

Centrum klinické imunologie

Historie imunologie – zásadní milníky, které umožnily diagnostický nebo terapeutický posun

Fenomén imunity lze vysledovat až k Thúkydidovi, který již kolem roku 430 před Kristem prostřednictvím díla Dějiny peloponéské války popisuje pandemii moru v Athénách obléhaných Spartou. Nemocné tehdy mohli ošetřovat pouze ti, kteří se z moru zotavili, a byli tedy vůči infekci imunní. Časem se pojem „imunita“, odvozený z latinského výrazu „immunitas“ (což znamená osvobození od placení daní), začal používat k popisu odolnosti vůči opětovné infekci.

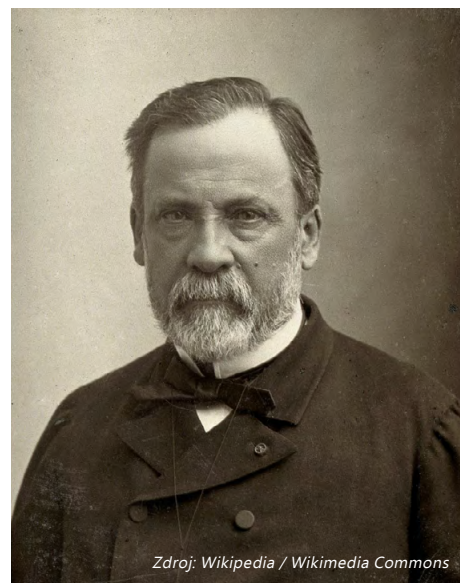
První zaznamenané pokusy o záměrné navození imunity se datují do 15. století, kdy Číňané využívali primitivní techniku zvanou „**variolace**“.



Edward Jenner (1749 – 1823), britský vesnický lékař, zdokonalil a uvedl do praxe vakcínu proti pravým neštovicím

Při této metodě byly buď inhalovány, nebo vloženy do malých řezů v kůži vysušené krusty z pustul pravých neštovic. V roce 1718 tento postup jako první v Anglii prakticky aplikovala Lady Mary Wortley Montague, manželka britského velvyslance, když úspěšně provedla variolaci na svých vlastních dětech. Metodu později výrazně zdokonalil anglický lékař **Edward Jenner**. Hnis z vředu kravských neštovic na ruku dojičky Sary Nelmes použil k naočkování osmiletého chlapce, kterého posléze cíleně vystavil kontaktu s pravými neštovicemi. Jak Jenner předpověděl, nevyvinuly se u něj žádné symptomy onemocnění. Jeho práce se však u odborné veřejnosti setkala s odporem. Roku 1798 musel své výsledky publikovat na svoje náklady. Později byla tato metoda na jeho počest nazvána vakcinací, z latinského slova „**vacca**“ (**kráva**). Jakožto objeviteli první účinné a zároveň bezpečné vakcíny proti variole mu bývá často přezdíváno „otec imunologie“.

Další velký pokrok v oblasti imunologie učinil na konci 19. století **Louis Pasteur**, když na základě Jennerovy vakcíny dokázal připravit oslabený kmen patogenů, který působil jako ochrana před onemocněním kuřat drůbeží cholerou. Později své poznatky rozšířil i na další nemoci, které je možné zeslabit nebo utlumit pomocí vakcíny. Například očkovaním skupiny ovcí tepelně oslabenými bakteriemi antraxu. Po napadení virulentní kulturou Bacillus tyto ovce na rozdíl od nevakcinovaných přežily.



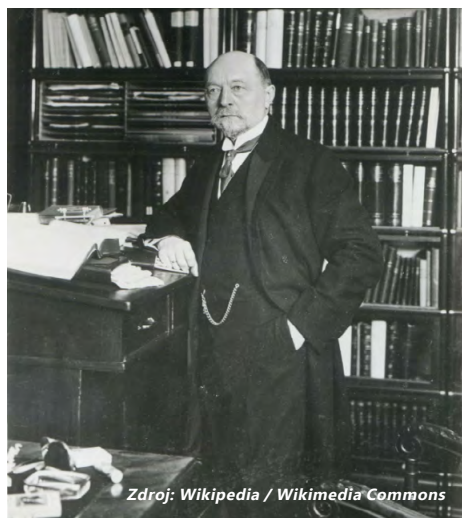
Louis Pasteur (1822 – 1895), francouzský chemik a mikrobiolog, zakladatel imunologie a dalších nových vědeckých oborů, objevitel vakcíny proti sněti slezinné a vzteklině

Největšího úspěchu však Pasteur dosáhl až očkovaním proti vzteklině. Mnohonásobným „pasážováním“ viru vztekliny na pokusných zvířatech se mu podařilo oslabit virulenci viru natolik, že z něj mohl připravit očkovací látku.

Pasážování je způsob selekce nových kmenů mikroorganismů, v našem případě virů, podle námi požadovaných vlastností, podobně jako šlechtění v živočišné nebo rostlinné říši. Tato vakcína zachránila život devítiletému chlapci Josephu Meisterovi, kterého pokoušel vzteklý pes. Ačkoli byly Pasteurovy pokusy úspěšné, nevedly k pochopení principu účinku vakcíny.

Až v roce 1890 **Emil von Behring** a **Šibasaburó Kitasato** poprvé uvedli mechanismus imunity. Prokázali, že sérum (nebuněčná složka sražené krve) zvířat dříve imunizovaných proti záškrtu přeneslo imunitní stav na neimunizovaná zvířata, která se záškrtem nepřišla do kontaktu. Složka v séru zodpovědná za tento účinek byla pojmenována antitoxin. Za objevení séra, jež působilo jako lék při propuknutí onemocnění i jako prevence, získal von Behring v roce 1901 Nobelovou cenou za medicínu.

