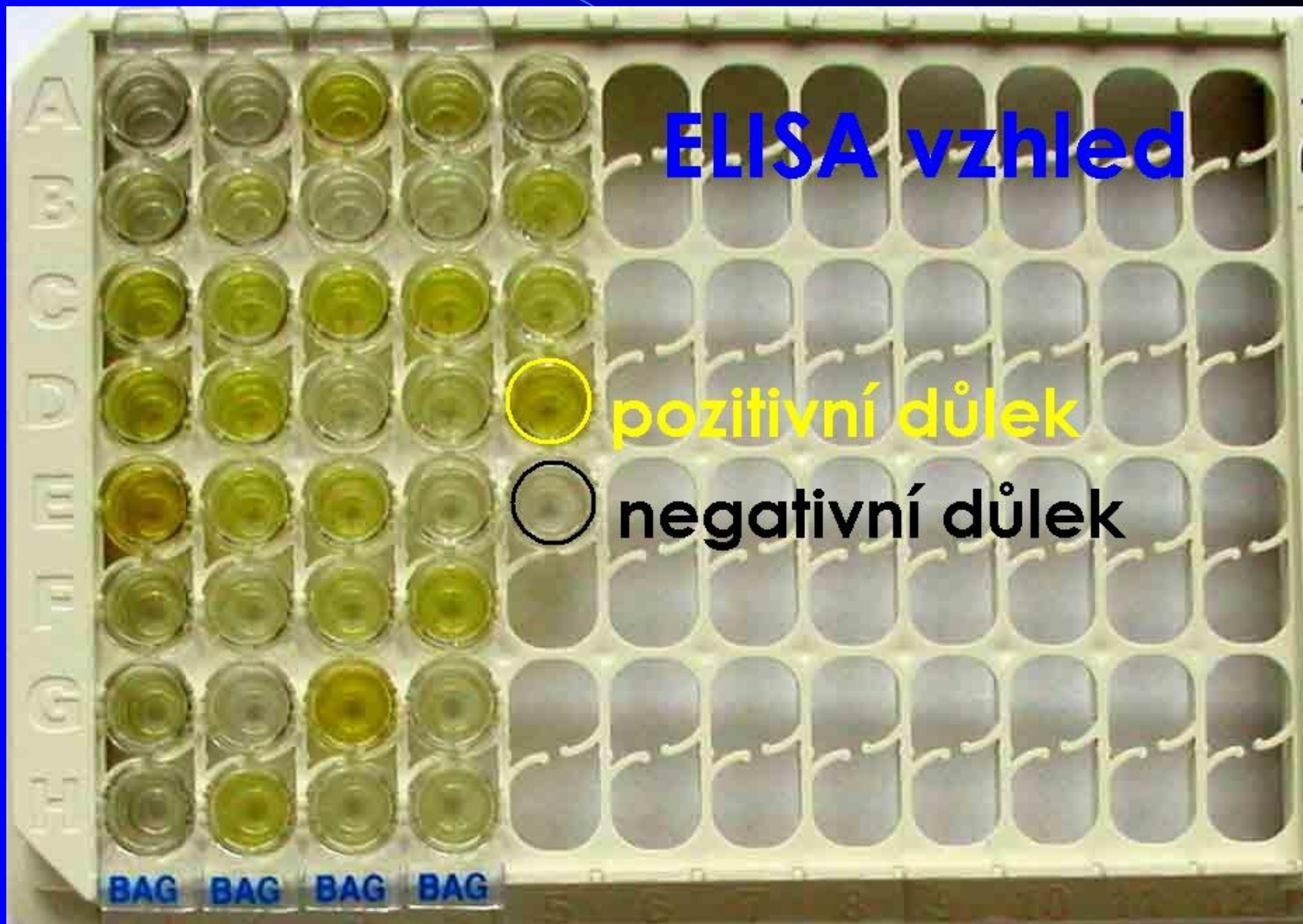
- Po nákaze přetrvávají protilátky dlouhodobě, někdy celoživotně. Samotný nálezn protilátek tedy tolik neznamena. Pro rozlišení čerstvé x dávno prodělané nákazy se používá:
 - **zjištění množství protilátek** (jako tzv. titru) a **změna tohoto množství v čase** (dynamika titru; za významnou se považuje čtyřnásobná změna, anebo tzv. serokonverze = v prvním vzorku ještě protilátky nejsou, ve druhém ano)
 - **rozlišení protilátek třídy IgM a IgG** (jen u některých novějších reakcí je to ovšem možné)
 - **stanovení tzv. avidity** (síly vazby protilátek)

Průběh protilátkové odpovědi

- **Akutní infekce:** velké množství 1
protilátek, převážně třídy IgM
- **Pacient po prodělané infekci:** malá
množství protilátek, hlavně IgG 2
(imunologická paměť)
- **Chronická infekce:** různé možnosti



Ukázka serologické reakce ELISA



Nespecifické antigeny a heterofilní protilátky

- **Nespecifický antigen** (Paul-Bunnellova reakce): protilátky reagují s nějakým jiným antigenem než s antigenem mikroba
- **Heterofilní protilátky**: protilátky nejsou namířeny přímo proti mikrobu, ale proti nějaké molekule, která se při infekci tvoří (kardiolipin u syfilis)

Přehled sérologických metod

- Precipitace
- Aglutinace (a aglutinace na nosičích)
- Komplementfixační reakce (KFR)
- Neutralizace (ASLO, HIT, VNT)
- Reakce se značenými složkami:
 - Imunofluorescence (IMF)
 - Radioimunoanalýza (RIA)
 - Enzymová imunoanalýza (EIA, ELISA)
 - Imunoblotty (= zvláštní případ ELISy)

Principy jednotlivých metod

- **Aglutinace a precipitace:** komplex Ag – Ig je viditelný. U precipitace se použije samotný Ag, u aglutinace je Ag navázán na částici
- **Komplementfixace:** složitá reakce s využitím jedné složky imunitního systému – komplementu (užívá se morčecí komplement)
- **Neutralizace:** využití přirozené schopnosti protilátek neutralizovat účinek viru či toxinu
- **Reakce se značenými složkami:** postupné navazování na povrch, co se neodplaví, zůstane a je detekováno

Rozdíl mezi staršími a novějšími metodami

- **Starší metody** (aglutinace, komplementfixace, neutralizace) neumějí rozlišit protilátky třídy IgG a IgM. Proto je tu nutno odebírat dva vzorky séra a sledovat dynamiku titru. Důležité je na žádanku uvést datum prvních příznaků a údaj, zda jde o I. či II. vzorek séra!
- **Novější metody** toto nepotřebují. Titry se nezjišťují, u metody ELISA se zato zjišťují hodnoty absorbance, odpovídající intenzitě reakce (množství molekul, které reagovaly)

„Titritidy“

- Ve víru moderní technicky se často zapomíná, že **původním cílem bylo vyléčit pacienta**, který má nějaké potíže
- Občas se stane, že pacient už dávno potíže nemá, ale **„musí“ se dál vyšetřovat** nebo dokonce léčit, protože „má přece ty protilátky“
- Někdy tomuto klamu podléhají **pacienti, často bohužel i samotní lékaři**
- Mikrobiologové tomu říkají „titritidy“. Jediným „problémem“ pacienta je totiž nějaký **titr protilátek**

Nemoc a protilátková odpověď

Jaký je vlastně normální průběh infekční nemoci (příznakový průběh)?

- Člověk se nakazí, zpravidla to neví
- Po inkubační době se nemoc začne projevovat. V té době se imunita teprve vyvíjí
- Poté u většiny nemocí díky imunitě dojde ke zlepšení stavu
- **Pacient už je zdravý, ale imunita stále přetrvává a jen pozvolna se snižuje**

K tomu musíme připočítat případy, kdy nemoc proběhne bezpříznakově, ale protilátková odpověď opět proběhne.

„Mám nějaké protilátky“. Co s tím?

- Pokud jde o **protilátky třídy IgG**, nalezené v malém množství, tak je to normální nález a dokonce dobrá zpráva. Znamená to, že člověk je proti dané nemoci chráněn (protože ji dříve prodělal, nebo je očkovaný)
- Pokud jde o protilátky třídy **IgM či IgA**, je takový nález závažnější. I tak ale není důvod k panice, zvláště pokud ten člověk nemá žádné potíže a na protilátky se přišlo náhodou
- *Na druhou stranu nepřítomnost protilátek nevylučuje např. velmi čerstvou infekci!*

Imunologické laboratoře

- **Imunologické laboratoře** fungují zpravidla v rámci velkých nemocnic (např. Ústav klinické imunologie a alergologie ve FN u sv. Anny v Brně – ÚKIA), nebo v rámci klinických laboratoří
- V některých případech (již zmíněný ÚKIA) 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 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, autoprotilátky, případně cirkulující imunokomplexy antigen-protilátka
 - zpravidla však nestanovují množství protilátek proti mikrobiálním antigenům, to zůstává součástí práce mikrobiologie (serologie)

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
 - pomůžeme, aby se naučil ryby chytat – aktivní imunizace
 - 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 pasivní (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 = 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 provádí ihned po narození a nepřeočkovává se, jen se kontroluje stav imunity (tzv. tuberkulínovým testem).
- **Bakteriny** – celé usmrcené bakterie. Například 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. *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.

Druhy očkování

- **Základní očkování** – dnes již deset onemocnění, proti nimž se očkuje tzv. očkovacího kalendáře, (TBC, hexavakcína, trivakcína MMR + přeočkování)
- **Očkování mimo tento základ, např.**
 - **Očkování u profesionálního rizika** (hepatitida B u zdravotníků, klíšťová encefalitida u lesníků)
 - **Očkování před cestou** (žlutá zimnice...)
 - **Očkování pro oslabené** (chřipka)
 - **Očkování profylaktické** (vzteklina)
 - **Očkování na přání** (chřipka, klíšťová encefalitida)

Očkovací kalendář 2009

VĚK	NEMOC, proti které očkujeme
4. den až 6. týden	tuberkulóza
13. až 16. týden 1. dávka <u>hexavakcíny</u>	<ul style="list-style-type: none"> záškrť tetanus dávivý kašel invazivní onemocnění <u>Haemophilus influenzae</u> přenosná dětská obrna žloutenka typu B
17. - 20. týden 2. dávka <u>hexavakcíny</u>	dtto
21. - 24. týden 3. dávka <u>hexavakcíny</u>	dtto
13. - 18. měsíc 4. dávka <u>hexavakcíny</u>	dtto
15. - 18. měsíc	<ul style="list-style-type: none"> spalničky, příušnice, zarděnky (1. dávka)
21. - 28. měsíc	<ul style="list-style-type: none"> spalničky, příušnice, zarděnky (2. dávka) <p>přeočkování v minimálním odstupu 6 - 10 měsíců, horní věková hranice není omezena</p>
2. rok	<ul style="list-style-type: none"> tuberkulóza <p>pouze u dětí s negativní tuberkulinovou zkouškou a u dětí bez jizvy po očkování</p>
5. - 6. rok	<ul style="list-style-type: none"> záškrť, tetanus, dávivý kašel <p>přeočkování</p>
10. - 11. rok	<ul style="list-style-type: none"> dětská přenosná obrna <p>přeočkování</p>
11. - 12. rok	<ul style="list-style-type: none"> tuberkulóza <p>přeočkování pouze u dětí s negativní tuberkulinovou zkouškou</p>
12. - 13. rok	<ul style="list-style-type: none"> žloutenka typu B <p>pouze u dětí, které nebyly očkovány v prvních měsících života (3 dávky v rozestupu 0, 1 a 6 měsíců)</p>
14. - 15. rok	<ul style="list-style-type: none"> tetanus <p>přeočkování, další vždy po 10 - 15 letech</p>

VĚK	NEMOC, proti které očkujeme
4. den až 6. týden	tuberkulóza
13. až 16. týden 1. dávka <u>hexavakciny</u>	<ul style="list-style-type: none"> • záškrť • tetanus • dávivý kašel • invazivní onemocnění <u>Haemophilus influenzae</u> • přenosná dětská obrna • žloutenka typu B
17. - 20. týden 2. dávka <u>hexavakciny</u>	dtto
21. - 24. týden 3. dávka <u>hexavakciny</u>	dtto
13. - 18. měsíc 4. dávka <u>hexavakciny</u>	dtto
15. - 18. měsíc	• spalničky, příušnice, zarděnky (1. dávka)
21. - 28. měsíc	• spalničky, příušnice, zarděnky (2. dávka) přeočkování v minimálním odstupu 6 - 10 měsíců, horní věková hranice není omezena

2. rok	<ul style="list-style-type: none">• tuberkulóza pouze u dětí s negativní tuberkulinovou zkouškou a u dětí bez jizvy po očkování
5. - 6. rok	<ul style="list-style-type: none">• záškrť, tetanus, dávivý kašel přeočkování
10. - 11. rok	<ul style="list-style-type: none">• dětská přenosná obrna přeočkování
11. - 12. rok	<ul style="list-style-type: none">• tuberkulóza přeočkování pouze u dětí s negativní tuberkulinovou zkouškou
12. - 13. rok	<ul style="list-style-type: none">• žloutenka typu B pouze u dětí, které nebyly očkovány v prvních měsících života (3 dávky v rozestupu 0, 1 a 6 měsíců)
14. - 15. rok	<ul style="list-style-type: none">• tetanus přeočkování, další vždy po 10 – 15 letech

Očkování proti TBC

- Očkuje se **samostatně**, momentálně první týden po narození (bouřlivě se diskutuje o možné změně)
- 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

