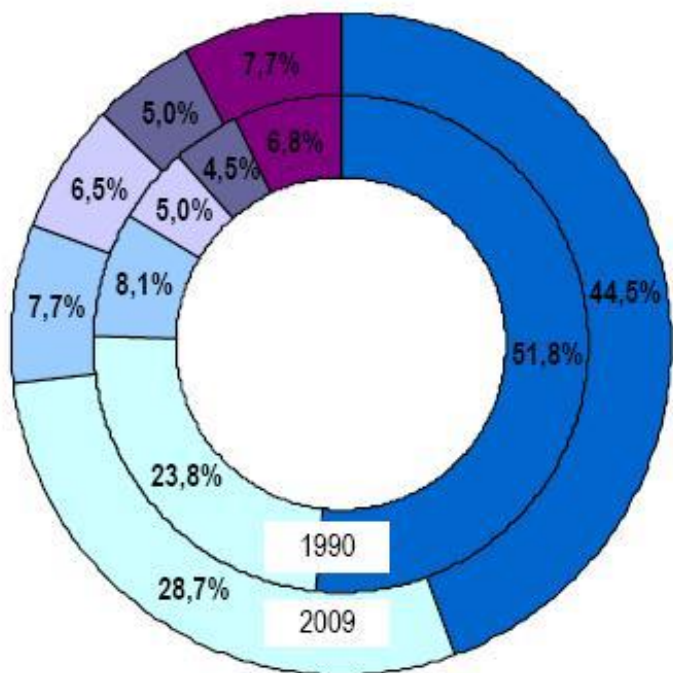
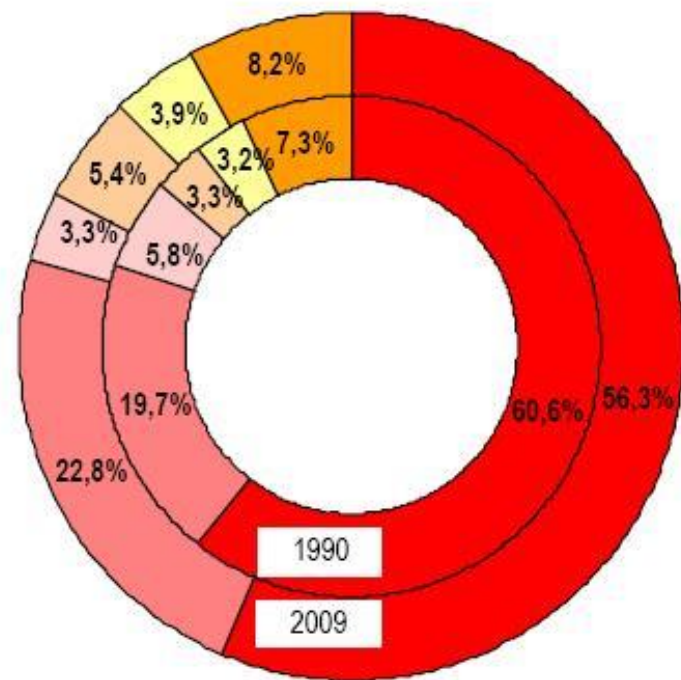
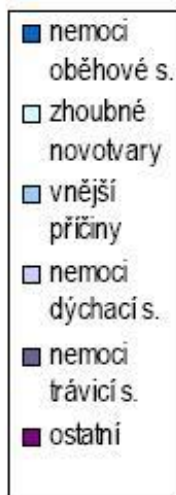


# Bakteriální infekce

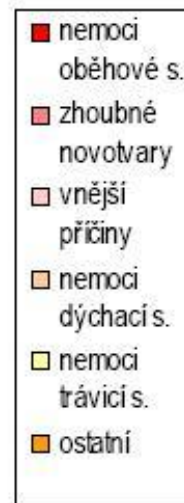
# Příčiny úmrtí v ČR (1990 a 2009)