Až do počátku 20. století byla imunitní odpověď chápána jako benigní soubor mechanismů, jejichž jedinou funkcí bylo chránit organismus před vnějšími patogeny. V roce 1902 však francouzští fyziologové, **Paul Portier** a **Charles Richet**, svým zásadním objevem toto chápání zcela změnili. Při tvorbě vakcíny proti účinkům toxinu mořských medúz toxin opakovaně podávali psům, a v důsledku toho navodili psům stav zcela opačný, než zamýšleli, který skončil jejich úmrtím. Tuto reakci nazvali „**anafylaxe**“. Jako první si tak uvědomili, že snaha o experimentálně navozenou toleranci může mít patologické důsledky, a nasměřovali tehdejší



Emil Adolf von Behring (1854 -1917), německý lékař a bakteriolog, jeden ze zakladatelů imunologie a sérologie, objevitel séra proti záškrtu. První nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu

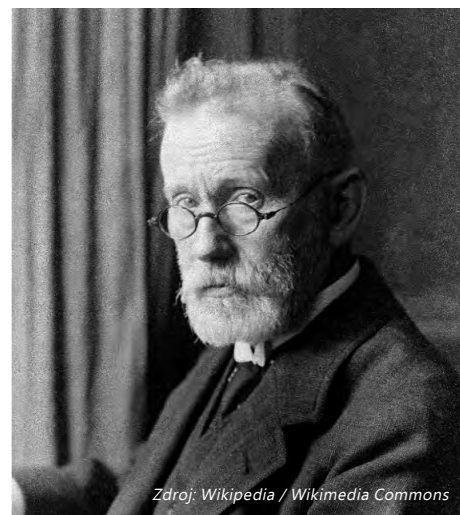
zaměření medicíny od bakteriologie směrem k imunologii.

Zkoumání alergenů a možností terapie má již více než stoletou historii. Za tu dobu se léčba, až na menší obměny, především díky získání chemicky čistých alergenů, používá dodnes. Tato léčba spočívala v opakované aplikaci co nejpřesněji definovaného alergenového extraktu v postupně se zvyšujících dávkách tak, aby u pacienta s přecitlivělostí na tento alergen došlo k imunologickým změnám, které vedou k navození tolerance vůči příčinnému alergenů. První zmínky o této léčbě pochází již z roku 1911, kdy Leonard Noon publikoval v časopise Lancet článek o alergenové imunoterapii.

Od té doby se **alergenová imunoterapie** dočkala celé řady jiných názvů. Hovořilo se například o desenzibilizaci, specifické imunoterapii či alergenových vakcínách. Princip však zůstal neměnný.

První ucelenou teorií humorální imunity a přirozené autotolerance vyvinul **Paul Ehrlich**. Ve své práci z roku 1908 se zmiňuje o „postranních řetězcích“ (receptorech), které se uplatňují při vazbě bakterie na buňku nebo při vazbě toxinu na antitoxin.

Ve stejném roce zjistil Elia Metchnikoff, že také buňky přispívají k imunizaci zvířat. Pozoroval, že bílé krvinky byly schopné pohltit jiné mikroorganismy a další cizí materiál (tzv. princip fagocytózy). Byl názoru, že hlavními vykonavateli imunity jsou spíše buňky než sérové komponenty. V tu dobu se začaly rozvíjet spory mezi zastánci **humorální teorie imunity** a těmi, kdo souhlasili s **konceptem imunity buněčné**. Mnozí se rozhodli studovat protilátky a pracovat s nimi, protože byly snadněji měřitelné, a tudíž byly v tomto odvětví učiněny daleko větší pokroky. Buněčná imunita musela počkat do 40. let, než byly vyvinuty moderní techniky tkáňových kultur a bylo prokázáno, že obě teorie jsou správné. Počátkem 20. století však byla imunologie teprve



Paul Ehrlich (1854 – 1915) – německý chemik, lékař, sérolog a imunolog, objevitel prvního moderního antimikrobiálního léku. Nositel Nobelovy ceny za přínos imunologii.

mladou disciplínou a skutečnost, že humorální teorie převládla, měla dlouhodobé důsledky pro budoucí imunologický vývoj.

Díky této skutečnosti byl již roku 1944 popsán **imunoglobulin** jako základní funkční protein imunitního systému, který se vytváří na obranu proti látkám, které organismus rozeznává jako cizorodé. Výzkum pokračoval dál a první intramuskulárně podávané imunoglobuliny se v léčbě protilátkové imunodeficiency (imunologické nedostatečnosti) objevily roce 1952.

Intramuskulární imunoglobuliny (IMIG) představovaly velký pokrok v léčbě primárních (vrozých) imunodeficiencí. Poskytly téměř běžný život dětem, které do té doby musely žít ve sterilním prostředí a přes veškerou snahu umíraly v dětském věku. Celosvětově nejznámější se stal případ **Davidy Vettera** přezdívaného „bubble boy“.

Již od samého počátku léčby imunodeficiencí existovala snaha o vývoj účinnější látky s méně bolestivou aplikací podání. V současnosti se využívají další formy – intravenózní (IVIG) a subkutánní (SCIG).

Výhodou SCIG je možnost aplikace nevázané na zdravotnické zařízení, která umožňuje co možná nejvyšší kvalitu života pacientů.

