

EPIDEMIOLOGIE INFEKČNÍCH NEMOCÍ

Infekční nemoci - příčiny:

- **infekční agens**
- **disposice/resistence jedince: (genetika, imunita..) - kdo**
- **Prostředí, ve kterém se pohybuje – kde**
- **Momentálně/přechodně působící vlivy - kdy**

Terminologie k infekčním nemocem

Exsposice

Infekce – klinická, subklinická/asymptomatická

Rezervoár

Zdroj

Vektor

Zoonóza - antropozoonóza
 - zooantroponóza

Inkubační doba

Infekční období

Latentní perioda

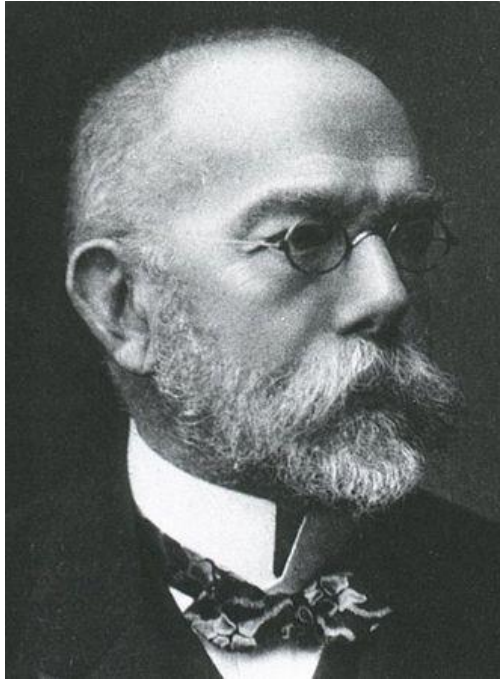
Nosič

Primární případ

Reproduction rate

Serial interval

Robert Koch (1843-1910)



německý lékař a mikrobiolog
zakladatel bakteriologie

objevitel původce tuberkulózy,
cholery a antraxu

nositel Nobelovy ceny za fyziologii
a lékařství (1905).

Kochovy postuláty - soubor pravidel a postupů, které se při prokazování příčinné souvislosti mezi předpokládaným původcem choroby a chorobou.

Kochovy postuláty

1. Mikroorganismus musí být pozorován ve všech nemocných jedincích a v žádném zdravém.
2. Musí být izolován z nemocného jedince a vypěstován mimo něj v laboratoři v čisté kultuře.
3. Zdravý pokusný objekt musí po naočkování dostatečného počtu jedinců této čisté kultury onemocnět a vykazovat stejné příznaky onemocnění jako v bodě 1.
4. Z tohoto onemocnělého pokusného objektu musí být izolován mikroorganismus identický s tím, který byl pozorován a izolován v původním nemocném jedinci.

Kochovy postuláty - výjimky

1. Oportunistické patogeny - patogeny, které způsobují chorobu jen za určitých okolností.
2. Nebuněčné organismy (viry, priony...) plus několik výjimek z dalších mikroorganismů, které se nedokáží rozmnožovat mimo hostitelské buňky a tudíž je nelze v čisté kultuře na médiu pěstovat. Je třeba použít jiné kultivační techniky (laboratorní zvířata, buněčné kultury...).
3. Je třeba odfiltrout jevy přirozené a získané imunity.
1. a 3. Velký problém mohou představovat případy, když onemocnění vzniká spoluprací více patogenů.

KONTAKT S INFEKČNÍM AGENS

- **Rezervoár/zdroj infekce: prostředí** - voda, vzduch, půda...
Epidemie: explozivní nástup – po inkubační době – bodový zdroj
kontinuální zdroj
- **Rezervoár/zdroj infekce: lidé** (zvířata) - přenos respirační, anální, orální, genitální, krevní cestou, nebo vektory.
Epidemie: pozvolnějšší nástup