Očkování proti TBC

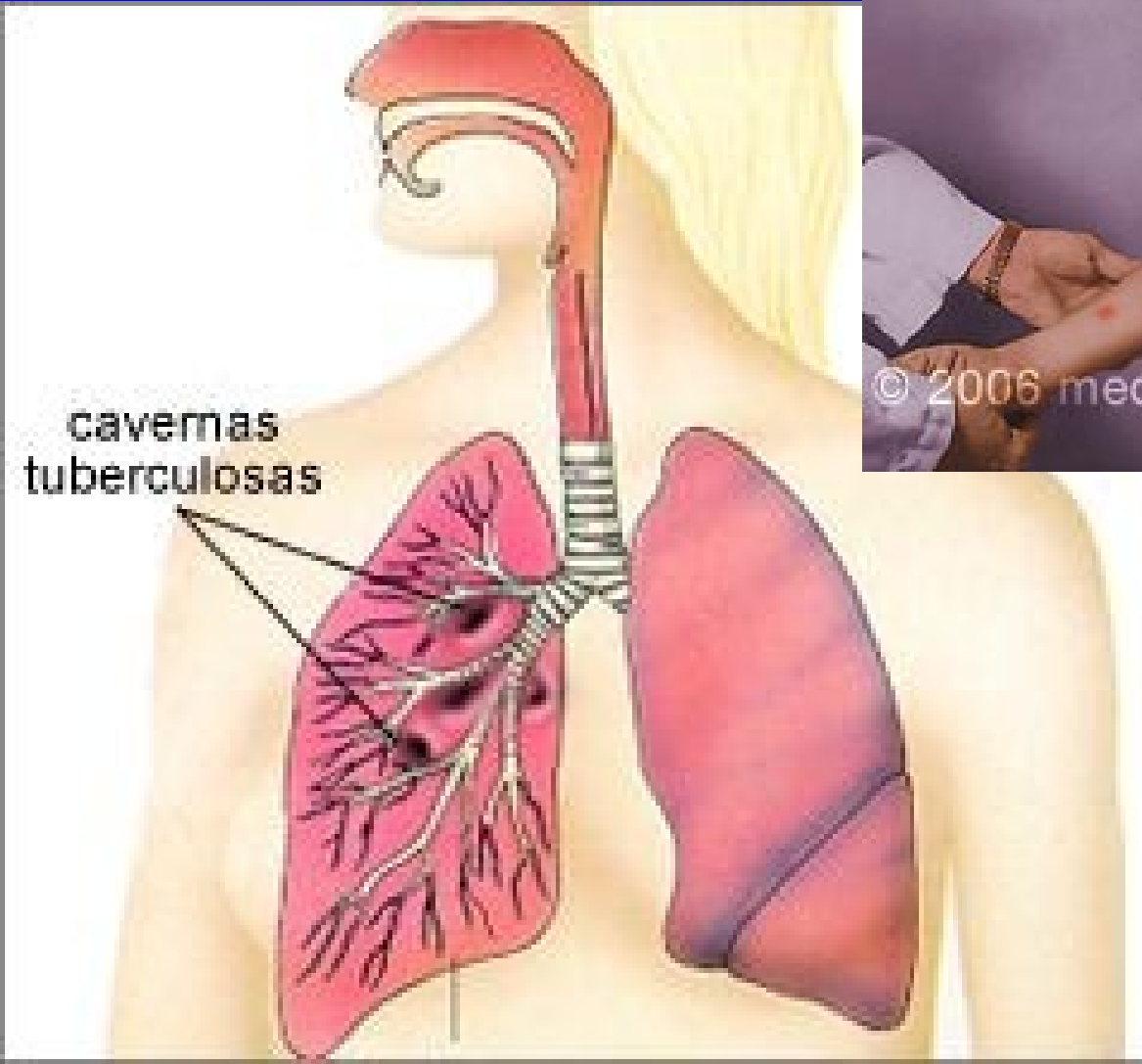
www.indoindians.com/health/vaccine.htm



Calmette-Guérinův bacil (odtud pojem „kalmetizace“)



Tuberkulóza



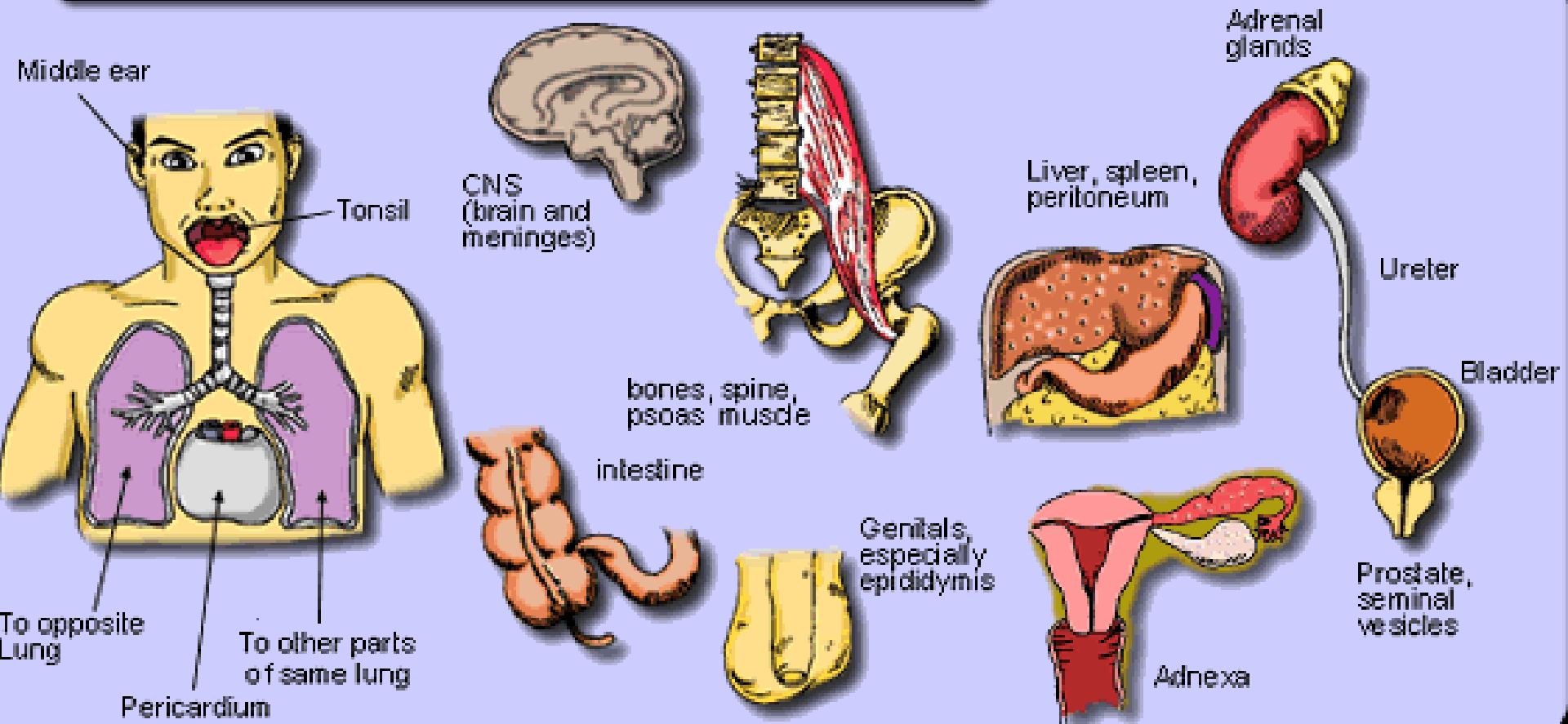
<http://www.stockmedicalart.com>

Není jen plicní forma TBC

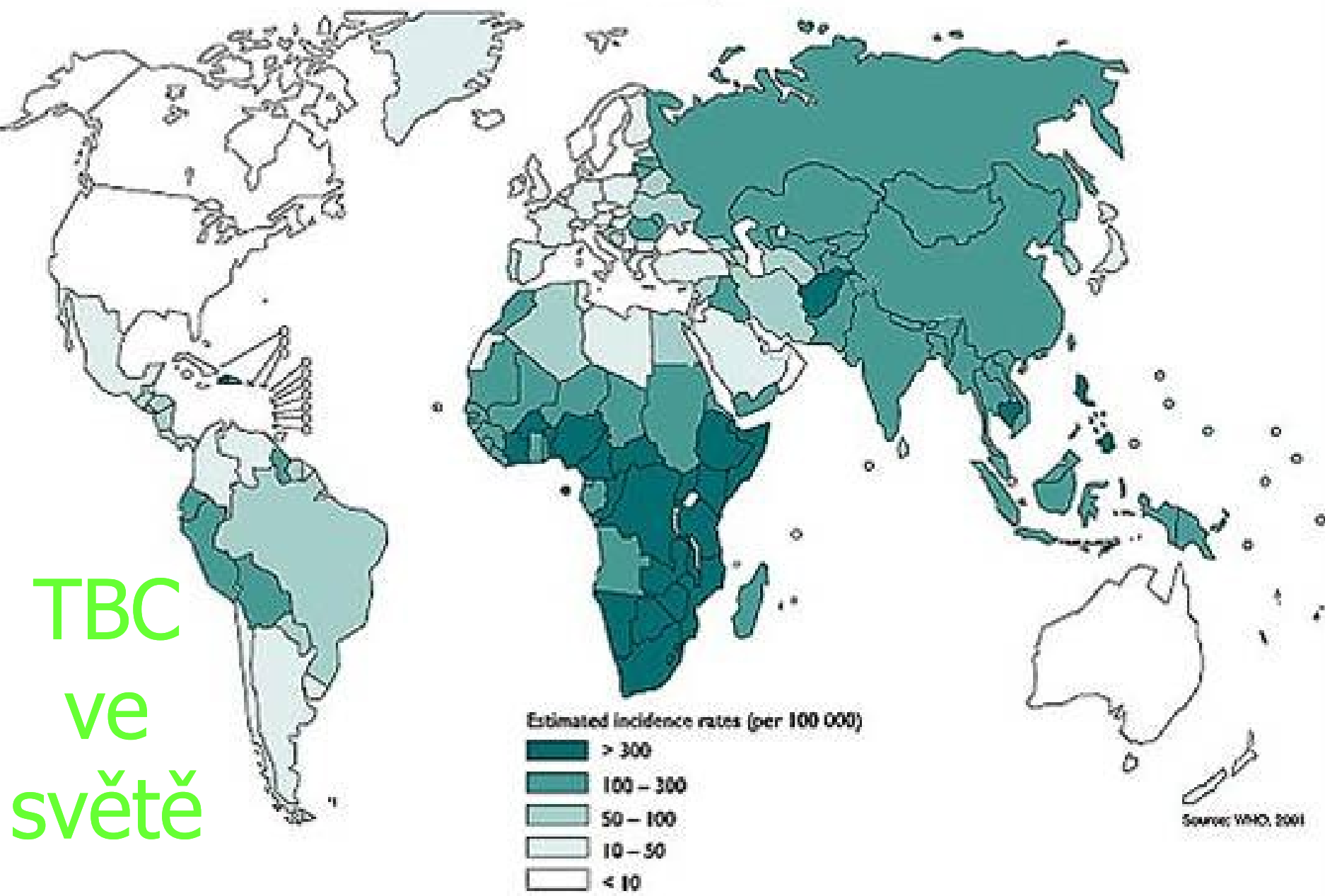
sitemaker.umich.edu (2x)



Tuberculosis Affects Many Parts of the Body



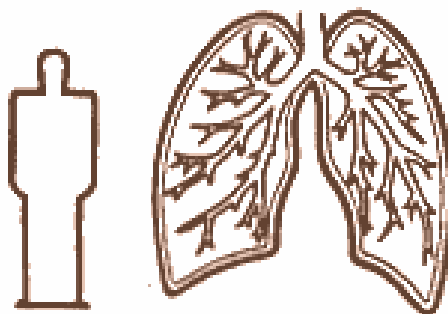
Tuberculosis, 2000



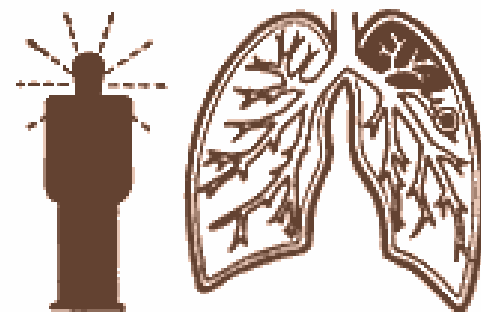
Ještě jednou TBC

<http://www.lung.ca>

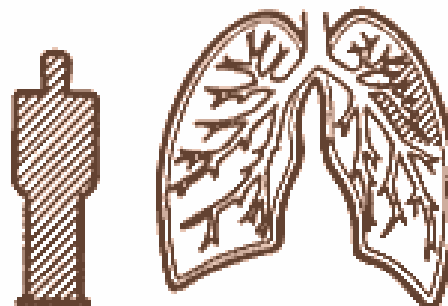
Tuberculosis Develops by Stages



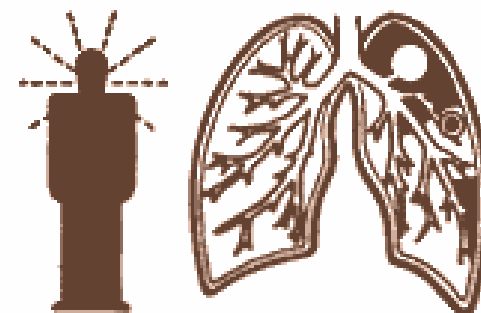
Every person is born with healthy lungs



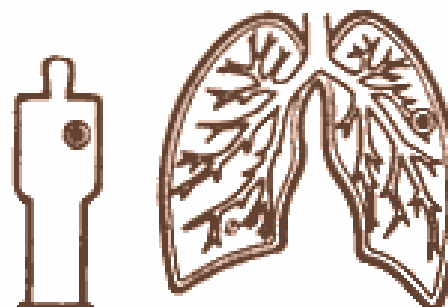
If later a person becomes infected again, the serious disease tuberculosis may begin. The germs that escape from the lungs are likely to infect others.



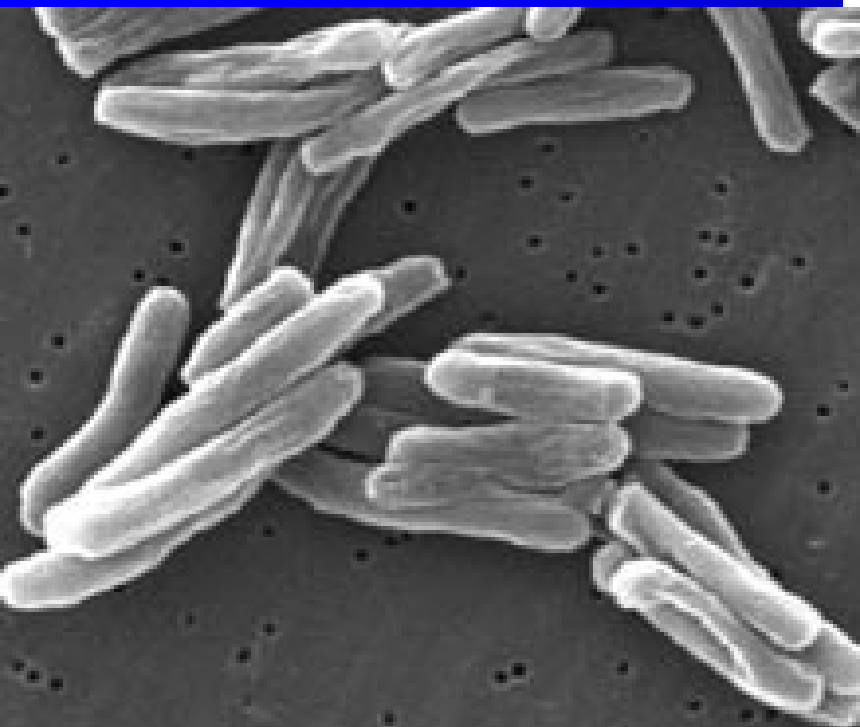
Many of us become infected from other people as we grow up.