V období 2. světové války se větší pozornosti dočkala také **problematika kožních štěpů** u pacientů s popáleninami. I když bylo známo, že se zánětlivé buňky podílejí na odmítnutí štěpu, byla to práce Petera Briana Medawara a Thomase Gibsona, která vzbudila zájem odborné veřejnosti. Nejenže demonstrovali stadia buněčné infiltrace do kožních štěpů a jejich destrukci, ale jejich největším pokrokem byla indukce tolerance neonatální expozicí antigenu. To znamená, že pokud je do embrya vpravena látka s antigenními vlastnostmi, takovýto organismus po narození tyto antigeny toleruje. **Objev takzvané získané imunologické tolerance byl základem pro budoucí úspěšné transplantace orgánů.**

Další práce o imunodeficienci a autoimunitě pomohly k definitivnímu přijetí myšlenky buněčně zprostředkované imunity a skutečnosti, že pro imunitní odezvu je zapotřebí obojí společně – buněčná i humorní imunita. Vývoj našeho chápání imunologie byl pomalý a výzkumníci narazili na mnoho slepých uliček, než se dostali na správnou cestu. Mnohé významné objevy tak vznikly jako náhodné nehody a trvalo dlouho, než se vyvinuly v zavedené principy. Hádky mezi různými myšlenkovými směry vždy byly a možná vždy budou vrcholem imunologie.

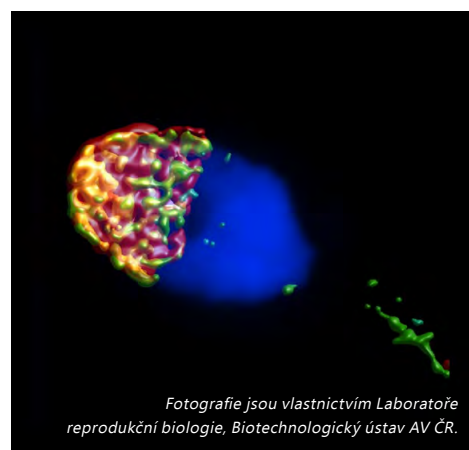
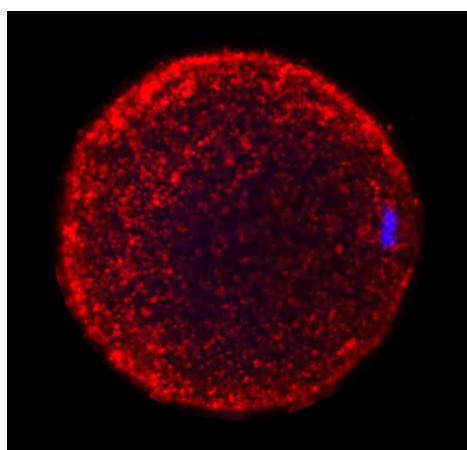
Budoucnost oboru

Imunologie je obor, který se dotýká celé medicíny, propojuje jednotlivé lékařské obory, od interních po chirurgické, a vede k celostnímu pohledu na pacienta. Vznikají také nové podobory, jako je například reprodukční imunologie. V posledním desetiletí rovněž značně pokročil náhled na účast imunitního systému v procesech, jako je oplození, implantace embrya nebo



Zdroj: Wikipedia / Wikimedia Commons

David Phillip Vetter (1974 – 1984), přezdívaný Bubble Boy (chlapec v bublině). Kvůli těžké kombinované imunodeficienci (SCID – Combined Immunodeficiency Disease) patřící k nejzávažnějším formám primárních imunodeficiencí musel celý život prožít ve speciální „bublině“. Zde bylo udržováno zcela sterilní prostředí. Jeho příběh byl inspirací pro film The Boy in the Plastic Bubble.



Fotografie jsou vlastnictvím Laboratoře reprodukční biologie, Biotechnologický ústav AV ČR.

*Vlevo: lidské vajíčko obarvené na fúzní protein MAIA (červeně), DNA (modře)
Vpravo: lidská spermie s neporušeným akrozomem (barevně), DNA (modře)*

vznik a udržení těhotenství. Jejich pochopení přináší nové pohledy na procesy lidské reprodukce a představuje výchozí bod pro hledání řešení u opakovaných selhání implantace embrya, habituálního potrácení, předčasných porodů, preeklampsie a dalších poruch plodnosti a těhotenských komplikací.

V klinické praxi jsme schopni identifikovat nesprávné funkce složek imunity, které mohou

negativně ovlivňovat schopnost početí a donošení dítěte. Zjištěné imunopatologie pak lze terapeuticky ovlivňovat farmakologickými přípravky s imunomodulačními účinky. Každý rok přináší záplavu nových objevů, které opravují teorie jen o něco málo starší a odhalují dosud netušené poznatky.

Přes všechny nové objevy zůstává **základní fyziologickou funkcí imunitního systému obrana proti infekcím.** Pokud tento úkol neplní

dostatečně, hovoříme o takzvaných imunodeficiencích. Existují buď vrozené, geneticky podmíněné, nebo také sekundární, získané během života například onemocněním (typicky infekcí HIV nebo jako důsledek léčby), transplantací nebo při léčbě maligního onemocnění atd. Pro genetické choroby v současnosti neexistuje pravá kauzální terapie (léčba zaměřená na příčiny onemocnění). Zde dává naději rozvoj v oblasti genové terapie, která by nahradila vadné geny plně funkčními.

Původně obranné imunologické mechanismy se však mohou obrátit i proti vlastnímu organismu a vést k jeho poškození. Neregulovaná hyperreaktivita imunitního systému na látky zevního prostředí se může u predisponovaných jedinců projevit jako astma, rýma či potravinová alergie, ale také jako autoimunitní choroba, kdy imunitní systém reaguje proti buňkám těla vlastním. Z autoimunitních chorob známe například revmatoidní artritidu, systémový lupus erythematoses, Crohnovu chorobu, roztroušenou sklerózu či diabetes mellitus I. typu. Neregulovaná zánětlivá reakce se však podílí také na rozvoji aterosklerózy, mozkové mrtvice, srdečního infarktu, ledvinového selhání, obezity nebo Alzheimerovy či Parkinsonovy choroby. Pochopení patogeneze (původu vzniku) těchto onemocnění nám v budoucnu poskytne příležitost vytvořit proti nim cílenou terapii.