Inkubační doba

Selected Epidemiologic Concepts of Disease

43

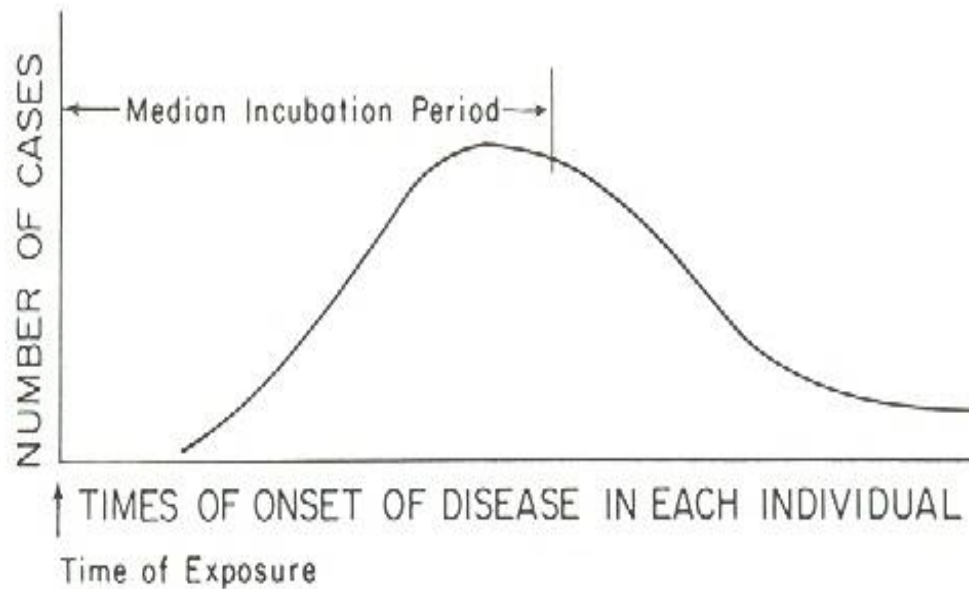


Figure 3-4. Distribution of times of onset of disease (the epidemic curve) and median incubation period in a single-source common-vehicle epidemic.