If tuberculosis is not discovered early, the disease spreads. A hole (cavity) may form in the lung which is an incubator of germs that escape and menace everybody who comes in contact with the sick person.



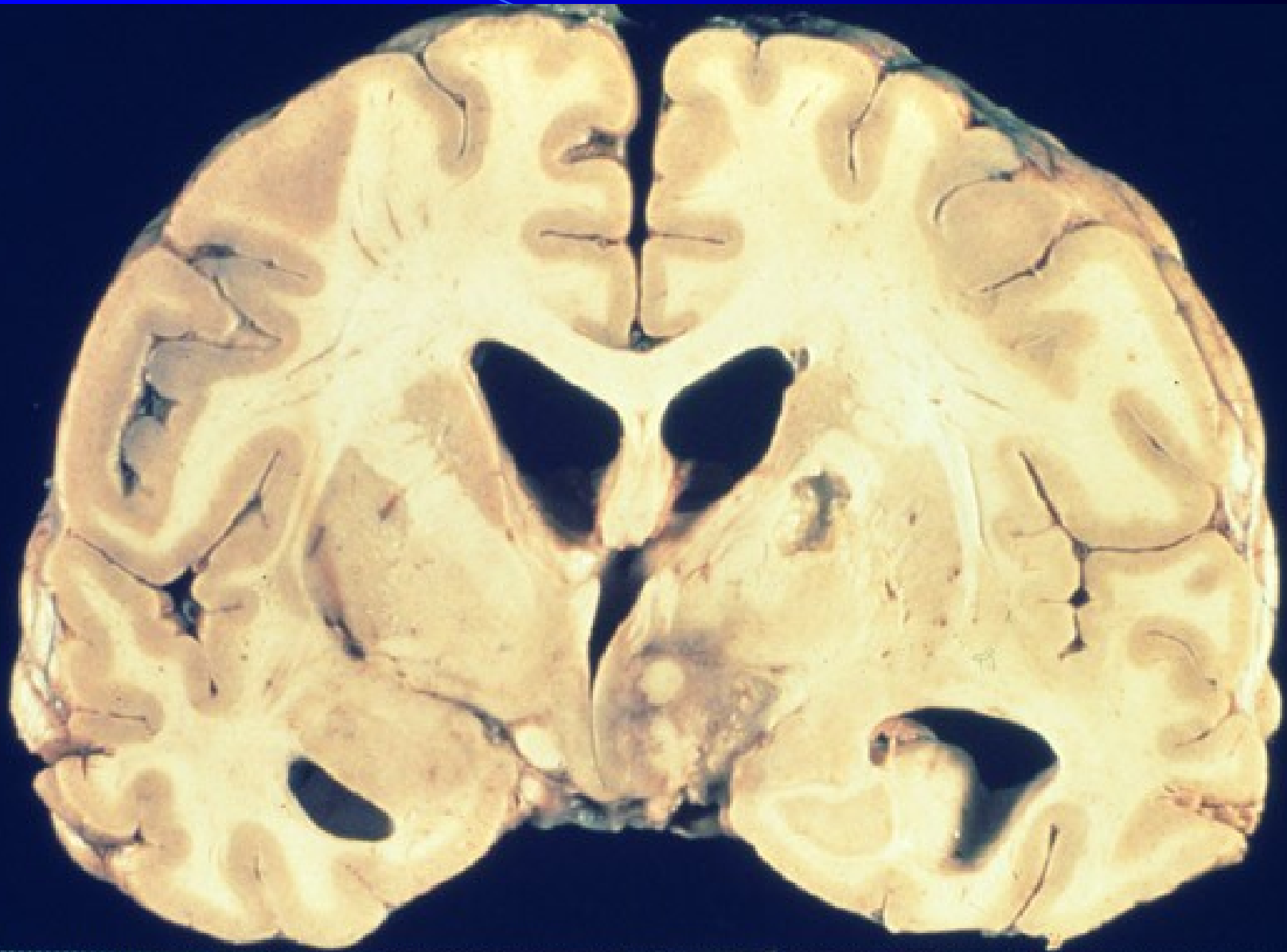
The first infection usually heals. The person is well and no germs escape from his lungs. It is important to find this first infection in children.



Det WD Exp |-----| 2.µm
SE 7.4 0 jhc

Tuberkulom mozku

<http://pathology.mc.duke.edu>



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

Mikulecké pole trochu jinak

Mikulecké pole
hluboko zorané

Nejedno *Clostridium tetani*
v tom poli je schované

V poli je schované
zalezlé ve spoře

Čeká až syneček nějaký
to pole zas poore...

*(Zpívá se jako
normální Mikulecké
pole od Fanoša
Mikuleckého)*

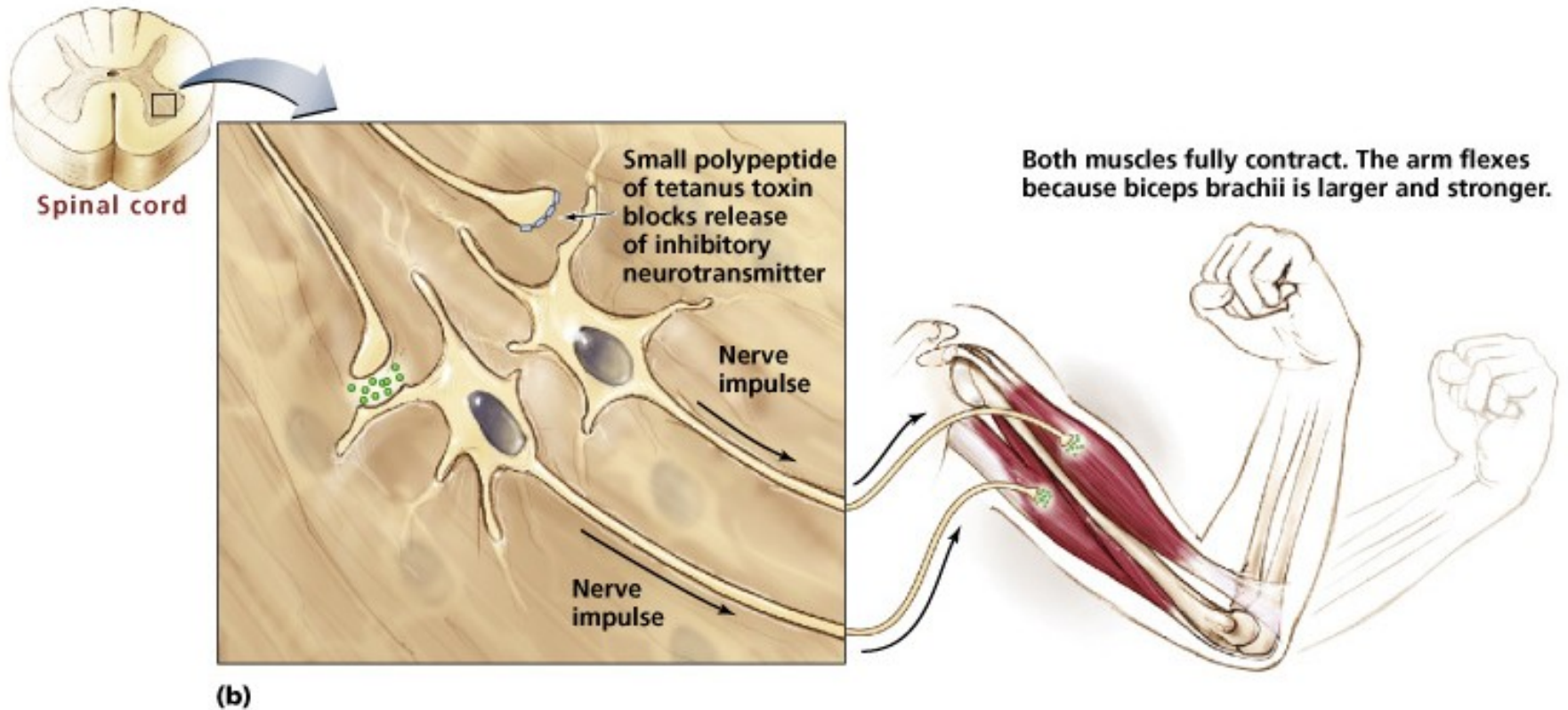
S takým klostridiem
Nedobře kočkovat

Nechaj sa, synečku zavčasú
pořádně přeočkovat...



Copyright © 2001 Dennis Kunkel Microscopy, Inc. / Dennis Kunkel

Tetanus



Tetanus



Tetanický muž



Trismus (křeč čelistních svalů)

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



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 je stále aktuální, zejména vzhledem k migraci z postsovětských republik, kde se difterie i pertuse stále občas vyskytují
- U nás se oboje vyskytuje občasně

Záškrť

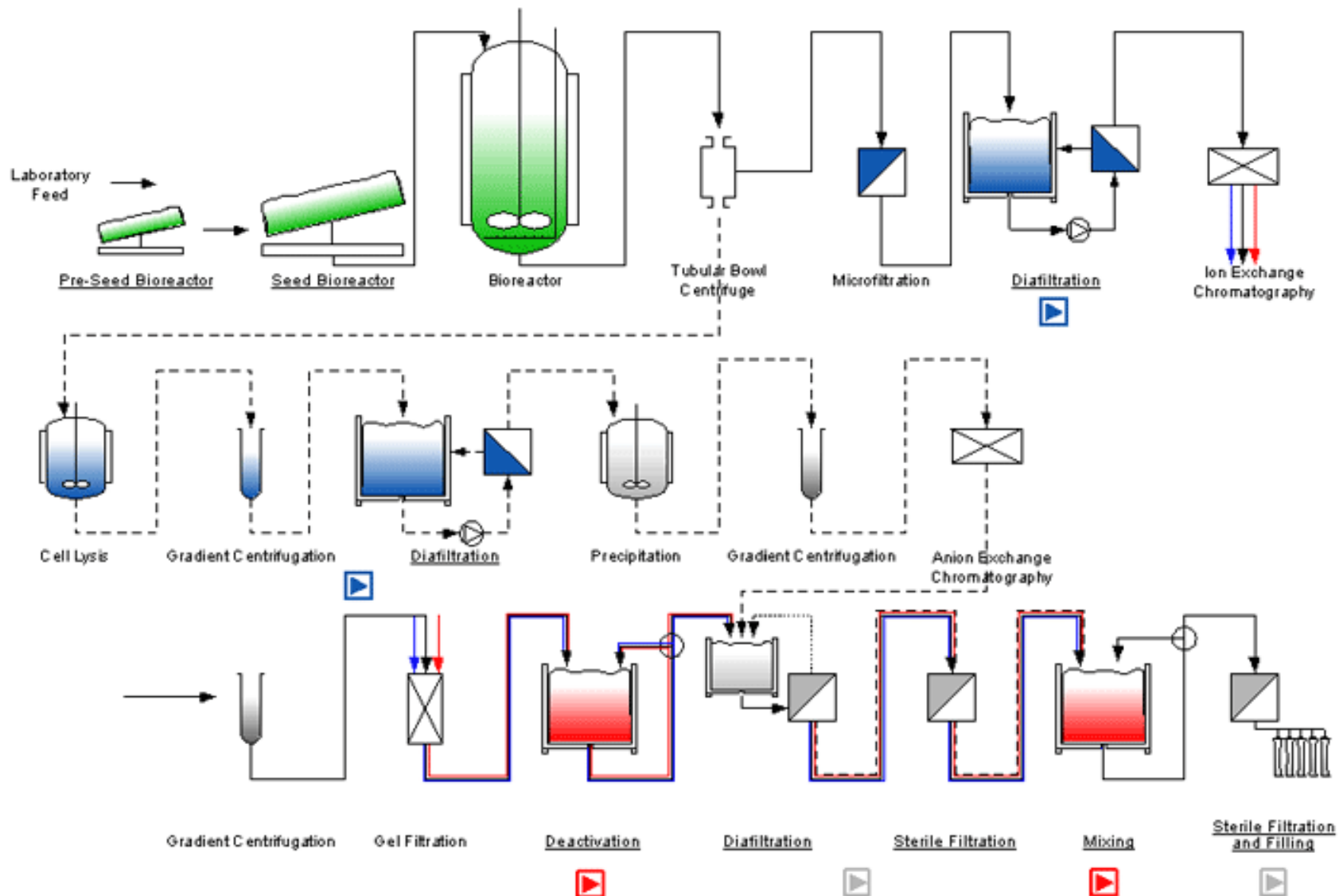


Bordetella pertussis
(původce pertuse,
tedy černého neboli
dávivého kašle) byla
izolována 1906 a
podíleli se na tom
Jules Bordet a
Octave Gengou



Jak se dělá pertusová vakcína

www.stedim.com



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)

Haemophilus influenzae I

- *Haemophilus influenzae* může být přítomen ve faryngu zdravých osob, ale může být i patogenem.
- Patogenní jsou zejména určité kmeny. Většina z nich patří k serotypu b (*Haemophilus influenzae* b, „Hib“).
- Serotypy jsou dány **pouzderným antigenem**. Hemofily mohou patřit k typu **a** až **f**, nebo nemusí patřit k žádnému z nich (pokud jsou neopouzdržené)



H

I

B

MC-77AC

Haemophilus influenzae II

- **Způsobuje**

- **meningitidy**, hlavně v batolecím věku (děti, které z rodiny přišly do jeslí nebo školky)
- **epiglottitidy** (izolované záněty příklopky hrtanové)
- případně i **jiné dýchací infekce** a vzácně infekce jiných orgánů