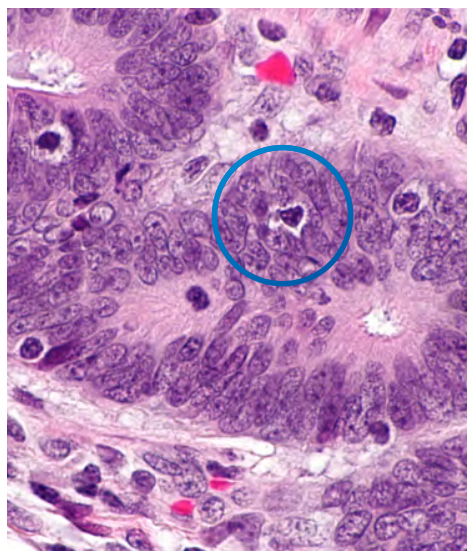
Zvýšená činnost imunitního systému je však v některých případech naopak také žádoucí, pokud ji využijeme třeba k vakcinaci. Pokroky v technologii vakcín jsou zásadní pro omezení a prevenci infekčních chorob, které stále představují 40 % všech úmrtí na celém světě. Nejúspěšnější vakcíny chrání proti akutním infekcím převážně tvorbou protilátek. Výzvu stále představují vakcíny proti dlouhotrvajícím infekcím, zejména proti HIV, tuberkulóze či malárii.

Vakcíny mají také **potenciál** být používány k léčbě nemocí, nejen

k jejich prevenci. Takové terapeutické vakcíny jsou zaměřeny na přetrvávající infekce, jako je pásový opar a infekce způsobené lidským papilomavirem.

Zde však možnosti využití vakcín nekončí. Některé současné výzkumy se zaměřují také na neinfekční stavy, včetně autoimunitních poruch, nádorů, alergií, a dokonce drogové závislosti. V případě nádorů může být vakcína namířena buď proti nádoru samotnému, nebo může být navržena tak, aby zesílila protinádorovou imunitní odpověď. Takového cíle se snaží dosáhnout moderní imunoterapie za pomoci aktivace přirozených mechanismů imunitního systému pacienta v boji proti nádorovým buňkám. V současné době se tyto metody již používají například při léčbě maligního melanomu.

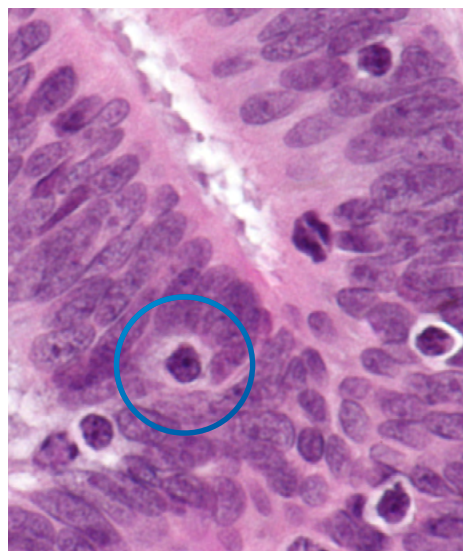
V neposlední řadě může být samotný imunitní systém primárním původcem maligního onemocnění, jako je leukemie, zhoubné lymfomy, myelomy a podobně. Pokud totiž imunitní systém selže a není schopen rozpoznat a zlikvidovat nádorové buňky, vzniká v těle maligní onemocnění. Budoucnost imunologické terapie maligních chorob pacientům nabídne vysoce cílenou léčbu, která zastaví růst nádoru, sníží



MUDr. Markéta Kolářová

pravděpodobnost návratu onemocnění a nebude zatížena vážnými nežádoucími účinky. Rozvoj moderních metod v dnešní době nabízí léčbu dříve těžce ovlivnitelných nemalobuněčných karcinomů plic, některých typů karcinomů močového měchýře nebo ledvin. Začlenění imunoterapeutických přípravků do standardních léčebných postupů patří k největším převratům posledních desetiletí tohoto oboru.

■ MUDr. Markéta Kolářová



Bílé krvinky infiltrující nádory (TIL) jsou populací lymfocytů, které jsou nacházeny v nádoru a v jeho okolí. Jejich přítomnost je pozitivním prediktivním faktorem při zvažování imunokoterapie. Jinými slovy, dá se předpokládat pozitivní efekt navrhované terapie.

Centrum klinické imunologie

Historie Centra klinické imunologie, které je určeno pro dospělé pacienty, se v naší nemocnici píše teprve krátce, oficiálně totiž vzniklo v roce 2020.

Za jeden z hlavních milníků, kterého jsme za tuto krátkou dobu dosáhli, považují zapojení našich pacientů s vrozenou poruchou imunity do Národního registru primárních imunodeficiencí. Národní registr primárních imunodeficiencí je projektem iniciovaným Českou společností alergologie a klinické imunologie, který byl založen v roce 2011 za účelem epidemiologického sběru dat o pacientech trpících vrozenými poruchami imunity. Aktuálně je do něj zapojeno dvacet zdravotnických zařízení z celé České republiky, s více než 1200 pacienty. Registr slouží k monitorování pacientů – jejich počtu, typu diagnózy a léčby. Data z tohoto registru pak slouží pro přehled o epidemiologické situaci v rámci republiky, porovnání stavu mezi kraji, sledování průběhu diagnostiky, léčby a celkové péče, vývoje této terapie v čase i její efektivity včetně finanční nákladnosti. Výstupy z registru slouží také k vědeckým účelům, pravidelně jsou prezentovány na konferencích a publikovány v národních i mezinárodních časopisech.