Inkubační doba

42 Introduction to Epidemiology

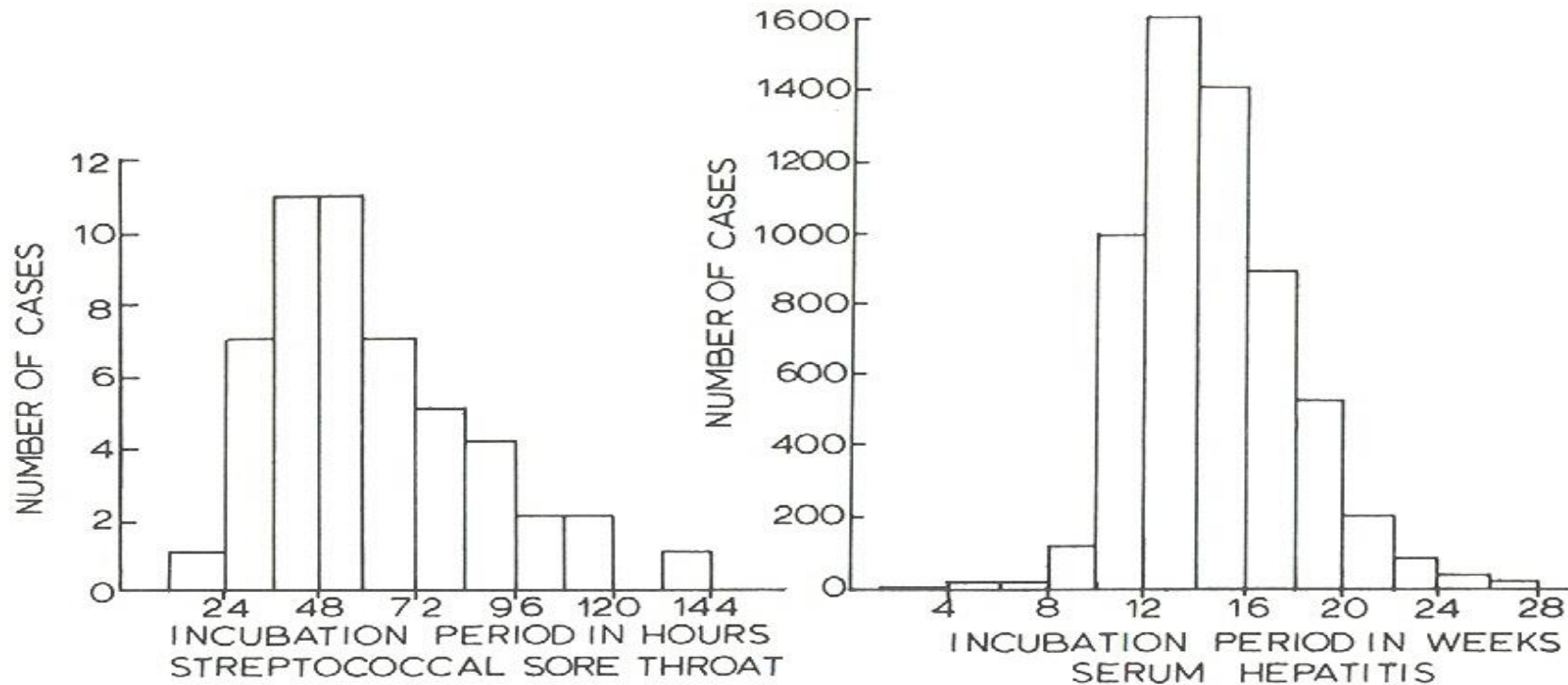


Figure 3-3. Distribution of incubation periods in an epidemic of food-borne streptococcal sore throat and a series of serum hepatitis following administration of icterogenic lots of yellow fever vaccine. *Source:* Sartwell (1950).