**MUŽI**



**ŽENY**



## Vývoj počtu hlášených onemocnění TBC v letech 2000–2013

Rok	Hlášená onemocnění TBC			
	dýchacího ústrojí	jiná	celkem	celkem na 100 000 obyv.
2000	1 244	198	1 442	14,0
2001	1 185	165	1 350	13,1
2002	1 037	163	1 200	11,8
2003	1 011	151	1 162	11,4
2004	909	148	1 057	10,4
2005	896	111	1 007	9,9
2006	856	117	973	9,4
2007	790	81	871	8,4
2008	793	86	879	8,4
2009	632	78	710	6,8
2010	621	59	680	6,5
2011	557	52	609	5,8
2012	552	59	611	5,8
2013	455	47	502	4,8

# Mortalita - infekční nemoci 2002 (celosvětově)

Rank	Cause of death	Deaths 2002	Percentage of all deaths	Deaths 1993	1993 Rank
N/A	All infectious diseases	14.7 million	25.9%	16.4 million	32.2%
1	Lower respiratory infections <sup>[13]</sup>	3.9 million	6.9%	4.1 million	1
2	HIV/AIDS	2.8 million	4.9%	0.7 million	7
3	Diarrheal diseases <sup>[14]</sup>	1.8 million	3.2%	3.0 million	2
4	Tuberculosis (TB)	1.6 million	2.7%	2.7 million	3
5	<u>Malaria</u>	1.3 million	2.2%	2.0 million	4
6	Measles	0.6 million	1.1%	1.1 million	5
7	Pertussis	0.29 million	0.5%	0.36 million	7
8	Tetanus	0.21 million	0.4%	0.15 million	12
9	Meningitis	0.17 million	0.3%	0.25 million	8
10	Syphilis	0.16 million	0.3%	0.19 million	11
11	Hepatitis B	0.10 million	0.2%	0.93 million	6
12-17	Tropical diseases (6) <sup>[15]</sup>	0.13 million	0.2%	0.53 million	9, 10, 16-18

# Bakterie

- prokaryonta = nemají jadernou membránu, DNA volně v cytoplazmě
- nejstarší mikroorganismy (3,5 mld. let)
- průměrná velikost 1  $\mu\text{m}$  (eukaryotická buňka 10-100  $\mu\text{m}$ )
- nejhojnější forma života na zemi (90% biomasy oceánů)
- bakterie  $\rightarrow$  chloroplasty (cyanobakterie) a mitochondrie (předchůdce rickettsií)
- různorodý metabolismus (většina  $\text{O}_2$  nejspíše bakteriálního původu - cyanobakterie, fixace N,  $\text{CO}_2$  ...)

# Struktura bakterií

- všechny bakterie:
- buněčná stěna
- cytoplazmatická membrána
- cytoplazma, nukleotid, ribozómy
  
- některé bakterie
- kapsula (glykokalyx, pouzdro) - adheze k povrchům, rezistence k fagocytóze
- bičíky (pohyb)
- fimbrie

# Buněčná stěna

## • Grampozitivní bakterie

- peptidoglykan (N-acetylglukosamin a kyselina N-acetylmuramová)
- stěna tvoří až 20% sušiny
- může obsahovat další polymery (kyselina teikoová ...)
- uvolňují exotoxiny během růstu

## • Gramnegativní bakterie

- peptidoglykan (N-acetylglukosamin a kyselina N-acetylmuramová)
- stěna tenčí
- stavba složitější (+ zevní membrána – vně navázány lipopolysacharidy (endotoxin), fosfolipidy a lipoproteiny)
- 
- uvolňují exotoxiny
- většinou až po narušení
- membrány

# Normální bakteriální flóra u člověka

- bez bakterií - vnitřní orgány, svaly, mozek, krev
- normální výskyt bakterií – kůže, sliznice (GIT, pochva, nos, nazofarynx, spojivka)
- symbiotická flóra (profituje, prospívá)
- (E.coli, Lactobacillus sp.,...):
  - - ochrana před patogeny
  - - význam pro aktivitu a vývoj imunitního systému
  - - nutriční faktory (vitamin K)
- komezál (profituje, neškodí)
- parazit (profituje, škodí)