Co se týče fungování centra a léčby pacientů s protilátkovou poruchou imunity, důležitou roli hrají **přípravky vyrobené z darované krevní plazmy**. Pro lepší představu můžeme zmínit, že léky vyrobené z dárcovské plazmy potřebuje v Evropské unii kolem 300 tisíc pacientů, kterým zachraňují či zlepšují kvalitu života. Problém však nastává v tom, že plazmy v Evropě není dostatek, a tak se přípravků nedaří vyrábět větší množství. Paradoxem je, že přestože Česká republika spolu



Kolektiv Centra klinické imunologie, zleva: Jaroslava Fantová, prim. MUDr. Jiří Novák a MUDr. Markéta Kolářová

s Německem, Rakouskem a Maďarskem dohromady zajišťují více než polovinu dodávek plazmy určených pro celou Evropu, třetinu plazmy do České republiky dovážíme z USA. Ačkoliv tedy zásobujeme Evropu, sami máme přípravků omezené množství.

Z léčivých přípravků odvozených z plazmy jsou přitom nejčastěji používány imunoglobuliny, jejichž spotřeba se za posledních deset let téměř zdvojnásobila. To představuje roční nárůst o přibližně osm procent, přičemž v roce 2019 činila spotřeba těchto přípravků 60 tun oproti 32 tunám v roce 2009. Tento růst je způsoben inovacemi v lékařském výzkumu, vylepšenou a včasnou diagnostikou, prodloužením délky života pacientů právě díky včasné léčbě i snahou o zvýšení používání imunoglobulinů v zemích východní Evropy, které v tomto ohledu stále zaostávají za západními státy.

Zároveň je v celé Evropské unii každoročně diagnostikováno více pacientů s život ohrožujícími poruchami souvisejícími s plazmatickými proteiny, jako jsou imunitní deficity, periferní neuropatie zprostředkované imunitou, hereditární angioedém, deficit alfa 1-antitrypsinu, hemofilie a další krvácivé poruchy, u nichž se výrobky z plazmy používají. Je tedy třeba zdůraznit, že tyto léky jsou nenahraditelné.

Dále je nutno podotknout, že nároky na výrobu preparátů nejsou malé. Pro léčbu hemofilika je zapotřebí asi 1200 odběrů krevní plazmy ročně, pro jednoho pacienta trpícího deficiencí alfa-1-antitrypsinu je třeba asi 900 odběrů krevní plazmy ročně a u jednoho průměrného pacienta s primární imunodeficiencí je třeba zhruba 130 odběrů krevní plazmy ročně. Tato čísla jsou tedy, vzhledem k tomu, že v Evropě tyto preparáty používá 300 tisíc pacientů, opravdu obrovská.

Mezi varovné příznaky svědčící pro možnou poruchu imunity patří:

1. opakované infekce horních a dolních dýchacích cest, tj.:
 - a) 4 a více potvrzených infekcí horních cest dýchacích za rok,
 - b) 2 a více potvrzených zánětů středouší za rok,
 - c) 4 a více zánětů průdušek a hrtanu za rok,
 - d) 2 a více zápalů plic za rok
2. komplikovaný průběh běžných nachlazení s potřebou opakované ATB terapie
3. tvorba hlubokých kožních abscesů (dutina vyplněná hnisem) nebo orgánových abscesů, nehojící se kožní infekce
4. nedostatečný efekt ATB terapie (potřeba dlouhodobého anebo opakovaného podávání antibiotické terapie)
5. dvě a více závažné invazivní infekce (sepsis – „otrava krve bakteriemi“, meningitida – zánět mozkových blan, osteomyelitida – zánět kosti)
6. recidivující/perzistující virové infekce (herpesy, bradavice, kondylomata)
7. recidivující průjemovité onemocnění infekčního původu s úbytkem tělesné hmotnosti
8. komplikace po očkování živými vakcínami
9. opakované infekce atypickými mikroorganismy (např. kvasinkové a mykotické infekce a další)

V našem centru léčíme pacienty s vrozenou poruchou imunity s protilátkovým deficitem, které primárně trápí infekční komplikace. Vzhledem k imunitní dysregulaci však dochází také k tvorbě neinfekčních komplikací, jako jsou různá nádorová a nenádorová onemocnění, po kterých je nutné aktivně a cíleně pátrat formou pravidelných screeningových vyšetření, která tak tvoří nedílnou součást náplně naší práce.

Další oblastí, kterou se Centrum klinické imunologie zabývá, je **léková alergie**. Farmakoterapie, je kromě žádoucího léčebného účinku bohužel zatížena také rizikem nežádoucích účinků vedlejších. Osmdesát procent z nich tvoří účinky typu A, které jsou předvídatelné a závislé na dávce. Patnáct procent pak tvoří nežádoucí účinky typu B, reakce nepředvídatelné a nezávislé na dávce. Vedle vzácných idiosynkratických reakcí je představují zejména lékové hypersenzitivní reakce, tedy všechny

nežádoucí účinky léků, které klinicky připomínají alergické reakce. Užší pojem lékové alergie se pak používá pro lékové hypersenzitivní reakce zprostředkované imunologickým mechanismem.

Základem vyšetřovacího postupu je detailní a pečlivá anamnéza reakce (tedy přesný název léčiva, použitá léková forma, kdy příznaky začaly, jak dlouho trvaly, charakter příznaků, předchozí užívání daného léčiva, interval mezi poslední dávkou a nástupem příznaků, efekt přerušení léčby a mnoho dalšího) včetně chronologie průběhu, podávaných léčiv i všech dalších zúčastněných vlivů. Dalšími pomocníky jsou také in vitro testy, kožní testy a provokační testy.

Diagnostika lékové alergie je náročná a nástroje, které má k dispozici, se na první pohled mohou zdát nedokonalé, rizikové a málo efektivní. Avšak rozdíl mezi diagnózou přibližnou,

stanovenou na základě povrchně získaných anamnestických údajů, a diagnózou jistou, potvrzenou komplexním vyšetřením, je pro pacienta zcela zásadní. Teprve jistá diagnóza umožňuje správný a bezpečný další postup, ať již v podobě vysazení příčinných léků, doporučení bezpečné náhradní léčby, či volby premedikace. Může se také stát, že je příčinný lék nenahraditelný, pak je nutné přistoupit k desenzitizaci, která spočívá v postupném dávkování léku, aby se u pacienta vytvořila dočasná tolerance.