ANALÝZA EPIDEMIE

Epidemie – zdroj infekce lidé

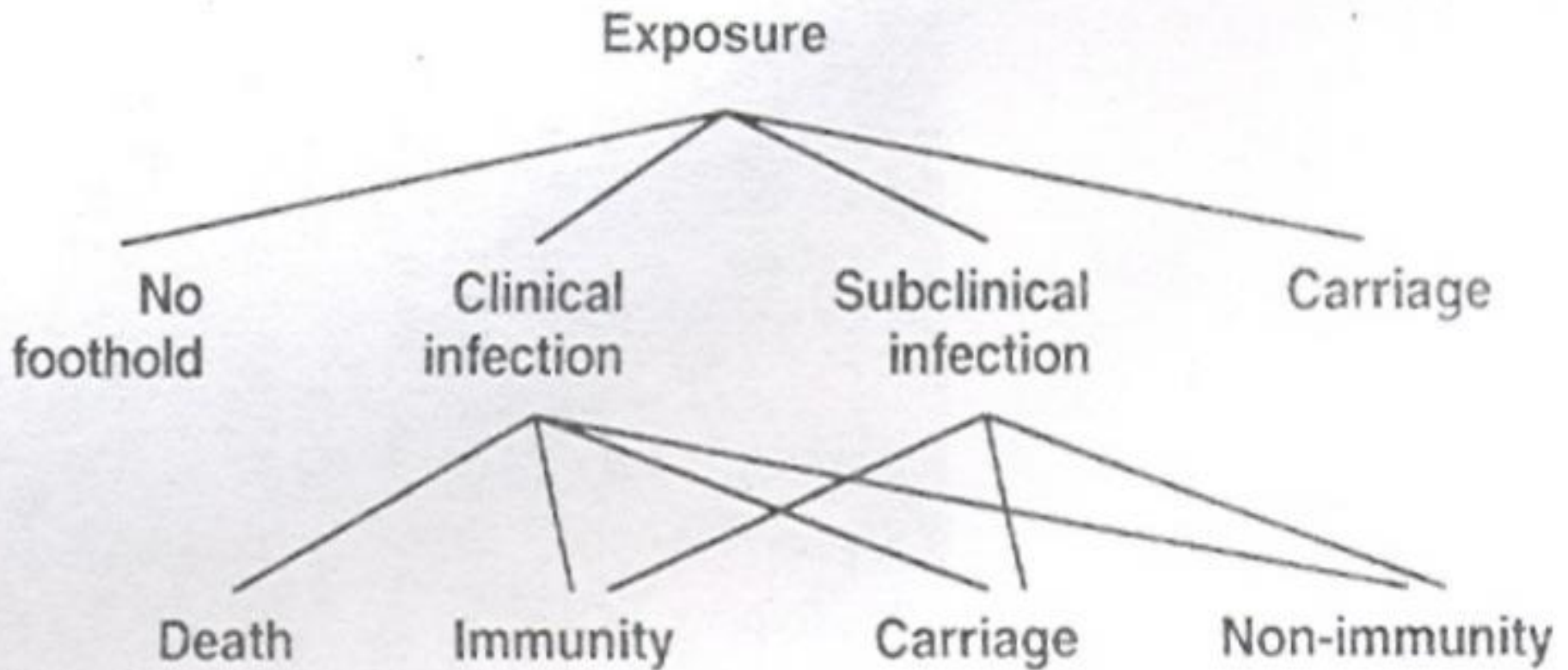
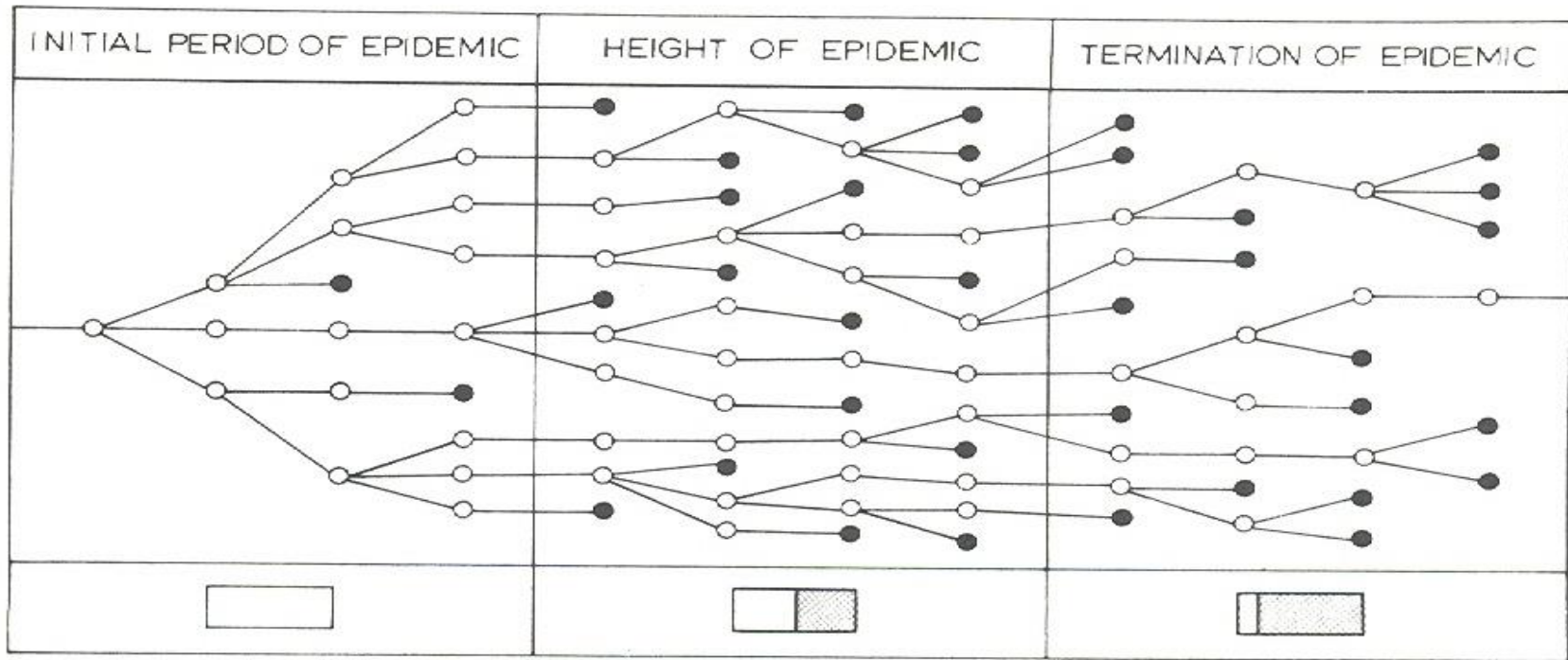
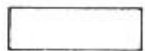



Fig. 2.1 The possible outcomes of an exposure to an infectious agent

Epidemie – zdrojem infekce lidé



 SUSCEPTIBLE POPULATION
 IMMUNE POPULATION



 INFECTED PERSON WHO INFECTS OTHERS
 INFECTED PERSON WHO FAILS TO INFECT OTHERS

Figure 3-1. Course of a typical propagated epidemic in which the agent is transmitted by contact between individuals. *Source: Burnet and White (1972).*