- **Přenos** je většinou vzduchem

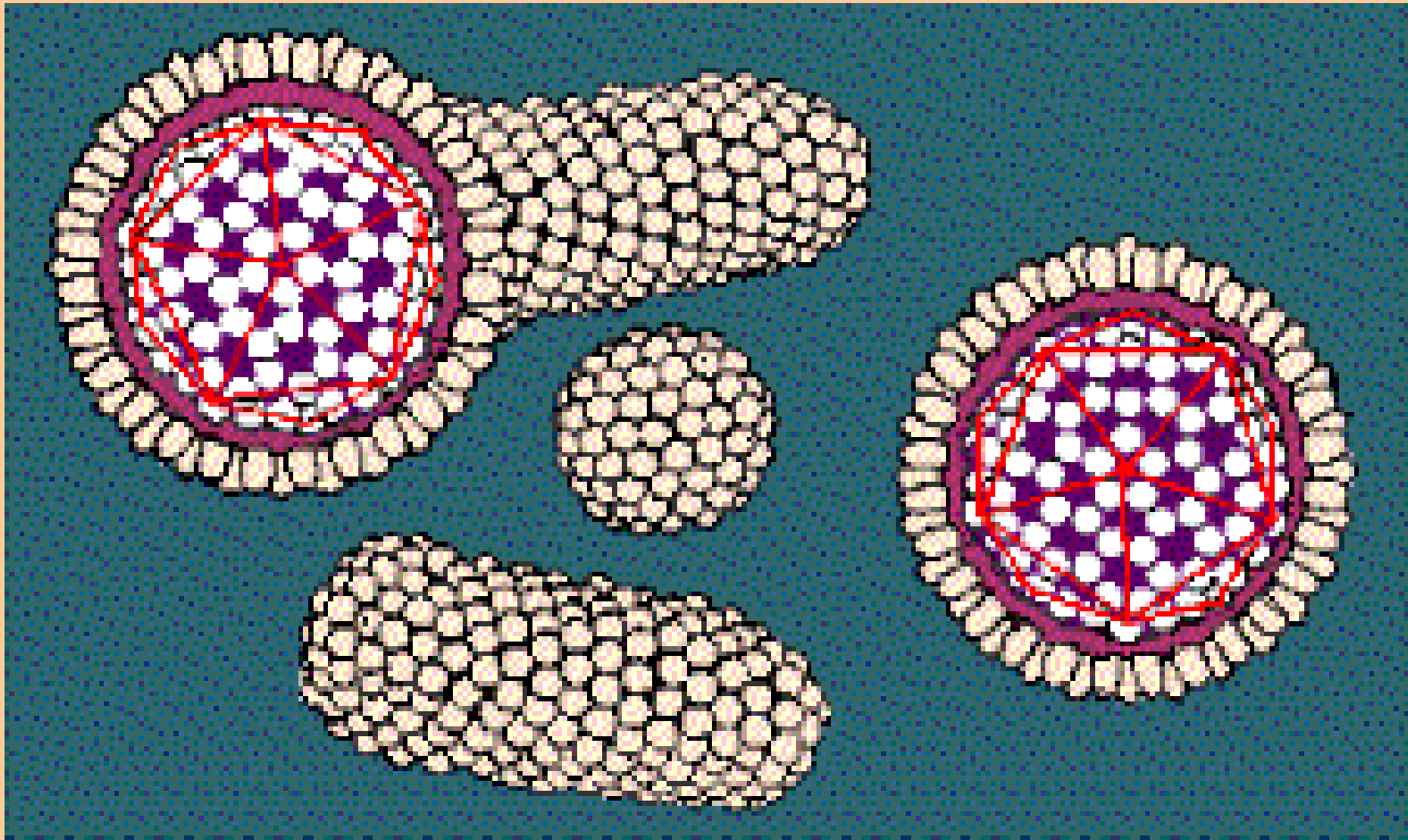
- **Prevence** infekce Hib se dnes provádí očkováním, očkovací látka je součástí hexavakcíny.

- V **léčbě** těžkých infekcí se uplatňují cefalosporiny třetí generace, u lehčích aminopeniciliny, ko-trimoxazol aj.

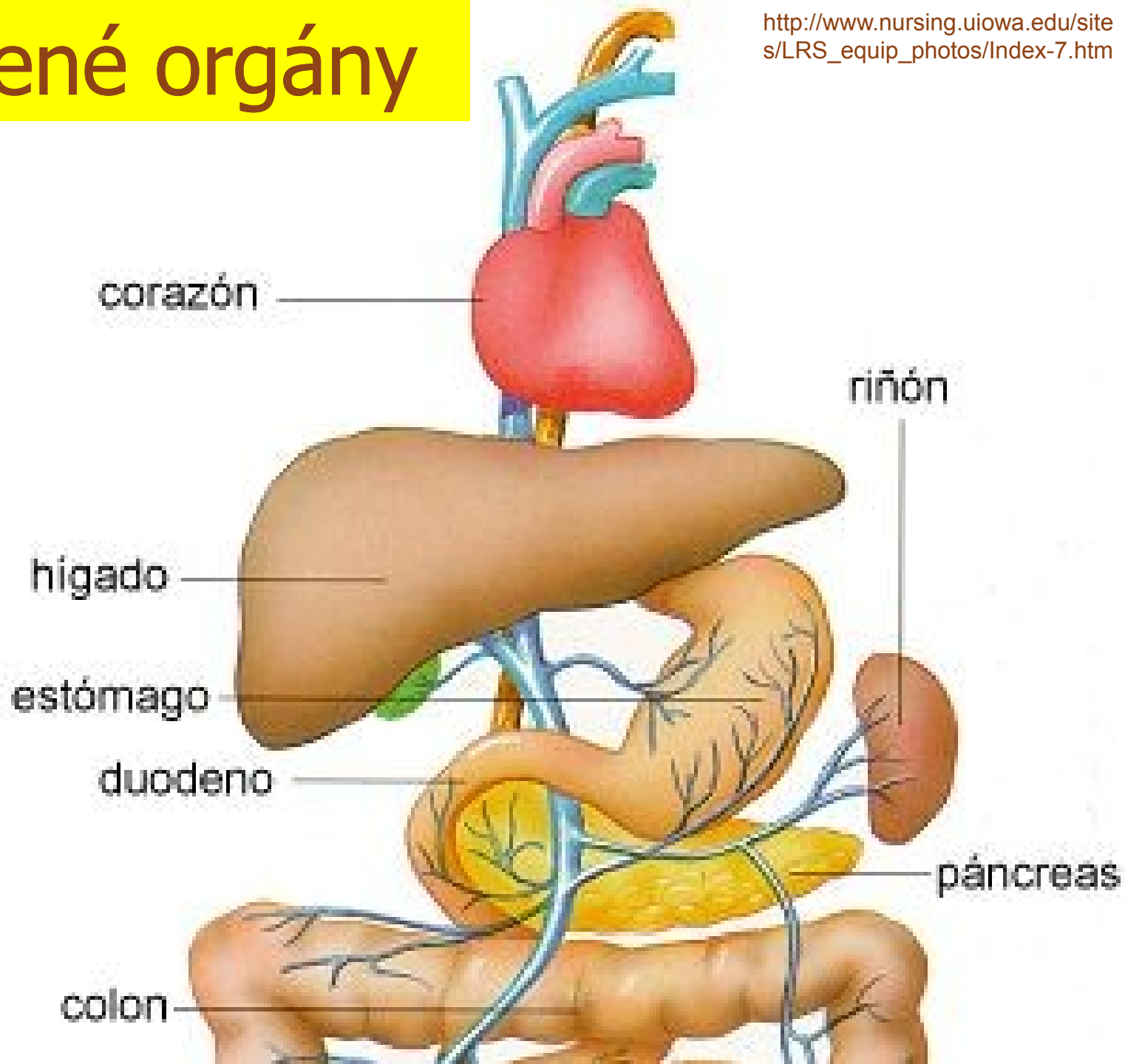
Očkování proti hepatitidě B

- 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)

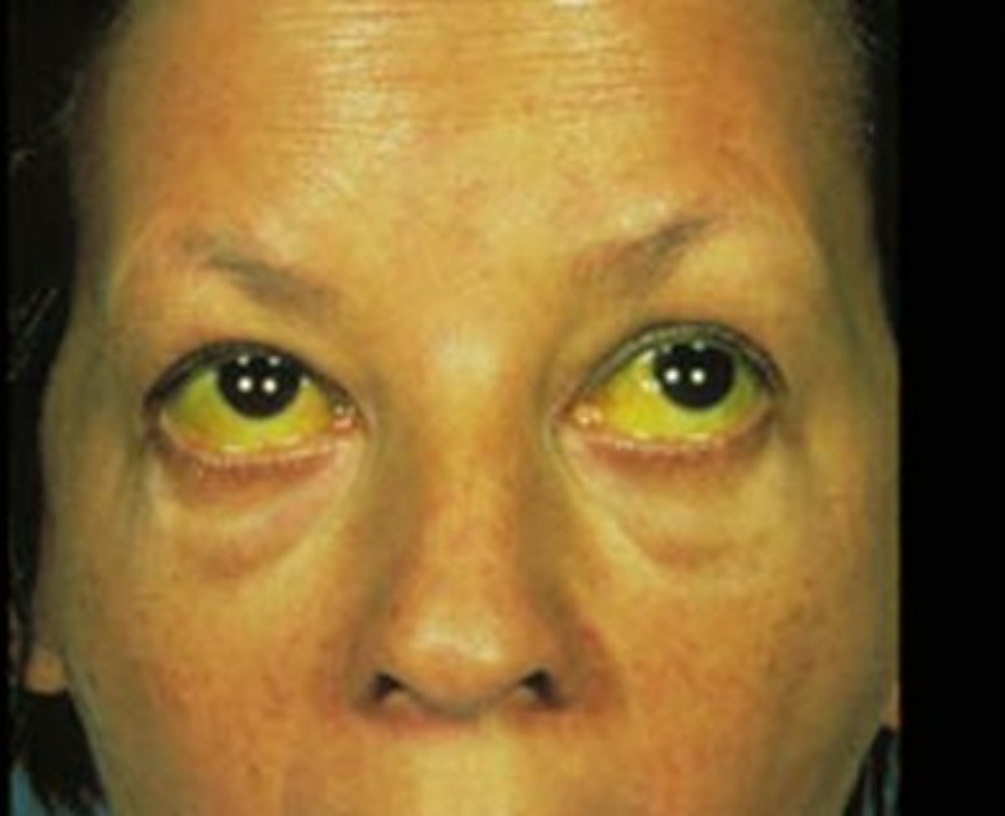
Virus hepatitis B



Postižené orgány



Pacienti se žloutenkou



<http://www.gihealth.com/images/imgJaundiceBig.jpg>



medicine.ucsd.edu/Clinicalimg/skin-jaundice.html

Očkování proti dětské obrně

- Nedávno 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

<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Stamp-ctc-polio-vaccine.jpg>



Salk a Sabin

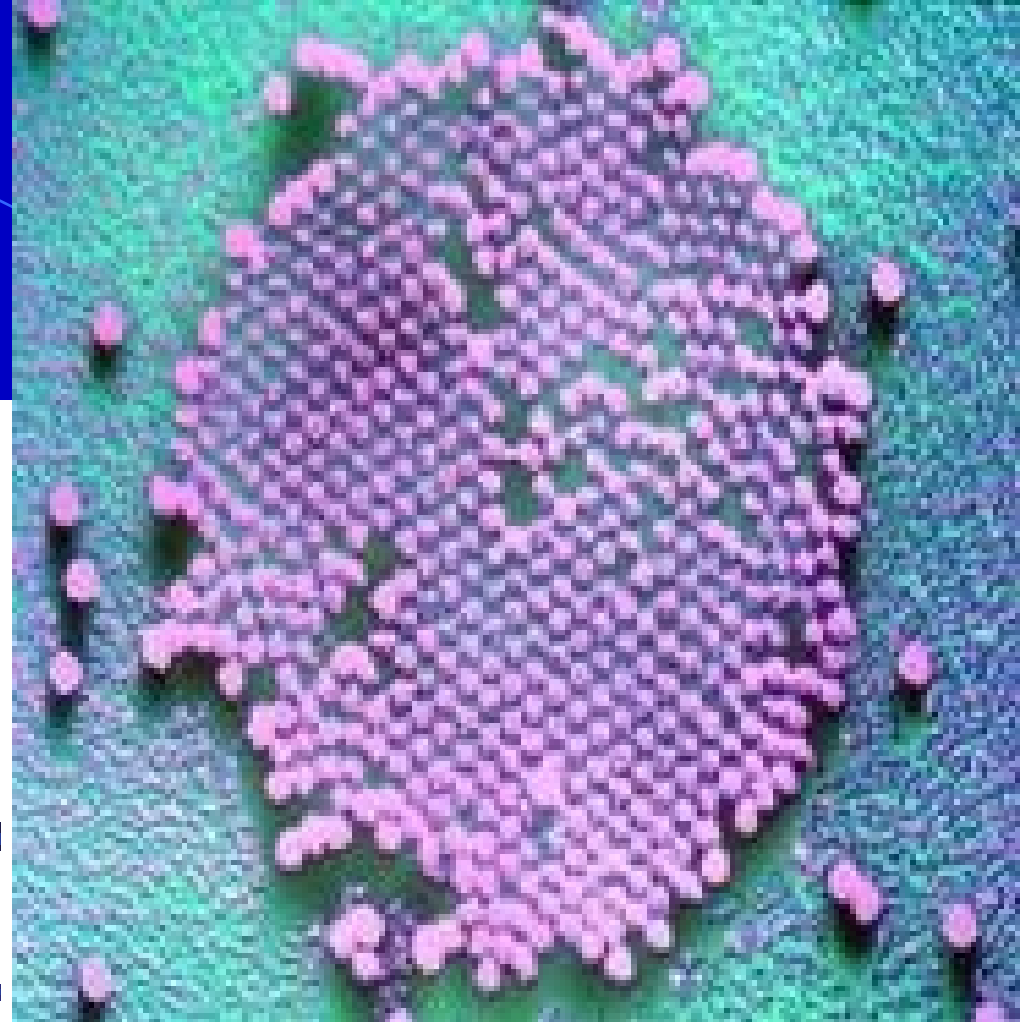
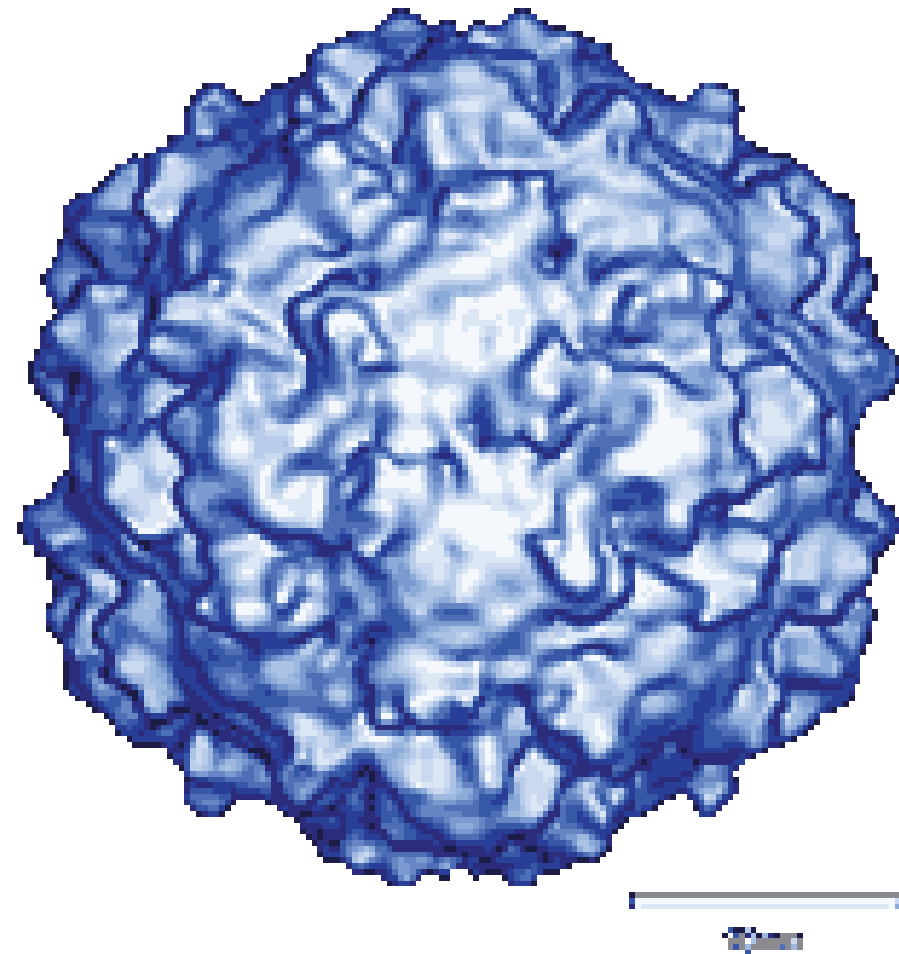
<http://www.hindu.com/seta>



Polioviry

- **Dětská obrna** se již u nás a ve většině zemí světa nevyskytuje. Bohužel jsou země, kde se stále ještě občas nějaký případ najde
- Skoro 95 % infekcí probíhalo bez příznaků, a **jen 1–2 % infekcí se projevovalo paralytickou formou**. Výjimečně pak mohlo dojít i k degenerativní svalové atrofii.
- Očkuje se živou Sabinovou či (dnes i u nás) usmrcenou Salkovou vakcínou
- Virus lze **pěstovat** na tkáňových kulturách. **Protilátky** lze prokazovat KFR a neutralizací.