Je však nutné si uvědomit, že nelze vyšetřovat veškeré reakce na veškerá léčiva, jsou definovány jasné a přísné podmínky, za kterých lze dané vyšetření provést. Jako příklad těchto podmínek můžeme uvést smysluplnost vyšetření, dostupnost parenterální formy léčiva, znalost neiritačních koncentrací léků pro kožní testy, respektování kontraindikací a další.

Co se týče náplně práce našeho centra, nemůžeme opominout ani oblast **reprodukční imunologie**, která se zabývá vyšetřováním páru (zejména žen) s poruchou plodnosti, ať se již jedná o nemožnost otěhotnět, opakované těhotenské ztráty, či komplikace ve vyšších stádiích gravidity, jako jsou například PPRM (odtok plodové vody před termínem porodu), IUGR (intrauterinní růstová restrikce plodu), HELLP syndrom (hemolýza, elevace jaterních enzymů, snížený počet trombocytů), funisitida (zánět pupečníku) nebo chorioamnionitida (zánět plodových obalů).

Dále bych rád vyzdvihl spolupráci s našimi Centrálními laboratořemi, zejména s pracovištěm imunologie, kdy na základě našich požadavků došlo a stále dochází k postupnému zavádění nových vyšetřovacích metod, jež nám pomáhají k podrobnějšímu vyšetření imunitního systému. Konkrétně mohu zmínit zejména **funkční testy**.

Co si pod tímto názvem představit? Funkční test zahrnuje přesně definovanou stimulaci a výsledek je interpretován jako odpověď buněk či složek imunitního systému na tuto stimulaci s přihlédnutím k bazálním hodnotám analytu před stimulací. Tento test si blíže vysvětlíme na konkrétním příkladu. Část buněčné složky imunitního systému vyšetřujeme průtokovou cytometrií, kterou lze volně chápat jako měření buněk v pohybu. Tím získáme představu o jednotlivých lymfocytárních subpopulacích (druzích bílých krvinek) v periferní krvi. Jedná se tedy o takzvané **kvantitativní stanovení**, které nám však nic neprozradí o jejich funkci.

Právě zde se proto uplatňují funkční testy, pomocí kterých zjišťujeme například intracelulární (nitrobuněčnou) produkci cytokinů (působků), například T-lymfocytů, tedy produkci cytokinů buňkami po kontaktu se stimulem. Takto můžeme dále vyšetřovat například i komplementový systém (tvořený zhruba třiceti sérovými



prim. MUDr. Jiří Novák

a membránovými proteiny, jež jsou součástí takzvané nespecifické humorální imunitní odpovědi, přičemž složky komplementu se kaskádovitě aktivují a tím spouštějí imunitní reakci), aktivaci bazofilů či lymfocytů s alergeny k posouzení časně či opožděné imunopatologické reakce a mnoho dalšího.

Imunologické vyšetření se opírá o rozsáhlou laboratorní diagnostiku, jejíž vysokou kvalitu nám dlouhodobě zaručuje naše imunologická laboratoř, která tvoří samostatnou jednotku v rámci Centrálních laboratoří. Je však nutno podotknout, že laboratorní nálezy jsou informativní a pomocné,

jelikož diagnóza vzniká a vychází z anamnézy (soubor informací potřebných k bližší analýze zdravotního stavu pacienta, a to zejména z jeho minulosti) a klinického vyšetření.

Od září 2022 naše Centrum klinické imunologie posílila absolventka lékařské fakulty MUDr. Markéta Kolářová, která se o imunologii zajímala již během studií, při kterých u nás absolvovala stáž. Aktuálně u ní probíhá výcvik v rámci povinného interního základu, na který následně navazuje specializační vzdělávání v oboru alergologie a klinické imunologie..

■ **prim. MUDr. Jiří Novák**

Co je imunita, kolik o ní víme a jak ji lze měřit?

Imunitní systém je jeden ze tří velmi důležitých systémů k zachování homeostázy, tj. stálosti vnitřního prostředí našeho organismu. Lidský organismus je otevřený systém, kdy výměna energie a informací s okolím narušuje stálost, a jednotlivé buňky našeho těla vyžadují ke svému fungování stabilní prostředí. Základní vlastností imunitního systému je **schopnost rozpoznat nebezpečný podnět od neškodného** a adekvátně na tyto podněty reagovat. Škodliviny zevního i vnitřního prostředí jsou likvidovány, neškodné jsou tolerovány. Ohrožení zevního původu představují především patogenní mikroorganismy (tj. viry, bakterie, paraziti); vnitřní pak odumřelé, nádorově změněné či jinak poškozené buňky a tkáně vlastního organismu.

Imunitní systém je úzce propojen s nervovým a endokrinním systémem, s nimiž zajišťuje složité regulační a adaptační reakce. O imunitě toho víme poměrně hodně, nicméně mnoho informací z pochodů imunitního systému je doposud předmětem diskusí a bádání s upřesňováním jejich podrobností, a zejména jejich pochopení.