Epidemie – zdrojem infekce lidé

- Základní reprodukční rychlost (basic reproduction rate) R_0 : Průměrný počet případů, které nakazí 1 infikovaná osoba za celé infekční období
- $R_0 < 1$: nemoc postupně vymizí
- $R_0 = 1$: nemoc zůstane endemickou
- $R_0 > 1$: epidemie

$$R_0 = \beta \cdot K \cdot D$$

β : počet přenosů na 1 kontakt
k: počet kontaktů / čas
D: doba infekitivity

HIV: β podání ruky: 0; sexuální styk: 0,001-0,1; transfúze: 1

Částečně imunní populace

p : imunní část populace

$p \times R_0$ počet lidí, kteří se v částečně imunní populaci nenakazí

$R_0 - p \times R_0 < 1$: nemoc postupně vymizí

Pro vymizení nemoci musí být imunních:

$$p > 1 - \frac{1}{R_0}$$

Skupinová imunita

Herd immunity

Při žádné epidemii onemocní úplně všichni, po čase ubývá nových případů:

- změny chování
- Naroste p a rezistentní zastaví přenos.

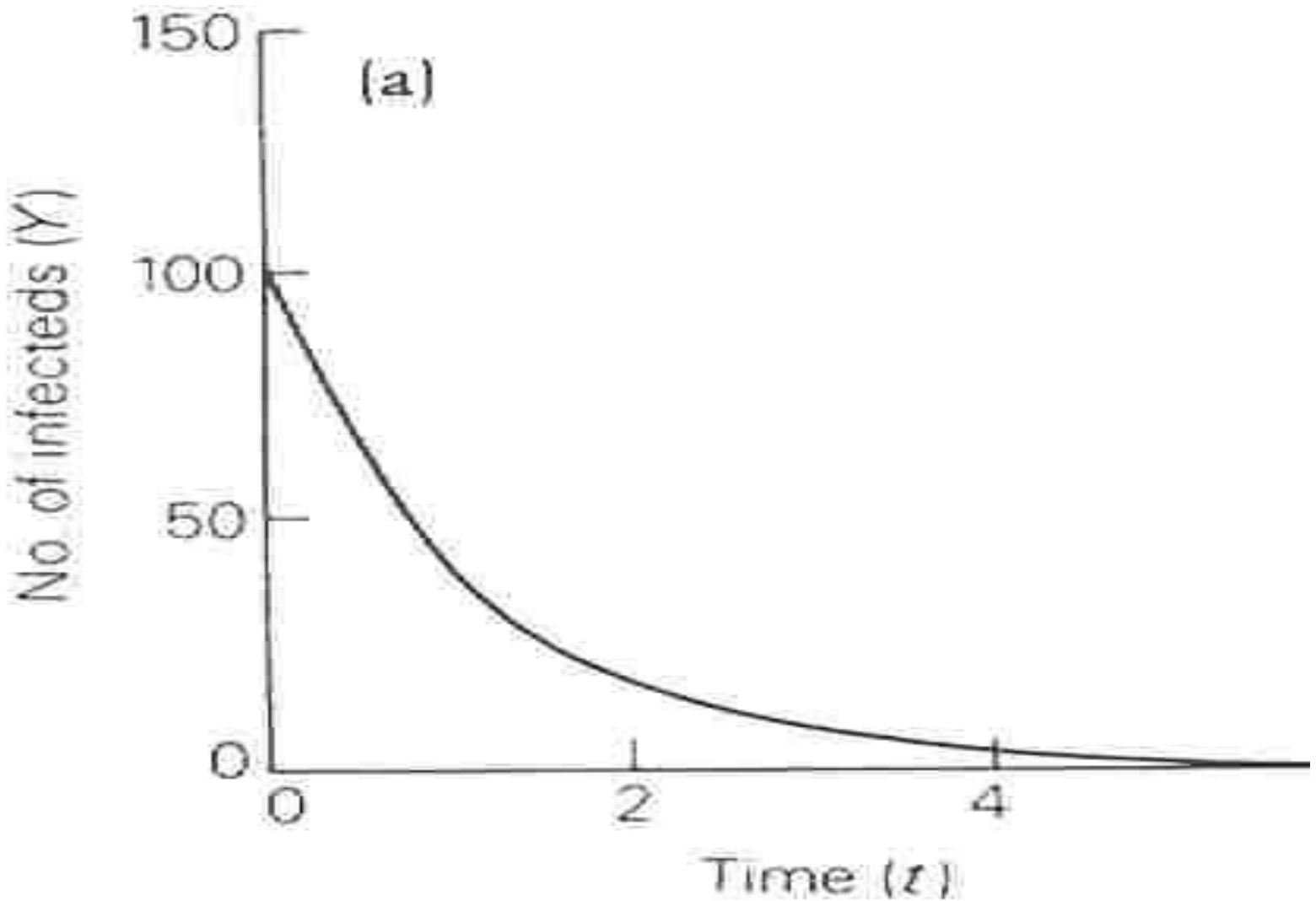
Dětské nemoci: silně infekční a imunogenní – trvalá protektivní imunita