Virus dětské obrny



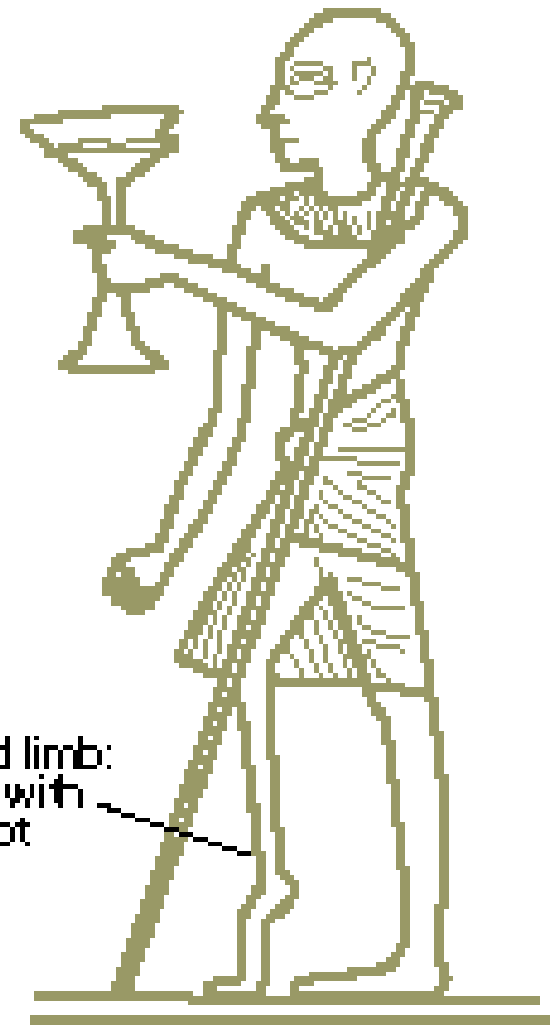
Poliomyelitis accuta anterior



www.bimcbali.com/polio-may-2005.asp

<http://www.henriettesherbal.com/eclectic/thomas/pics/poliomyel-2.jpg>

Dětská obrna byla známá už ve starém Egyptě



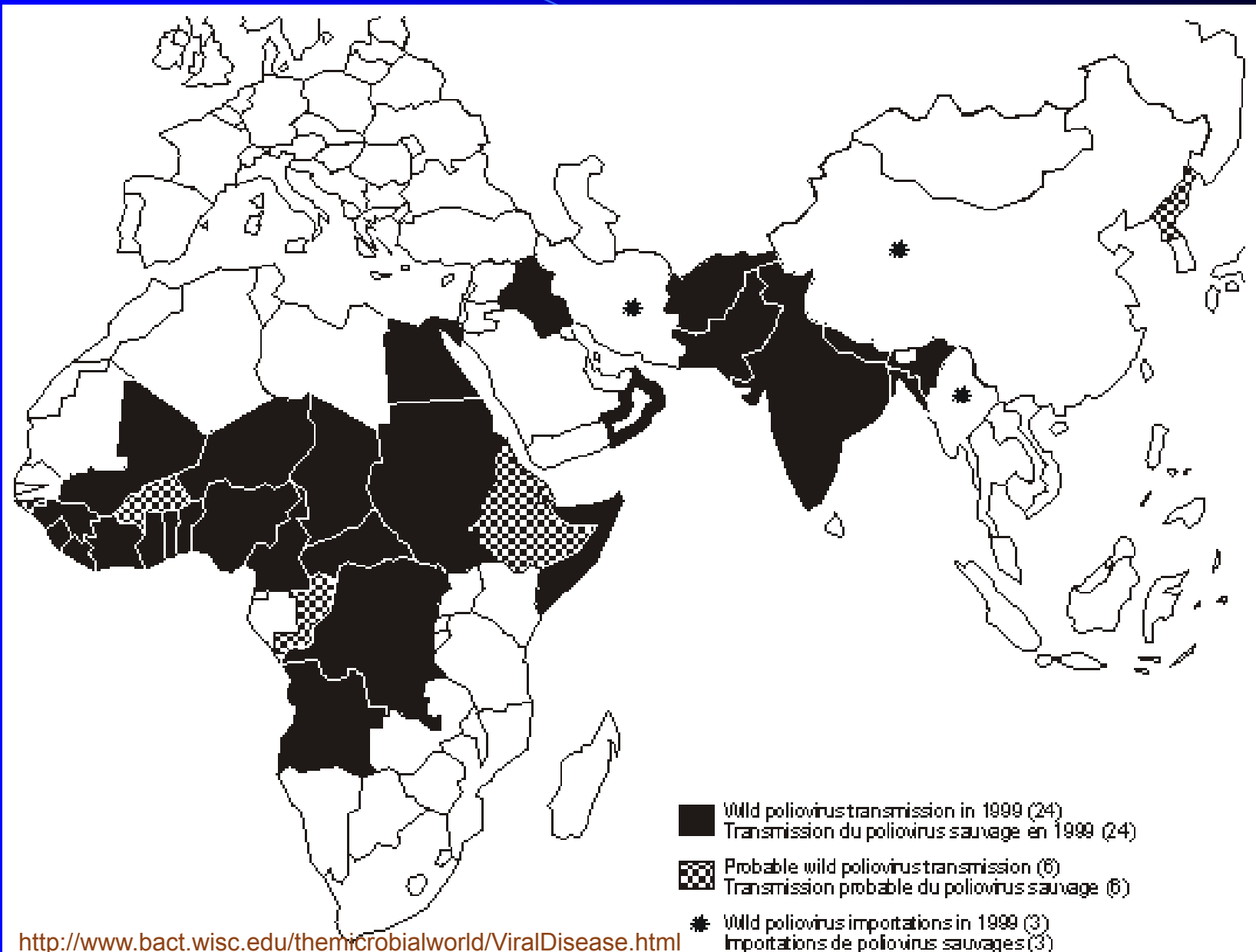
Polio-affected limb:
withered and with
a dropped foot

Early evidence of poliomyelitis from
Middle Kingdom Egypt ca. 1300 BC

Expert Reviews in Molecular Medicine

© 1999 Cambridge University Press

Kde ještě není eradikována

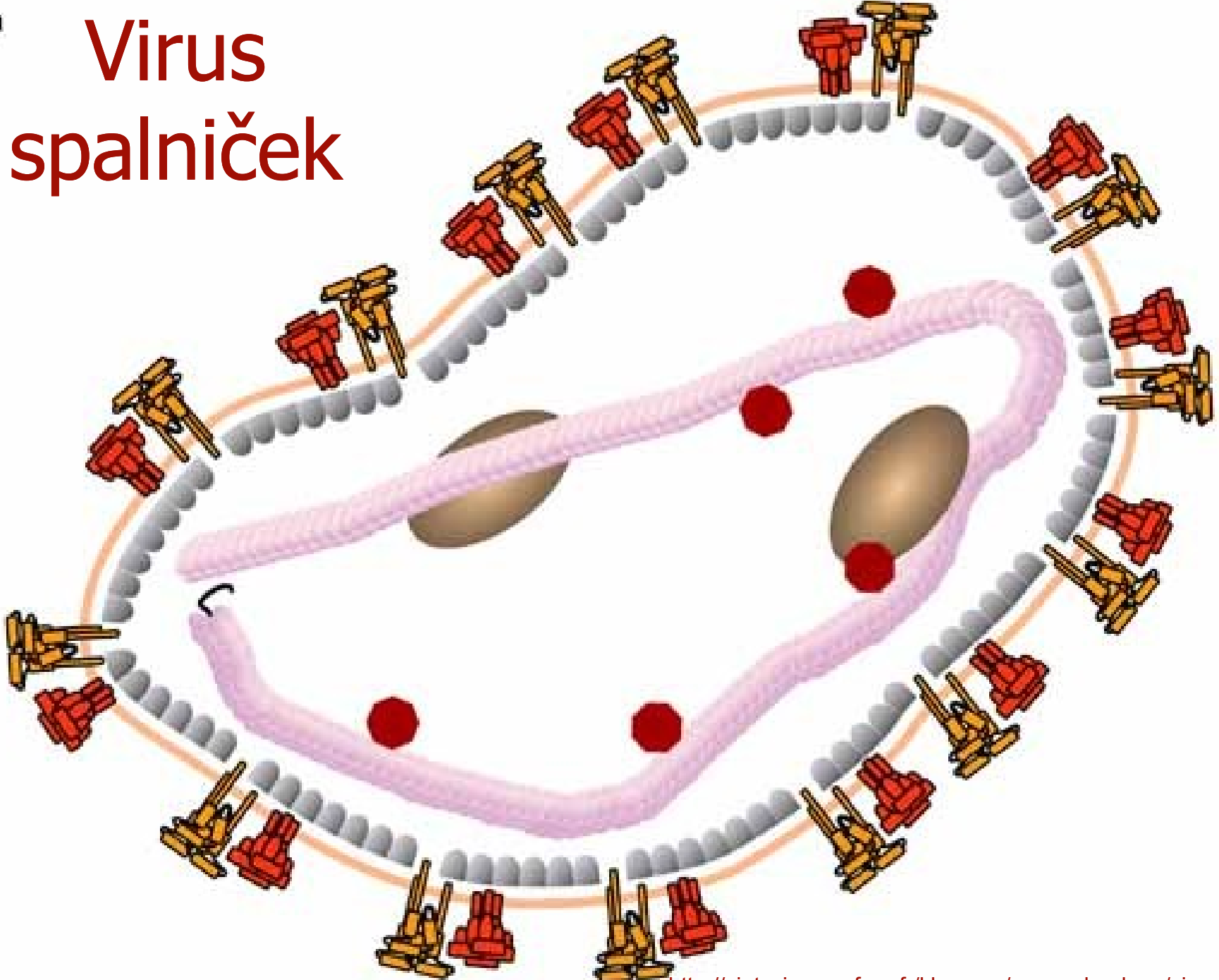


Očkování proti spalničkám

- Očkuje se **v trojici se zarděnkami a příušnicemi**, ve všech třech případech jde o živé 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.

a

Virus spalniček



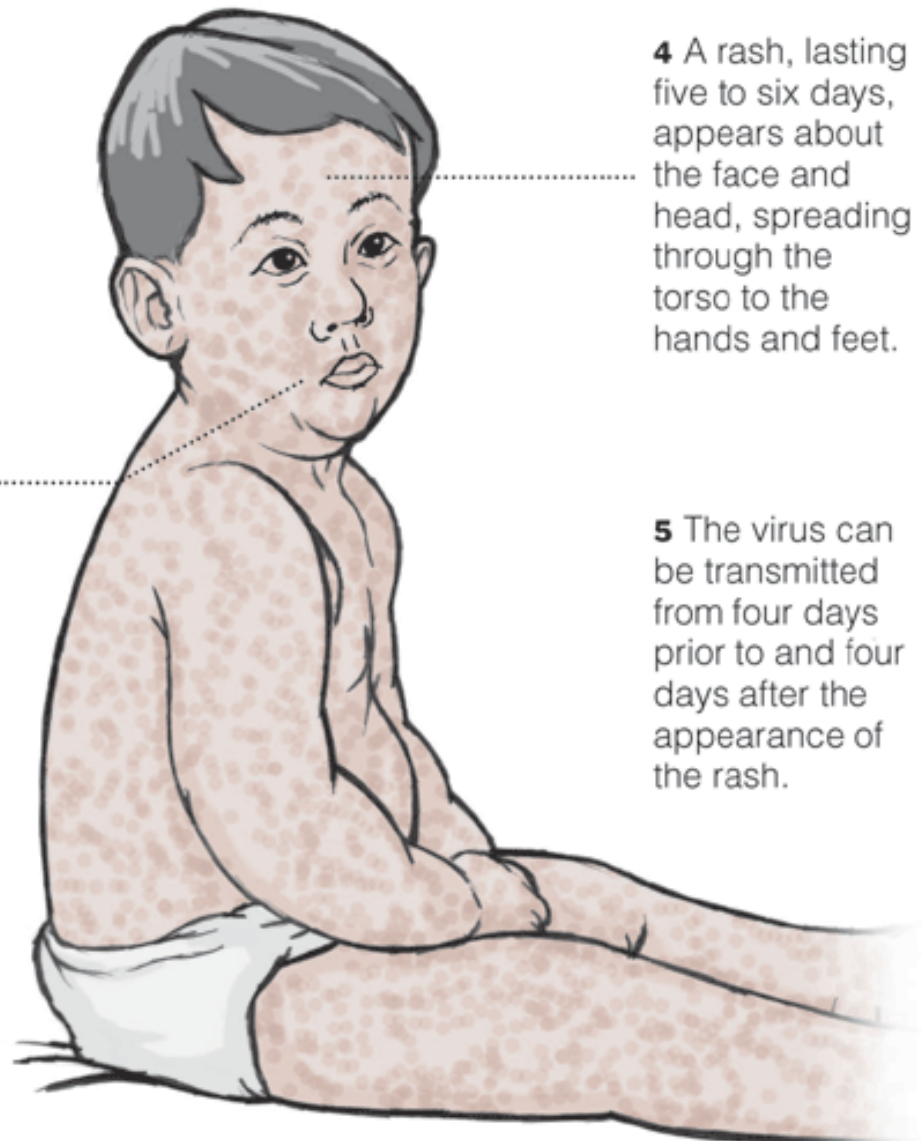
Spalničky

Characteristics of Measles

1 The virus is spread by breathing in virus-containing droplets or by touching contaminated surfaces.

2 The virus grows in cells in the back of the throat and lungs. Symptoms appear after 10 to 12 days.

3 Infected person has a fever lasting two to four days, followed by a cough, runny nose and red, watery eyes.



4 A rash, lasting five to six days, appears about the face and head, spreading through the torso to the hands and feet.

5 The virus can be transmitted from four days prior to and four days after the appearance of the rash.

Spalničky (vpravo) Koplikovy skvrny



<http://www.bact.wisc.edu/themicrobialworld/ViralDisease.html>

Spalničky



www.lib.uiowa.edu/hardin/md/measles.html.