Určitou reálnou představu o imunitním systému nám poskytnou **laboratorní vyšetření**, která mohou být základní, ale i komplexní. Laboratorní testy nám především ukazují kvantitu, tj. množství jednotlivých složek imunity, což jsou pro nás cenné informace, avšak může

nastat situace, kdy jsou laboratorní nálezy zcela v normě a pacient má zvýšenou náchylnost k infektům. Zde by bylo vhodné doplnit vyšetření na kvalitu, tj. funkčnost, nicméně tato vyšetření jsou omezená, málo dostupná a časově velmi náročná. V imunitním systému nejsou jen dvě části (jako například v konceptu jin a jang), vždy je zde mnoho překrývajících se proměnných, a proto je nutné vycházet zejména z klinického nálezu. K vysvětlení bych uvedl imunodeficit. Základním příznakem imunodeficitu je zejména zvýšená náchylnost k infekcím, ne vždy je u pacienta s evidentně zvýšenou náchylností k infekcím možné prokázat příčinu tohoto stavu – tou mohou být jak změny imunologické, tak i anatomické a funkční. Jinak řečeno, ne u všech pacientů s klinicky evidentním imunodeficitem je možné v současné době nalézt příčinu tohoto stavu. Možná to bude reálné v budoucnu.

Nicméně na druhé straně má imunitní systém **schopnost velké plasticity a redundance** (možnost náhrady chyby) v určitém obranném subsystému adekvátní funkcí subsystémů jiných. Proto i při některých zjevně patologických laboratorních imunologických nálezech nemusí být pacient klinicky imunodeficientní. Typickým příkladem jsou pacienti se selektivním deficitem IgA, tj. v krvi pacienta zcela chybí daný imunoglobulin (protilátka bílkovinné povahy).

Jaké jsou základní složky a principy imunity?

Podle způsobu rozpoznání antigenu (látka, která je schopna vyvolat imunitní reakci) se složky imunity dělí na **nespecifické a specifické**. Buňky imunitního systému jsou rozptýleny po celém organismu. Vznikají a žijí v centrálních lymfatických orgánech (tj. kostní dřeň, thymus – brzlík). Vlastní reakce pak probíhá v periferních lymfatických orgánech (slezina, mizní uzliny, tonzily, lymfatická tkáň slizniční).

Nespecifické mechanismy (neadaptivní, vrozené) jsou evolučně starší a reagují na nebezpečný podnět řádově v minutách až hodinách a nemají imunologickou paměť. Tvoří je jak humorální (látky v tekutině rozpuštěné), tak buněčné složky.

Antigenně specifické složky jsou evolučně mladší, označují se též jako adaptivní, jelikož jejich konečný vývoj probíhá až při kontaktu s příslušným antigenem. K rozvoji

reakce dochází v průběhu několika dnů. Charakteristickým rysem těchto reakcí je vznik imunologické paměti odehrávající se převážně v sekundárních lymfatických orgánech.

Je důležité si uvědomit, že přirozená a získaná imunita je bez ostré hranice, navzájem jsou propojené a spolupracují!

Na obraně organismu a udržování jeho integrity (celistvosti) se vůči zevnímu prostředí podílejí i další součásti organismu. Patří k nim neporušený povrch kůže a sliznic a jejich přirozené obranné a mikrobicidní mechanismy. Ty lze rozdělit na mechanické (pohyb řasinek, longitudinální tok vzduchu v dýchacích cestách, tekutiny v močových cestách), chemické (mastné kyseliny na kůži, enzymy – lysozym ve slinách, slzách a potu; pepsin v žaludku a střevě, antibakteriální peptidy – defenziny, nízké pH žaludeční šťávy) a mikrobiální (normální nepatogenní flóra soutěží s patogenními mikroorganismy o živiny a receptorová místa, která zprostředkují přilnutí na sliznici, a produkce antibakteriální látky).

Práce sestry v Centru klinické imunologie

Práce v Centru klinické imunologie je pro zdravotní sestru velmi pestrá a zajímavá. Velkou část našich pacientů tvoří lidé s protilátkovou imunodeficiencí (nedostatek protilátek v krvi, zejména třídy IgG), kterým jsou v určitých intervalech do krevního oběhu podávány imunoglobuliny (protilátky).

K podávání těchto protilátek se využívají dva způsoby.

Prvním z nich je **intravenózní podání** (do žíly), při kterém spolupracujeme s Centrem infuzní terapie naší nemocnice, které spadá pod Anesteziologicko-resuscitační oddělení. Po zhodnocení jejich klinického stavu lékařem (imunologem) jsou pacienti s vyplněným infuzním listem a imunoglobulinovým přípravkem odesláni právě do Centra infuzní terapie, kde daná aplikace za pravidelného sledování životních funkcí probíhá. Řešení případných nežádoucích reakcí má na starosti aktuálně sloužící lékař.

Druhým způsobem podání je **subkutánní aplikace** (do podkoží), a to pomocí infuzní pumpy nebo metodou rapid push. Pokud je pacientovi podáván menší objem imunoglobulinového preparátu (pět až deset mililitrů) s nižší frekvencí aplikace (dvakrát za týden až jednou za měsíc), volíme metodu rapid push, kdy si pacient po zacvičení prostřednictvím aplikačního setu aplikuje preparát sám po dobu 15–30 minut. Pokud je pacientovi třeba aplikovat větší objem přípravku, volíme aplikaci přes infuzní pumpu. Jedná se o takzvanou **facilitovanou** (podporovanou) podkožní aplikaci, kdy je před podáním vlastního preparátu do podkoží nejprve aplikován enzym, který podkoží připraví na podání

samotného přípravku. Při podání infuzní pumpou lze aplikovat až 500 mililitrů preparátu, přičemž doba podání se pohybuje okolo jedné a půl hodiny až dvou hodin dle tolerance pacienta.

Většina pacientů preferuje podání do podkoží, jelikož při něm mimo jiné odpadá nutnost pravidelného zavádění kanyly do periferní žíly a měsíčních návštěv zdravotnického zařízení. Jelikož je tato metoda velmi bezpečná a váže se s ní pouze minimum nežádoucích účinků, u většiny našich pacientů probíhá léčba v domácím prostředí, jedná se tedy o takzvanou domácí terapii (hometerapie). Aplikace probíhá v domácím prostředí, většinou navečer při sledování televize, a to z důvodu následného fyzického odpočinku po aplikaci. Podmínkou hometerapie je, aby si byl v domácím prostředí pacient schopen preparát aplikovat. Pokud tomu tak není, ať již kvůli strachu z jehel, či z jiného důvodu, dochází pacient následně k podání do naší ambulance.