Mohou se šířit jen ve velkých populacích:

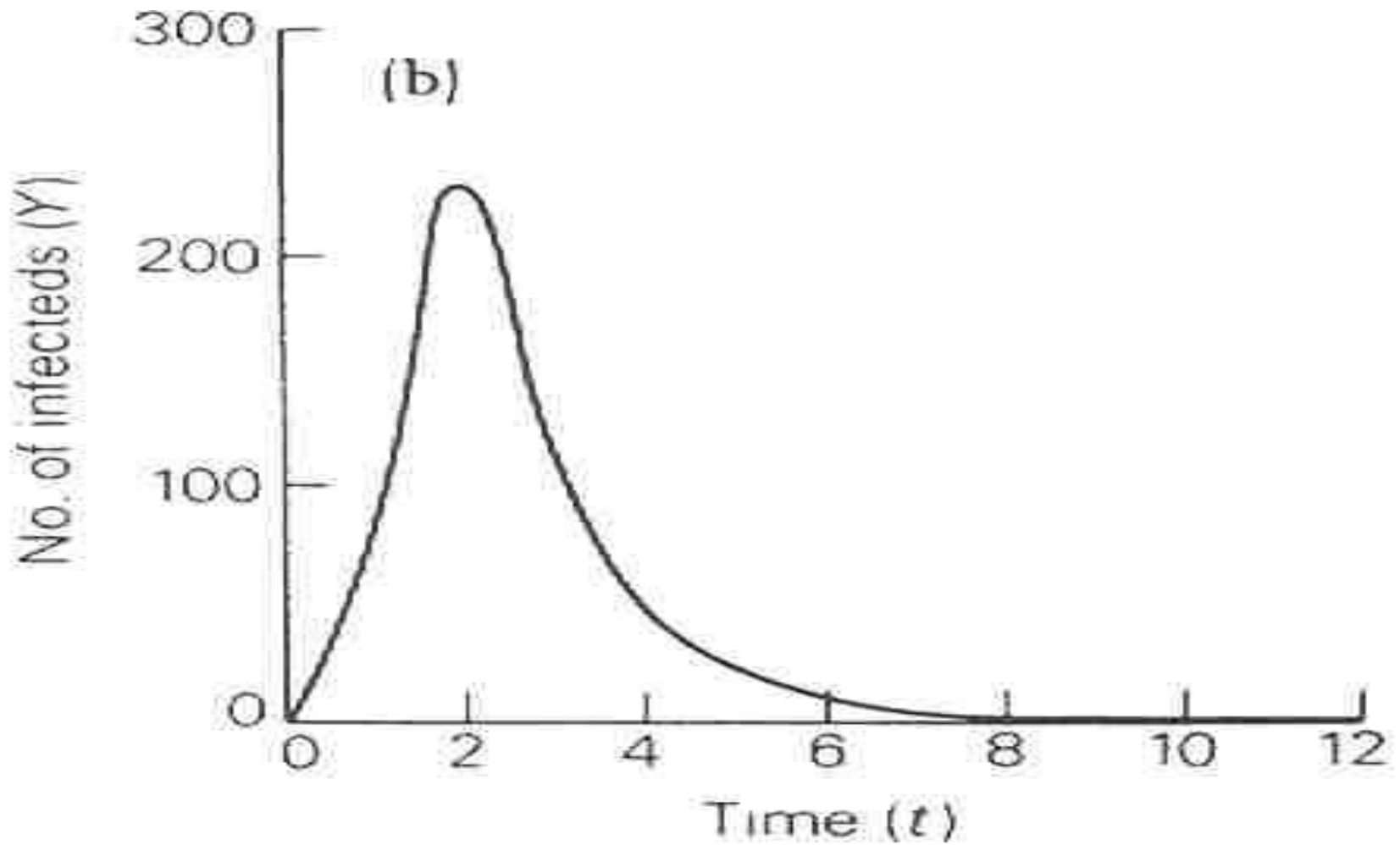
Trvalé udržení spalniček: > 500 000 lidí