# Místa vstupu infekce

- obvykle oblasti, které jsou v kontaktu se zevním prostředím
- bakterie často tkáňově specifické
- *Vibrio cholerae* – intestinální epitel
- Chlamydie – spojivka, uretra, (plíce)
- *Neisseria gonorrhoeae* – uretrální, cervikální epitel
  
- respirační trakt
- zažívací trakt
- urogenitální trakt
- spojivka
- kůže
  
- extracelulární
- intracelulární (pomocí transportního systému buňky; využitím afinity mezi adhezínem a receptorem buňky)

# Mechanismy bakteriální patogenity

- **invazivita**
- schopnost kolonizace - adheze, průnik a množení
- produkce extracelulárních substancí usnadňujících invazi
- schopnost ochrany před defenzivními mechanizmy hostitele
  
- **toxicita**
- exotoxiny (produkovány aktivně bakteriemi)
- endotoxiny (lipopolysacharidy zevní membrány gramnegativních bakterií) – uvolňovány při rozpadu bakterií (imunitní mechanizmy, antibiotika) či v malém množství aktivně během života bakterie
- toxiny mohou být transportovány krví a lymfou a působit i na vzdálených místech
  
- **stimulace zánětlivé reakce**
  
- **indukce imunopatologických reakcí**

# Adheze

- nespecifické mechanismy (elektrostatické, hydrofóbní interakce)
- specifické mechanismy
- vazba bakteriálních „adhezínů“ (proteiny, glykoproteiny) na buněčné receptory
- **protein F** (G+ koky) – vazba na fibronectin (součást membrán eukaryont)
- **protein M** – fibrilární, umožňuje adhezi, brání před fagocytózou
- **lipoteichoová kyselina** – vazba na buněčné povrchy (Ig zkříženě reagují s podobnými strukturami buněčných membrán erytrocytů, s kardiolipinem)
- **fimbrie bakterií** – usnadňují adhezi (G- koky a tyčky)

# Invaze

- průnik bakterií do tkání
- - po rozpadu buněk
- - mezi buňkami
- může následovat šíření krevní a lymfatickou cestou
  
- invaziny
- většinou proteiny (enzymy) s lokální působností
- poškozují buňky, usnadňují růst a šíření, ovlivňují obranné mechanismy

# Invaziny

- hemolytické enzymy (fosfolipázy, lecitinázy, hemolyziny)
- porušení buněčných membrán červených či bílých krvinek
- - nutriční faktory (Fe)
- - ochrana před imunitními mechanizmy
  
- koagulázy (stafylokoky)
- - sráží fibrin (ochrana před fagocytózou)
  
- enzymy s adenylátcyklázovou aktivitou (*Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*) – ovlivňují lymfocyty, makrofágy (jako sekundární projev způsobují edém)

# Invaziny

- **hyaluronidáza**
- streptokoky, stafylokoky, klostridie
- depolymerizace kys. hyaluronové (jedna z hlavních součástí mezibuněčné hmoty)

- **streptokináza, stafylokináza**
- konvertuje plazminogen na plazmin
- stěpení fibrinu, zábrana srážení krve – rychlejší šíření bakterií

- **neuraminidáza**
- Vibrio cholerae, Haemophilus influenzae, pseudomonas aeruginosa
- četné viry (influenza)
- rozrušuje mezibuněčné substance (kys. sialová)
- vstup virů do buňky

- **kolagenáza**
- Clostridium histolyticum, Clostridium perfringens
- rozrušuje mezibuněčnou hmotu

# Ochrana před nespecifickými imunitními mechanizmy

- fagocytóza
- nezpůsobují zánětlivou reakci
- inhibice chemotaxe
- „skrytí“ povrchových antigenů (fibrin, fibronectin)
- znemožnění fagocytózy (složky stěny, puzdra, fimbrie)
- intracelulární bakterie – znemožnění lýzy v lyzosomech (zábrana tvorby / schopnost přežití / destrukce fagolyzosomu)
- destrukce fagocytu před / po fagocytóze
  