<http://z.about.com/d/pediatrics/1/0/e/2/measles.jpg>

Spalničky v kostce

MEASLES

INFECTIOUS
DISEASES
INFORMATION

Measles is a highly infectious viral disease that occurs mainly in children.

Symptoms

- Raised temperature.
- Rash develops 4 - 7 days after becoming ill.
- Rash spreads from face to neck and body, then to arms and legs.



How it's spread

Measles is very easily spread; people in the same room can pass it on from one to another. It can be caught from coughing, sneezing, sharing cutlery with, or kissing, an infected person.

The infected child can pass on the illness to other children from 2 days before symptoms occur to 5 days after the child becomes ill. They should avoid contact with other children once the illness is recognised. It will take from 7 to 12 days after first contact with the virus for a child to become ill.



Treatment

- Bed rest.
- Calpol/Paracetamol to keep temperature down.
- Drink plenty of fluids.

★ **The doctor should be called if the child has developed measles.**

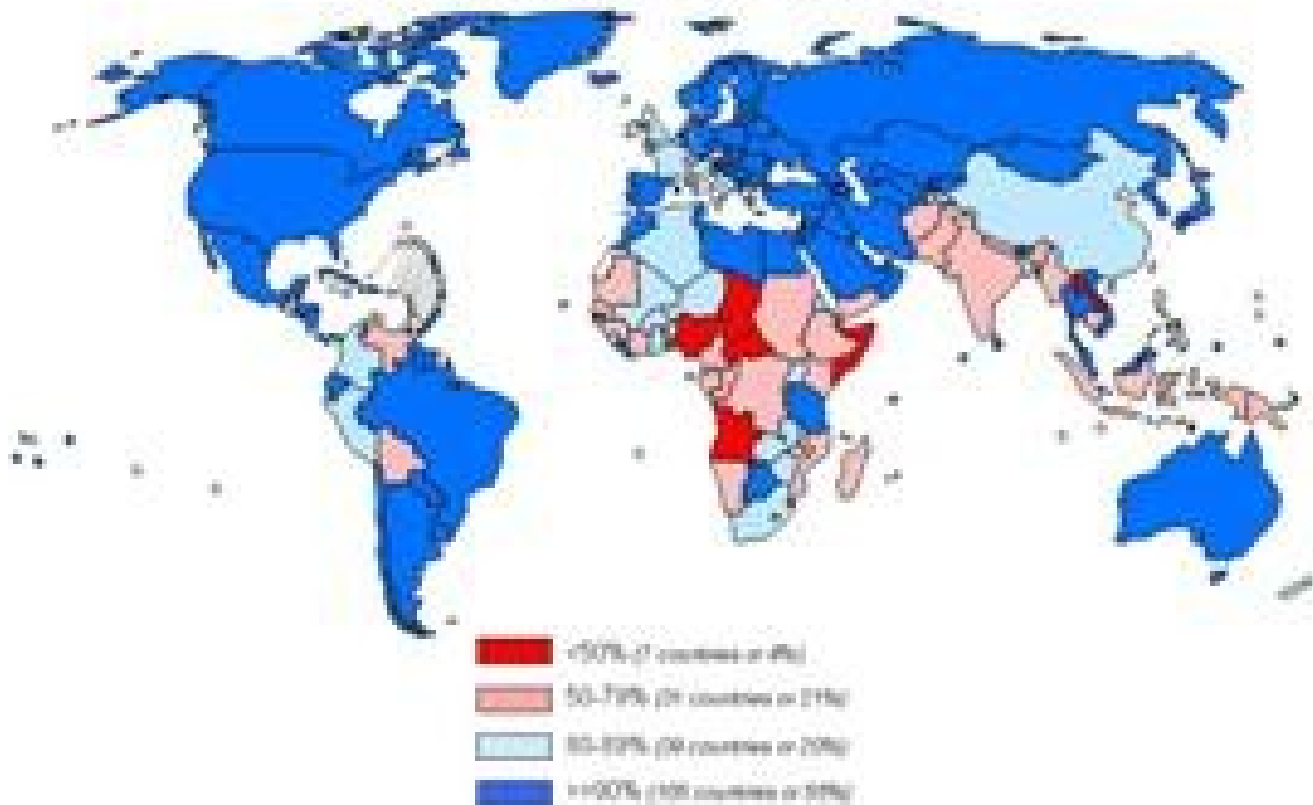


Complications. Measles can be more serious than people think. Rarely, it causes ear infections, pneumonia, encephalitis that can lead to brain damage and some children may die from the infection.

Immunisation is important. Usually it is carried out at 12 - 15 months by giving the MMR injection. About 60% of children develop a fever for 2 - 3 days, a week later.

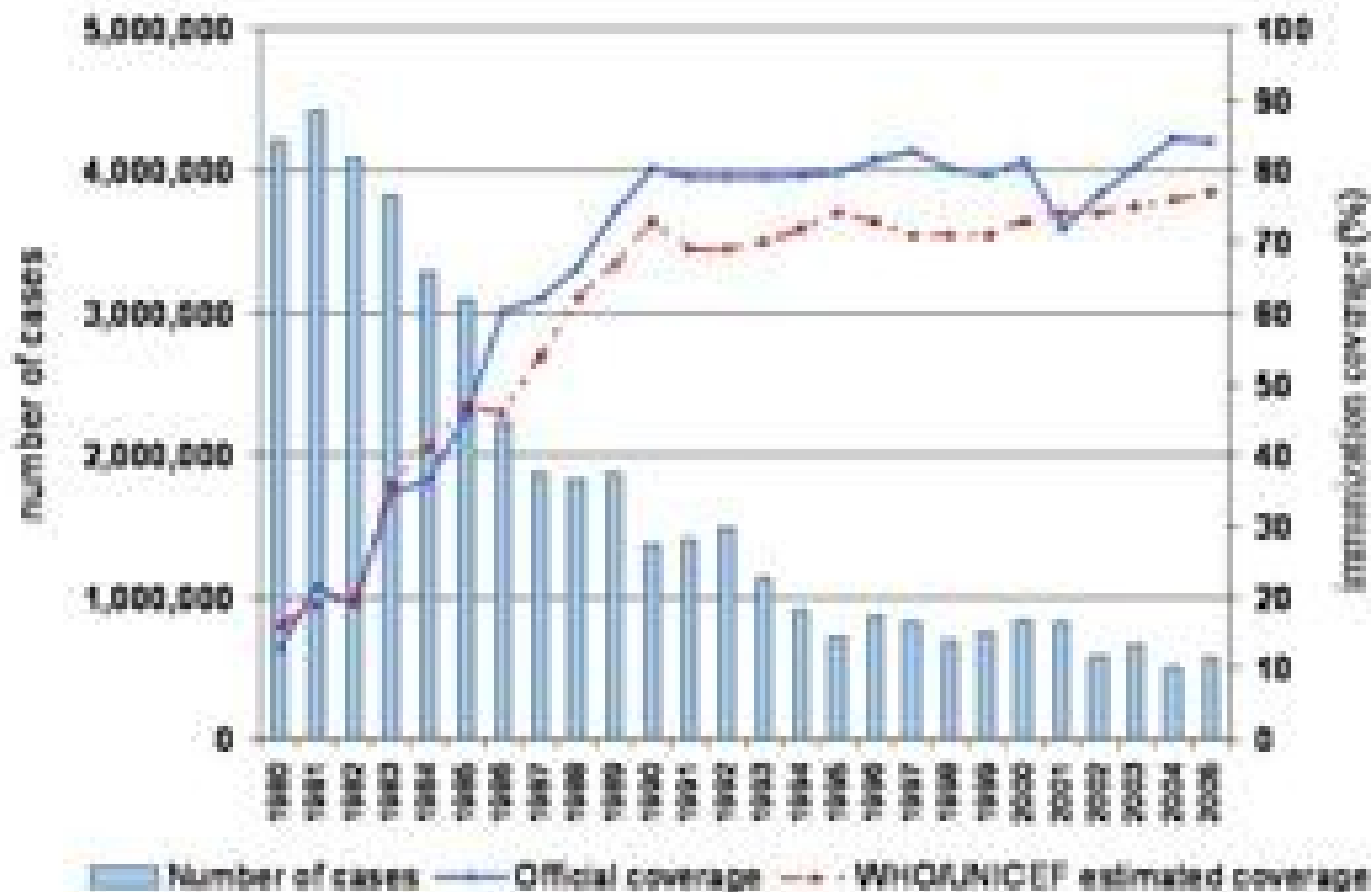
Proočkovanost

Immunization coverage with measles containing vaccines in infants, 2005



Očkování přibývá, spalniček ubývá

Measles global annual reported incidence and MCV coverage, 1980-2005



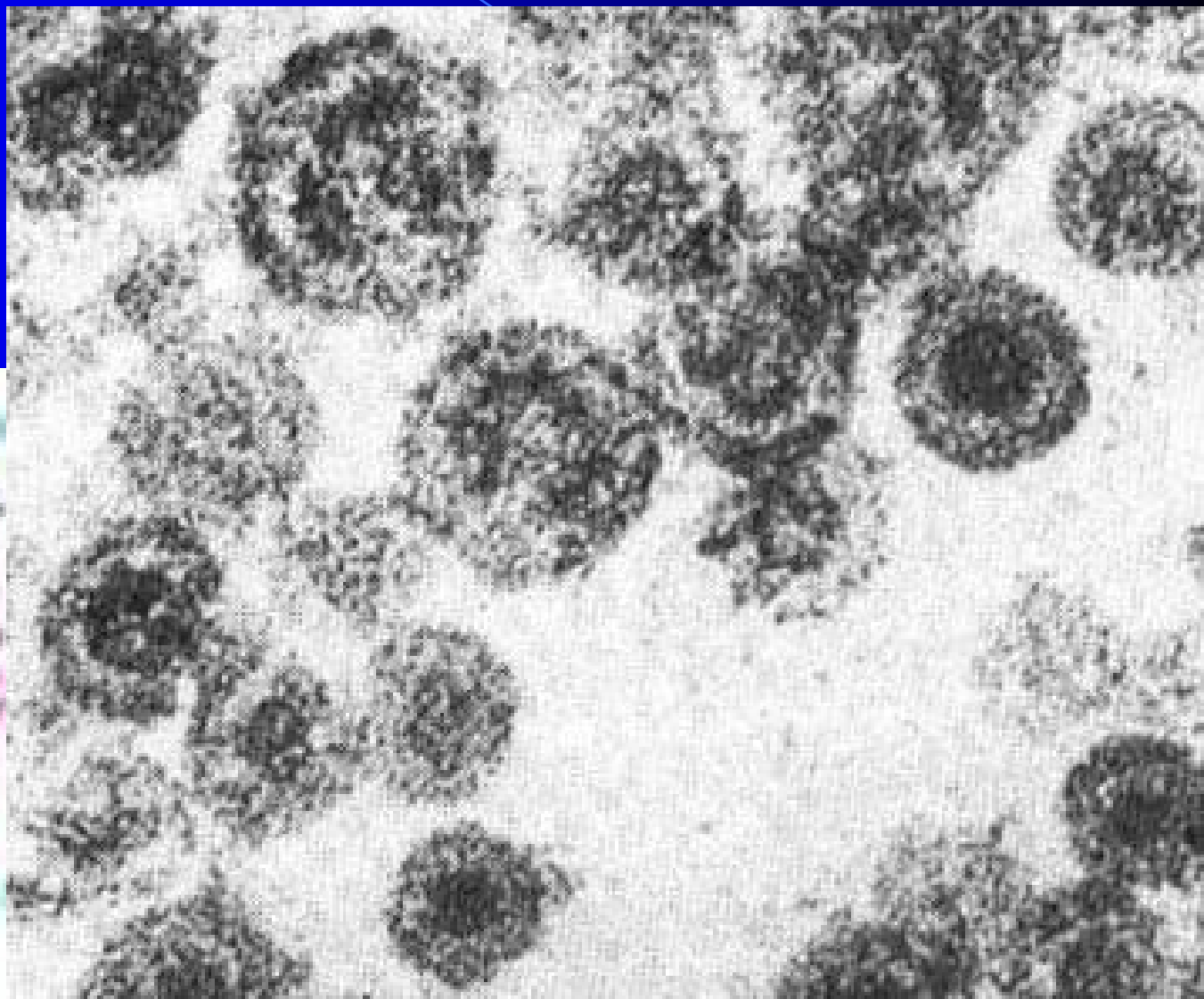
http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/measles/en/index.html



Očkování proti zarděnkám

- 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.
- Proto byly v 80. letech očkovány nejprve dívky ve 12 letech a pak i všechny dvouleté děti

Virus zarděnek



<http://vietsciences.free.fr/khaocuu/nguyenlandung/virus01.htm>



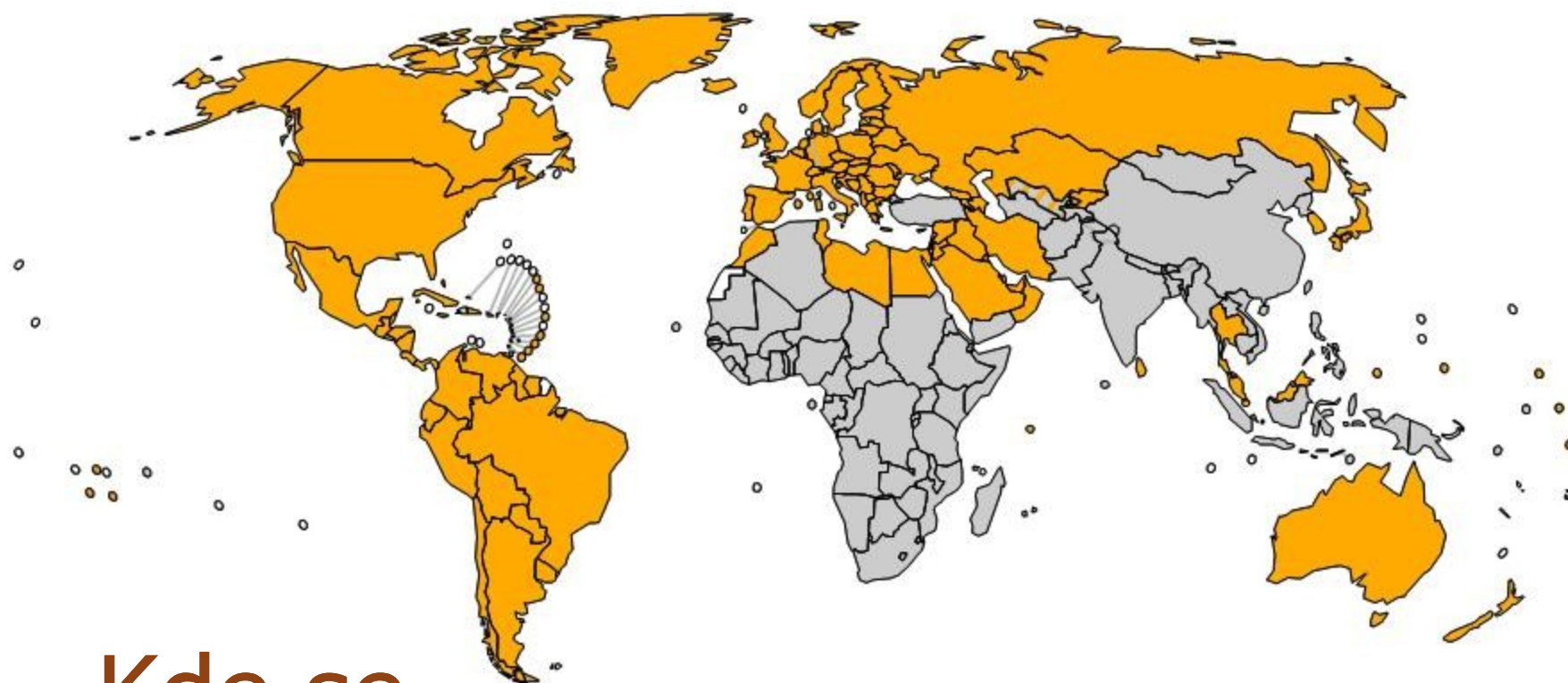
Zarděnky

<http://www.vaccineinformation.org/photos/rubeiac002.jpg>






http://pediatrics.about.com/library/pictures/bl_rubella.htm

Countries using rubella vaccine in their routine national immunization system, 2005



Kde se
očkuje

Routine rubella implementation status

-  Yes (117 countries or 61%)
-  Yes in part of the country (1 country or 0%)
-  No (74 countries or 40%)

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organisation concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2006. All rights reserved.