Dalším, o něco zajímavějším, střípkem naší práce jsou **kožní testy** pro diagnostiku **lékové alergie**, při kterých je pacient po zhodnocení přínosu, rizika a případných kontraindikací testován daným podezřelým lékem. Kožní testy na lékovou alergii je třeba provádět až po úplném odeznění původní reakce, tedy po úplném vyloučení daného léku z organismu. Jako optimální odstup se doporučují tři týdny až tři měsíce nebo jeden až šest měsíců od odeznění reakce. U testů provedených dříve než po uplynutí této doby vzniká riziko falešně negativních výsledků. Stejně tak delší odstup v řádu několika let od prodělané reakce je provázen poklesem citlivosti kožních testů.

Jedním ze způsobů, jak lékovou alergii testovat, je například takzvaný **Skin prick test** (SPT), který se provádí nejčastěji na kůži předloktí nebo zad. Na suchou a odmaštěnou pokožku se nanese kapka testovaného léku ve vhodné koncentraci. Do jejího středu se kolmo přiloží lanceta (speciálně upravená jehla) a středně silným rovnoměrným zatlačením a následným krouživým pohybem se naruší vrchní vrstva kůže. Doporučená vzdálenost mezi jednotlivými testovanými látkami by měla být dva až tři centimetry, aby nedošlo k překrývání reakcí. Stejně tak je při každém vpichu také třeba použít novou lancetu. Pro ověření správnosti provedení testu – a aby bylo možné vyhodnotit jeho výsledky –, je důležité provést rovněž negativní a pozitivní kontrolu. Výsledek prick testu se odečítá po patnácti minutách, přičemž se hodnotí velikost kožní reakce (pupenu), tedy jeho nejdelší rozměr v milimetrech. Za pozitivní výsledek považujeme pupen větší než tři milimetry.

Dalším způsobem testování lékové alergie je **intradermální test**. Ten se provádí taktéž na přední straně předloktí, méně často však na kůži zad. Pro intradermální test lze použít jen preparáty určené k parenterální aplikaci, a to ve vhodném, sterilně připraveném koncentrátu. Místo aplikace je třeba předem dezinfikovat alkoholovým dezinfekčním prostředkem. Testovanou látku aplikujeme inzulinovou stříkačkou v úhlu patnáct až dvacet stupňů od povrchu kůže, nitrokožně, v množství 0,02–0,05 mililitru. Při správném provedení testu se pacientovi na kůži vytvoří puchýřek vzhledu špendlíkové hlavičky o velikosti tří milimetrů. Při časném odečtu, za patnáct až dvacet minut, se jako pozitivní výsledek hodnotí zvětšení pupenu o více než tři milimetry. Při pozdním odečtu,

za 24, případně za 48 nebo 72 hodin, se jako pozitivní výsledek hodnotí infiltrované, červené zbarvení kůže.

Výhodou prick testu je jeho jednoduchost, rychlost, nízká cena a vysoká přesnost. Pro lékové alergeny však vykazuje nízkou citlivost, proto se při negativním výsledku doporučuje doplnit ho testem intradermálním. Ten má vyšší citlivost, vyžaduje však vhodnou formu léku (sterilní parenterální preparát), správnou techniku a znalost vhodné koncentrace pro konkrétní lék. Při vyšších koncentracích totiž působí některé léky iritačně, to znamená, že mají tendenci vyvolávat lokální podráždění, které sice není vyvoláno specifickým imunitním mechanismem, ale od pozitivního výsledku kožního testu nemusí být snadno odlišitelné. Může tak docházet k falešně pozitivním výsledkům, proto může být těmto testům přisuzována nižší přesnost.

Kožní testy mohou být při diagnostice lékové alergie velmi nápomocné, je však třeba si uvědomit, že při jejich provádění může také dojít k vyvolání alergické reakce včetně těžké anafylaktické reakce. V rámci diagnostiky lékové alergie je často využíván také provokační test, se kterým se však pojí riziko těžké až nekontrolovatelné reakce. Jedná se o řízené podání příčinného léku pod lékařským dohledem s cílem reprodukovat symptomy prodělané reakce bez ohledu na mechanismus, tedy prokázat příčinnou souvislost mezi lékem a reakcí, nebo podání náhradního léku s cílem nalézt bezpečnou alternativu, tedy prokázat toleranci. Vždy je třeba individuálně zhodnotit přínos a riziko provokačního testu, přičemž pacient musí před testem podepsat informovaný souhlas. Lehké reakce lze testovat ambulantně, jiné za hospitalizace na jednotce intenzivní péče, případně na standardním oddělení.

Dále dle potřeby provádíme kožní **testy na inhalační nebo potravinové**



Jaroslava Fantová

alergeny při podezření na pylovou nebo potravinovou alergii. U potravinových alergenů se dá nadneseně mluvit o „vaření“, jelikož testování probíhá s pomocí běžných potravin, které je třeba upravit a připravit na danou konzistenci. K této úpravě využíváme například hmoždíř, struhadla či další kuchyňské náčiní dle potřeby.

Jak jsem již zmiňovala v úvodu článku, práce zdravotní sestry v ambulanci Centra klinické imunologie je tedy velmi zajímavá, zároveň se však jedná o velmi zodpovědnou práci, ve které je třeba se vzhledem k rychlému vývoji v daném oboru neustále vzdělávat.

■ **Jaroslava Fantová**
prim. MUDr. Jiří Novák