- komplement
- pouzdro
- enzymy inaktivující komplement (elastáza)
  
- interferony, NK buňky (viry)

# Ochrana před specifickými imunitními mechanismy

- tolerance
- fetální expozice antigenu
- vysoké hladiny cirkulujících protilátek
- podobnost s antigeny těla vlastními
- skrytí povrchových antigenů
- fibrin, fibronectin
- imunoprese
- bakterie vzácně – TBC, lepra (viry, protozoa)
- perzistence na místech nepřístupných spec. imunitním mechanismům
- intracelulární paraziti, lumenální povrchy GIT ...
- neutralizace protilátek
- solubilní antigeny
- změny antigenních determinant



# Toxiny

## • endotoxiny

- gramnegativní bakterie
- lipopolysacharidový komplex vně od zevní membrány
- uvolňování rozpadem bakterie, během jejího života aktivně ve formě drobných puchýřků

## • exotoxiny

- toxické bakteriální proteiny
- produkty bakteriálního metabolismu
- grampozitivní i gramnegativní bakterie
- proteiny
- vysoká účinnost
- vysoce specifické
- toxoidy – transformované toxiny (spontánně, chemicky), které ztratily svou toxicitu – aktivní imunizace (záškrt, tetanus)

# Exotoxiny (toxické bakteriální proteiny)

- cytotoxické toxiny

- poškozují membrány eukaryotických buněk
- fosfolipázy C a D (poškození endotelií, DIC, šok)
- toxiny vázající se na cholesterol – tvorba pórů v buněčné membráně (hemolyziny, tetanolyzin)

- intracelulárně působící toxiny

- vazba na specifický receptor → průnik do buňky
- toxiny s transferázovou aktivitou (inhibice proteosyntézy, ↑ produkce cAMP nebo cGMP)
- neurotoxiny (botulotoxin, tetanospazmin)

- komplexní toxin

- antraxový toxin
- 3 samostatné části
- PA (protektivní antigen) – vytváří sekundární receptor pro
- edemogenní faktor
- letální faktor

- superantigeny

- reagují s buňkami imunitního systému (T lymfocyty, MHC II makrofágy)
- antigeny nevyžadující zpracování antigen prezentujícími buňkami
- působí polyklonální aktivaci, indukují cytotoxickou aktivitu, ↑ produkce cytokinů
- zvyšují vnímavost na endotoxiny
- enterotoxiny, toxin toxického šoku *S. aureus*, pyrogenní toxiny

# Endotoxin (lipopolysacharidový komplex)

- toxicita se uplatňuje při systémových onemocnění, při sepsi, ve tkáních (ne v lumen zažívacího traktu)
- masivní zaplavení organismu při rozpadu bakterií (vlastní enzymy – meningokokcémie, cytolýza komplementem, antibiotika)
- vznik endotoxemie při sepsích vyvolaných gramnegativními bakteriemi
- vznik toxického šoku u šokových stavů různé etiologie (stres, hypovolemie, operační zátěž) – porucha střevní bariéry, průnik endotoxinu
- cílové buňky – buňky monocytomakrofágové řady, neutrofily, B lymfocyty, endotelie

# Endotoxin (lipopolysacharidový komplex)

- **aktivace komplementu**
- – cytolýza buněk, další ↑ uvolňování endotoxinu
- - zprostředkování zánětlivé reakce
- **stimulace makrofágů** – ↑ produkce lyzosomálních enzymů, uvolňování cytokinů
- - pyrogenní reakce (IL1, TNF)
- - zvýšení vaskulární permeability
- - snížení kontrakce srdeční svaloviny
- - vasodilatace
- - plicní hypertenze
- - DIC (vznik trombů v malých cévách, zhoršení krevního zásobení, následné poruchy srážlivosti) – hemoragická nekróza nadledvin (Waterhousův a Fridrichsenův syndrom)