Countries using rubella vaccine in their national immunization system

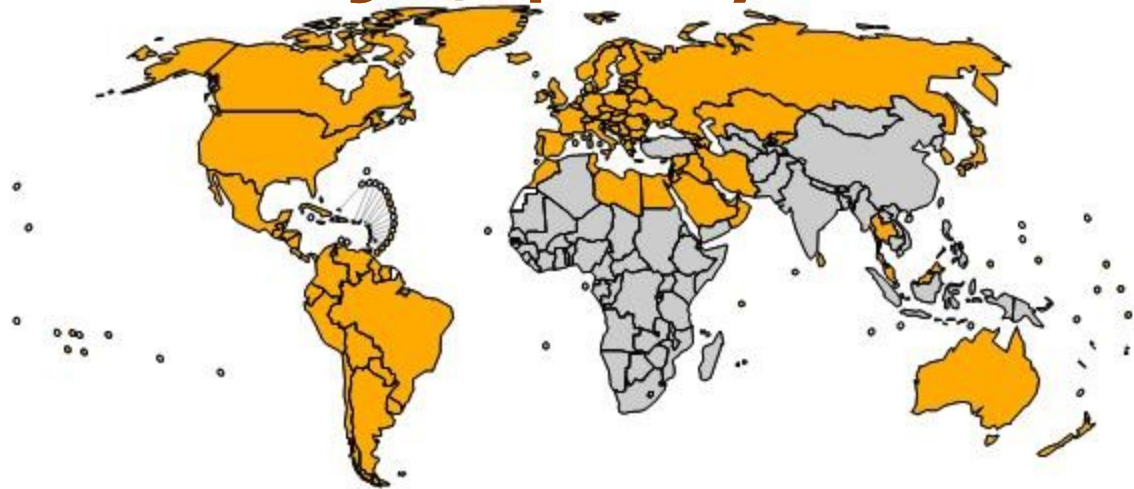


1996

65 countries

12% of birth cohort

Zemí, kde se očkuje, přibývá



2005

117 countries

26% of birth cohort

Source: WHO/IVB database, 2006 and the "World Population Prospects: the 2004 Revision", New York, UN

192 WHO Member States. Data as of August 2006

Date of slide: 25 August 2006

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organisation concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not be full agreement.
© WHO 2006. All rights reserved.



Očkování proti příušnicím

- Pro příušnice platí 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

Příušnice

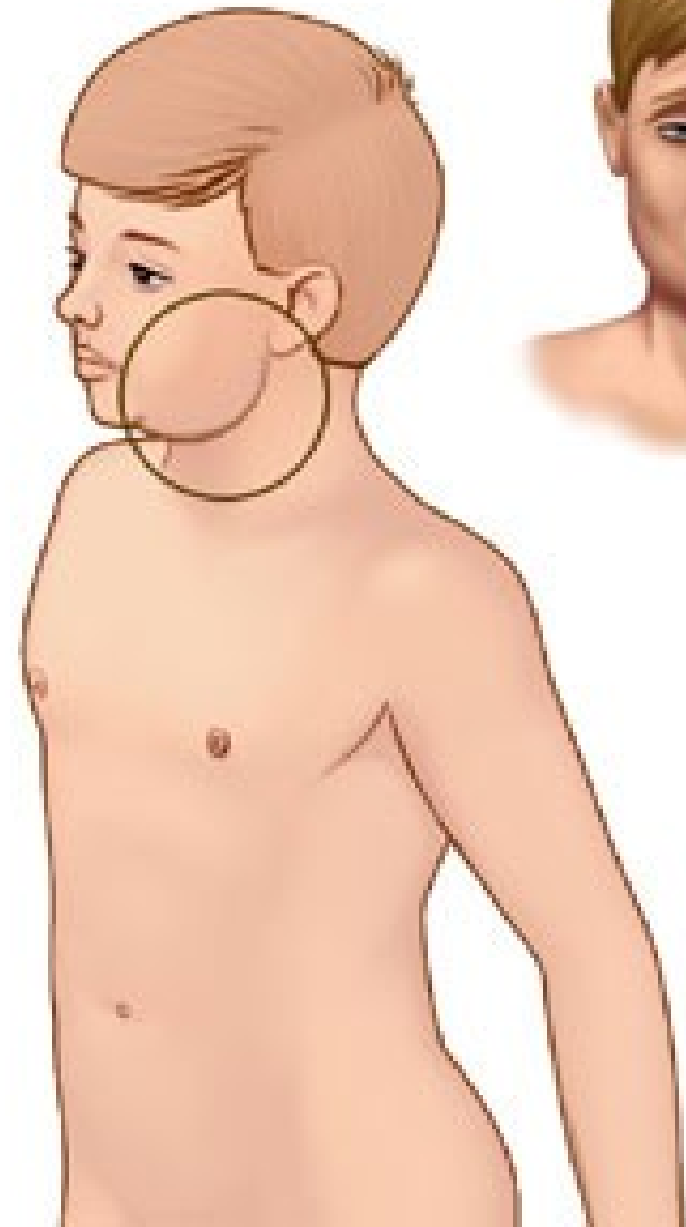
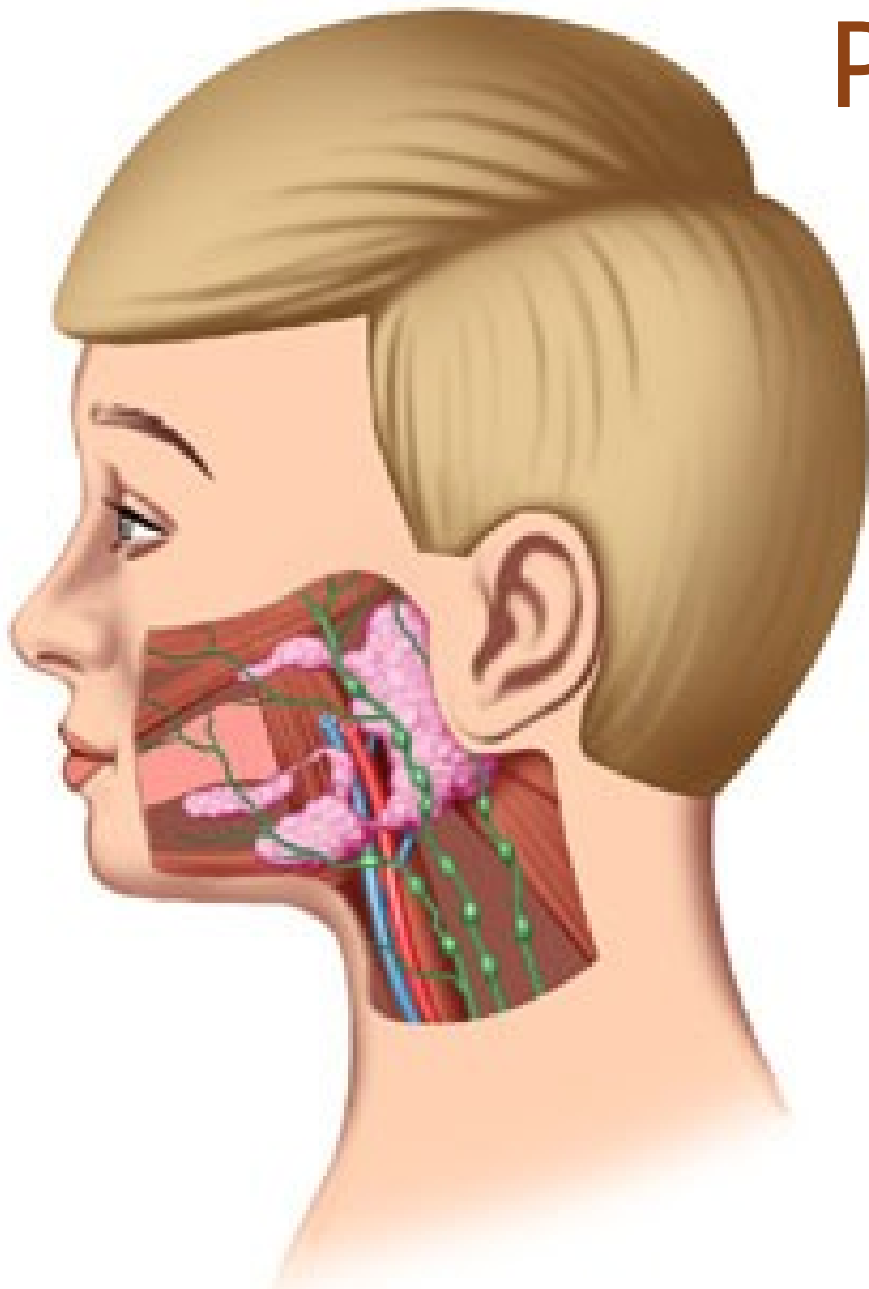


Illustration: mediXtra

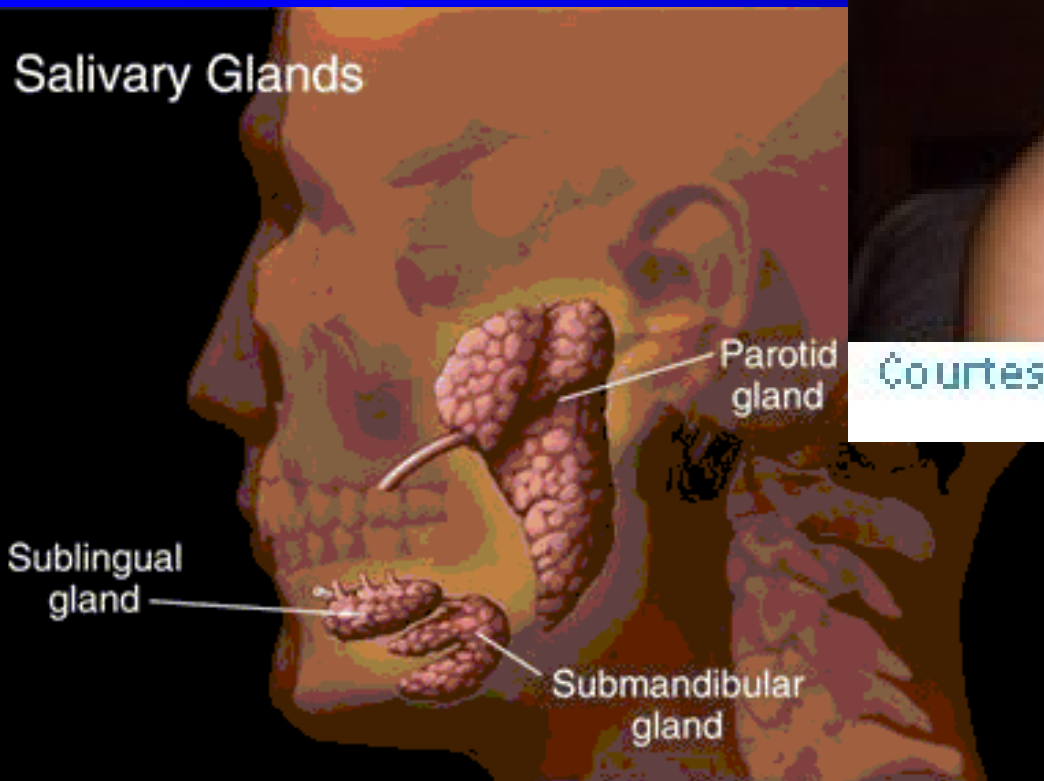
Příušnice



Courtesy: Ctrs for Disease Control & Prevention

<http://childrensspecialists.com/body.cfm?id=1056>

Salivary Glands



Parotid gland

Sublingual gland

Submandibular gland

Očkování „MMR“ (measles, mumps, rubella = spalničky, zarděnky, příušnice)

www.sciencemuseum.org.uk



© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com

Tři v jednom



"Well, he's had the 3 in 1 now. He's got
measles, mumps and rubella!"

Očkování proti chřipce

- V poslední době populárnější než dříve, vzhledem k riziku tzv. aviární chřipky (H5N1)
- 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 chřipce



Očkování proti klíšťové encefalitidě

- Často žádané očkování – ovšem lidé většinou nechávají očkovat děti, ačkoli onemocnění probíhá závažněji u dospělých. Do 6 let se nedoporučuje.
- Očkuje se dvěmi dávkami zpravidla v zimním období, třetí („boosterová“) dávka následuje další zimu. Doporučuje se po třech letech přeočkovat
- Nechrání samozřejmě proti borelióze

1

Další očkování



- proti meningokokové infekci
- proti pneumokokové infekci
- proti planým neštovicím (1)
- proti různým tropickým chorobám
- proti rakovině cervixu
- proti HIV (výzkum)

Meningokokový příběh (tenhle je vymyšlený, ale podobné se stávají)

- Lucie se už čtyři týdny učila na zkoušku z fyziologie. **Vůbec nevycházela z domu** a jen seděla na zadnici. U zkoušky měla pocit, že ze sebe nic nevydoluje, ale nakonec si na cosi vzpomněla a prolezla s E-čkem
- Večer to s kamarádkami **šla oslavit na taneční party**. Bylo tam nakouřeno a tancovalo se do hluboké noci. Druhý den **Lucce nebylo dobře**, začala mít **teploty** a pak se objevila i **vyrážka**.

(pokračování)

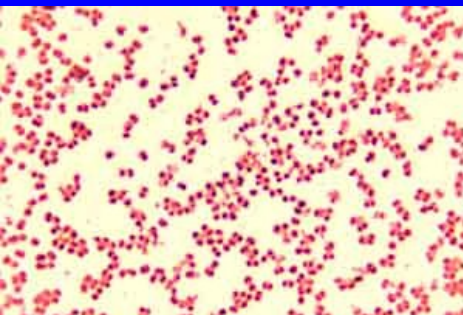


- Až tehdy se nechala odvézt do nemocnice na **infekční oddělení**. V sanitce upadla do bezvědomí a lékaři konstatovali **rozvrat metabolismu**. Po deseti hodinách marné snahy o zachování základních životních funkcí **Lucka zemřela**.
- Meningokok způsobuje meningitidy, ale i sepse a jiné závažné stavy; to vše se týká tzv. **klonálních kmenů**.
- Jiné kmeny jsou ale docela nevinné a udává se, že **asi deset procent populace má meningokoka v krku**

Proč někdy infekce nastane a jindy se nic nestane

- K invazivní infekci dojde pouze pokud je kmen vysoce virulentní (specifické klony mikroba) a hostitelský organismus je vnímavý
- Meningokok se přenáší **těsným kontaktem**. Invazivní **infekci napomáhá narušení sliznice, např. i kouřením** či předchozí virovou infekcí.
- Infekce propukne často tehdy, když je tělo oslabeno **neúměrnou fyzickou námahou po předchozí inaktivitě**

Meningokoková meningitida je celosvětově velmi závažnou nákazou



„Meningitis belt“,
kde se hodně
vyskytuje
meningokoková
meningitis

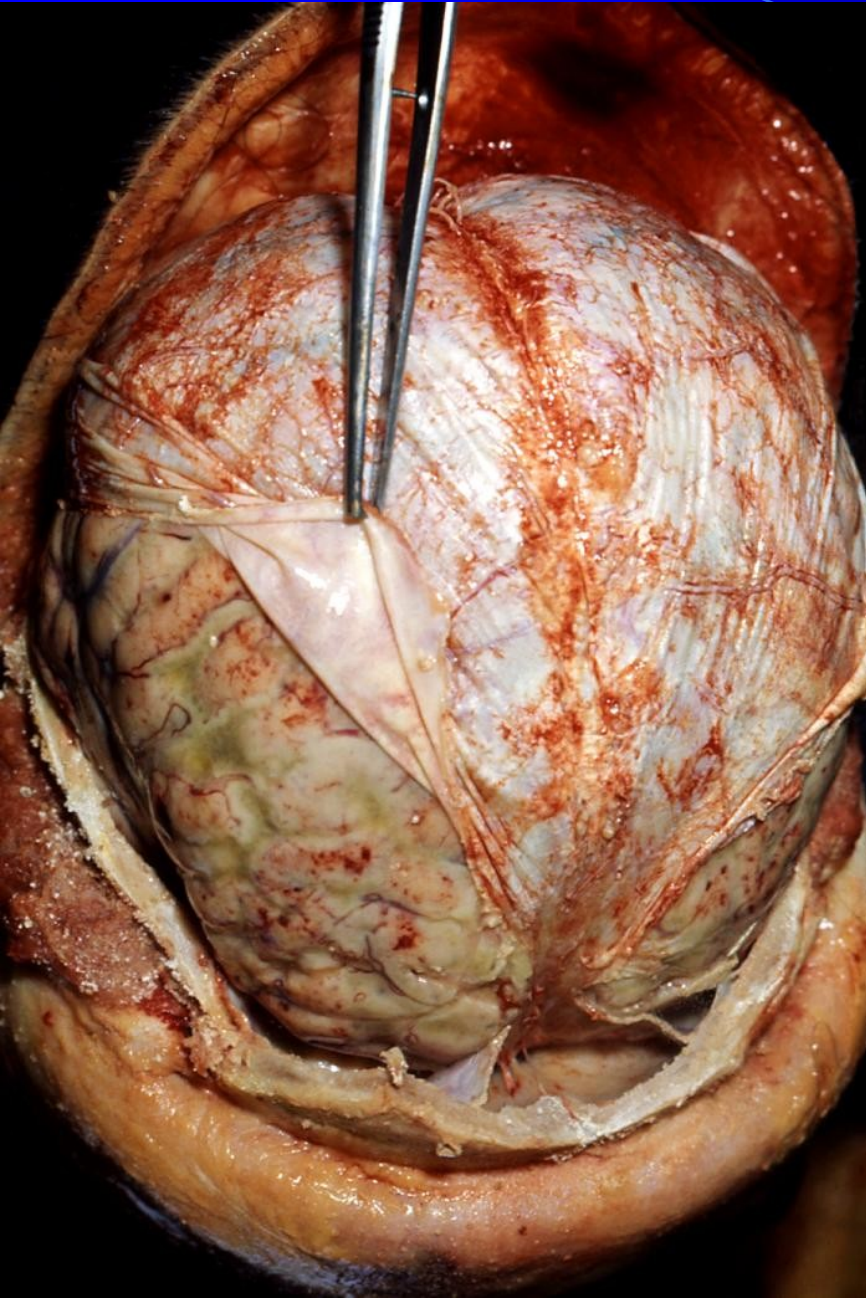
Pneumokok

- *Streptococcus pneumoniae*, čili „pneumokok“. Dříve se mu říkalo *Diplococcus pneumoniae*, tvoří totiž řetízky, ale jen dvojice. Také není ideálně kulatý, má spíše lancetovitý (kopíčkovitý) tvar.
- V malém množství se nachází i ve farynzích zdravých osob. Jinak je ale původcem zánětů plic, paranasálních dutin, středního ucha, a také původcem sepsí a meningitid.

Zdravý bubínek (vlevo), zánět
středního ucha (vpravo)

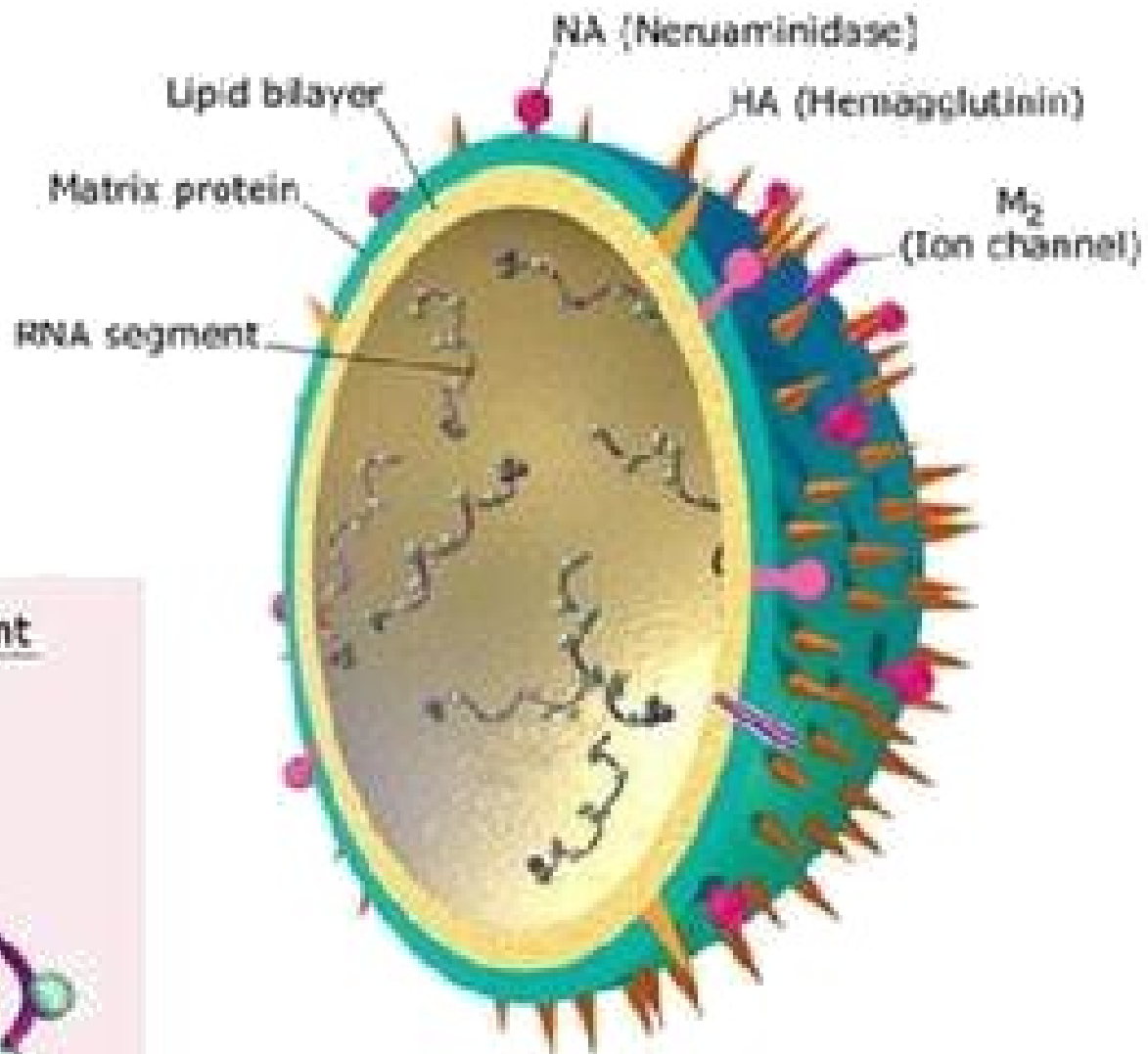


Pneumokoková meningitida



<http://www.meningitis.com.au>

<http://commons.wikimedia.org>



Detail of RNA Segment

Showing RNP structure
(transcriptase complex)

Polymerase PB1

Polymerase PB2

Polymerase PA

Nucleoprotein NP



Žlutá zimnice

www.usyd.edu.au/hps/staff/hans/HPSC3002.html



Aedes aegypti

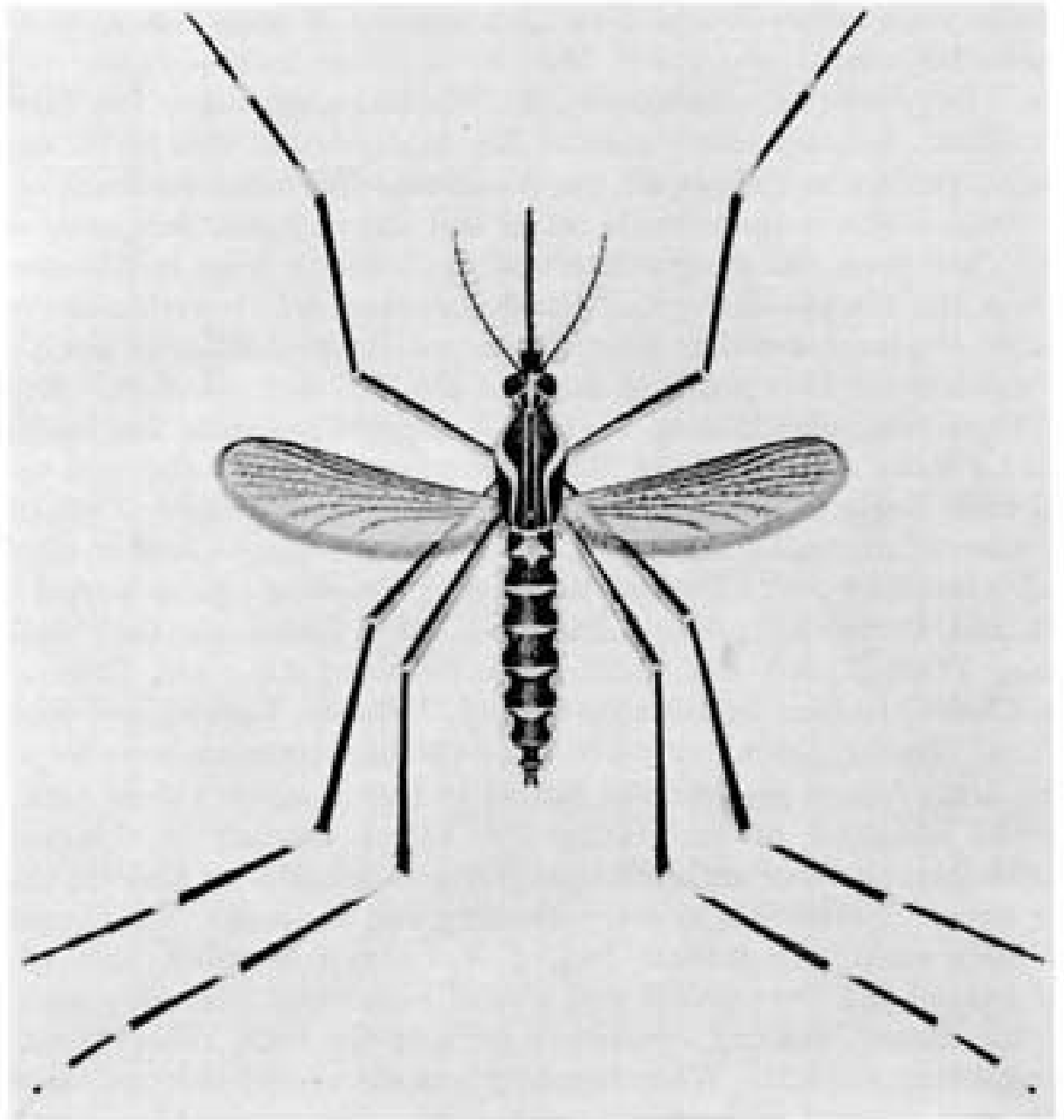


FIGURE 22.—*Aedes aegypti*, the vector of yellow fever and dengue along the coastal areas of the continental United States from Virginia to Texas.

Žlutá zimnice – rozšíření

<http://www2.ncid.cdc.gov/travel/yb/utl/ybGet.asp?section=dis&obj=yellowfever.htm>



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**

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 prisáté, je zanedbatelné. U malých dětí má onemocnění zpravidla navíc lehký průběh.
- Věřme autoritám, pokud něco doporučují nebo nedoporučují, většinou k tomu mají dobré důvody.

„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.

Děkuji za pozornost

www.dep.anl.gov/S3A/antibody-puzzle.JPG