# Formy zánětlivé odpovědi u bakteriálních infekcí I.

## hnisavý zánět

vliv chemotaxe – peptidy, endotoxiny, C5a

formy – absces, flegmóna, hnisavý katar, pyodermie

## hnisavý zánět s drúzami – aktinomykóza

## mononukleární zánět

1. převaha makrofágů – tyfus
2. převaha lymfocytů a plazmocytů – gastritis (*Helicobacteriae*)
3. granulomatózní procesy – tularémie, kočičí škrábnutí, tbc, syfilis

## cytopatický zánět

virózy, chlamydie, toxiny

# Formy zánětlivé odpovědi u bakteriálních infekcí II.

**nekrotizující zánět** – pablánový zánět

plynatá sněť - Clostridium perfringens

difterie – Corynebacterium diphtheriae

dyzenterie – Shigella

yersinióza – Yersinia

anthrax – B. anthracis

**chronické záněty s jizvením**

aktinomykóza

tuberkulóza

# Formy zánětlivé odpovědi u bakteriálních infekcí III.

## hypersenzitivní reakce, autoimunita

reakce proti antigenům vlastního těla

revmatická horečka, glomerulonefritis (streptokoky)

## neurotoxické účinky

tetanus – *C. tetani*

botulismus – *C. botulinum*

## septický šok

výskyt – při průniku agens do krve – sepse

příčina – gramnegativní bakterie – endotoxin

někdy i grampozitivní bakterie a plísně

**endotoxiny** – lipopolysacharidy

# Šíření infekce oběhem

## bakteriémie

- mikroorganismy v oběhu, většinou přechodně
- komplikace – např. nephritis z vylučování

## septikémie, sepse

masívní bakteriémie a toxémie

komplikace – septický tumor sleziny, septický šok

## pyémie

infikované tromby v oběhu

zdroj – thrombophlebitis nebo bakteriální  
endokarditis

komplikace - abscesy, septické infarkty



# Septikémie, sepse

Rostoucí počet bakterií (a jejich toxinů) v cirkulující krvi

Systémová odpověď

Tachypnoe  $>20$  / min

Tachykardie  $> 90$  min

Septická horečka

Leukocytóza

Lymfadenopatie

Splenomegalie

(DIC)

(Septický šok)

Vážný stav, může být fatální

# Patologické změny při septickém šoku

Plíce ..... ARD syndrom

Srdce ..... vazodilatace, nekrózy

Ledviny ..... akutní tubulární nekróza

Játra ..... .. cholestáza

Pankreas ..... nekróza

GIT..... vředy v žaludku

CNS..... nekrózy

Nadledviny ..... hemoragie a nekrózy

# Maligní nádory a infekce

- 90-95% všech maligních nádorů souvisí s životním stylem a faktory zevního prostředí
- 5-10% genetické faktory
- kouření 25-30%
- strava (složení) a obezita (30-35%)
- infekce (15-20%)
- nedostatek fyzické aktivity
- stres
- radon

# Helicobacter pylori

## 1994 – Hp karcinogen 1. třídy

International Agency for Research on Cancer

- karcinomy žaludku (intestinálního typu)
- maligní lymfomy

# Lidské onkogenní viry

Virus family	Causal role in human cancer	
	Accepted	Potential
Hepadnaviridae	HBV	
Herpesviridae		
Gammaherpesviruses	EBV	HHV-8(KSHV)
Papovaviridae		
Papillomaviruses	HPV (high-risk types)	HPV (other types)
Polyomaviruses		SV40, BKV, JCV
Adenoviridae		
Poxviridae		
Molluscipoxvirus		MCV
Leporipoxvirus		
Retroviridae		
Simple		
Complex	HTLV-I	HIV
Flaviviridae	HCV	

- asi 15-20 % maligních nádorů u lidí virového původu (z toho celkově až 3x vyšší podíl v rozvojových zemích)
- většinu nádorů souvisejících s virovou infekcí představují:
  - 1) karcinomy děložního hrdla
  - 2) karcinomy jater