Cyklické epidemie

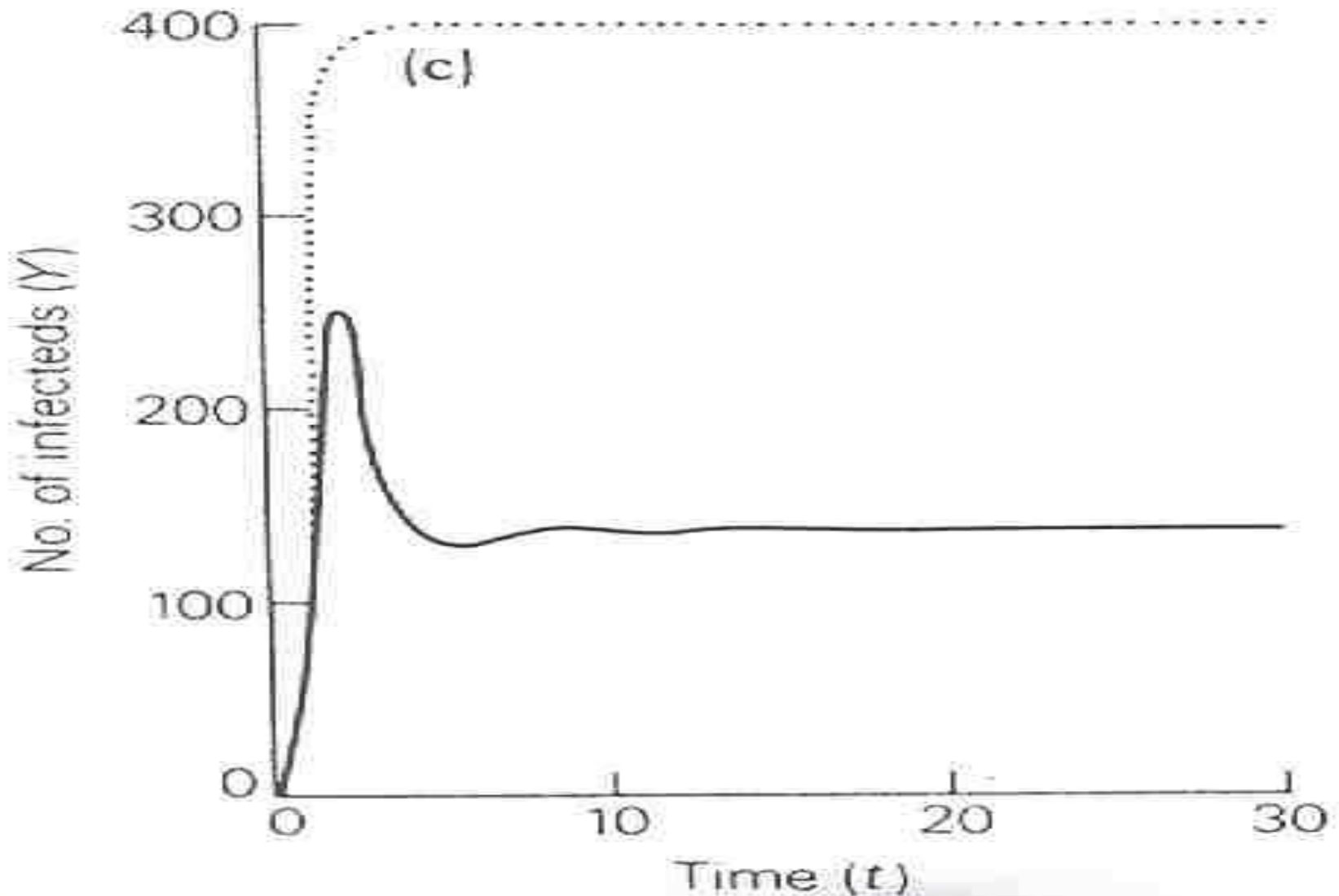
Nízká densita populace



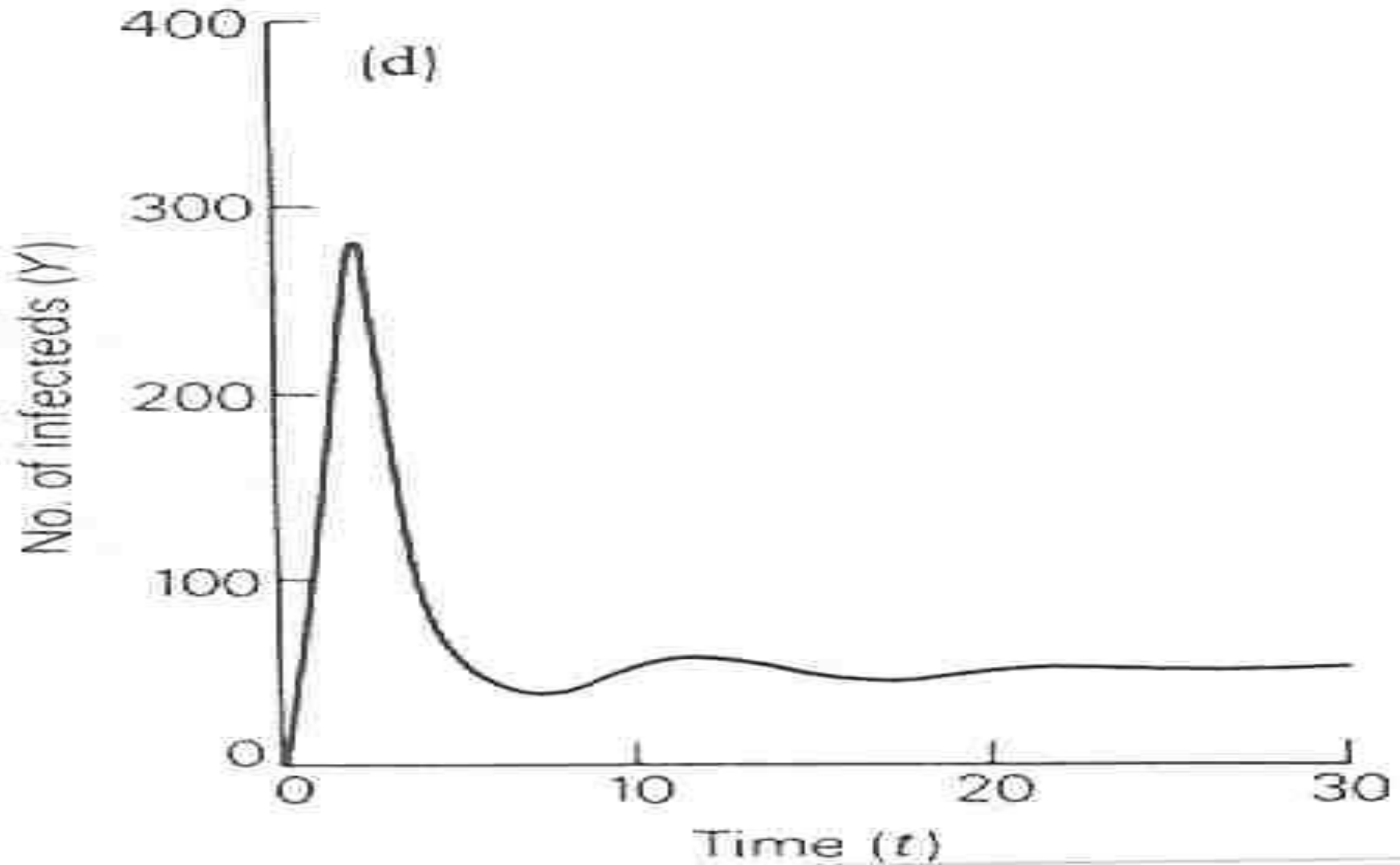
Příliš malá populace



Na nemoc se nevytváří imunita (tečkovaně)
nebo jen dočasná imunita (plně)



Na nemoc trvalá imunita, populace se ale doplňuje o naivní jedince



SPALNIČKY-INFEKCE ZANECHÁVAJÍCÍ IMUNITU

Kolísání počtu naivních osob a případů infekce

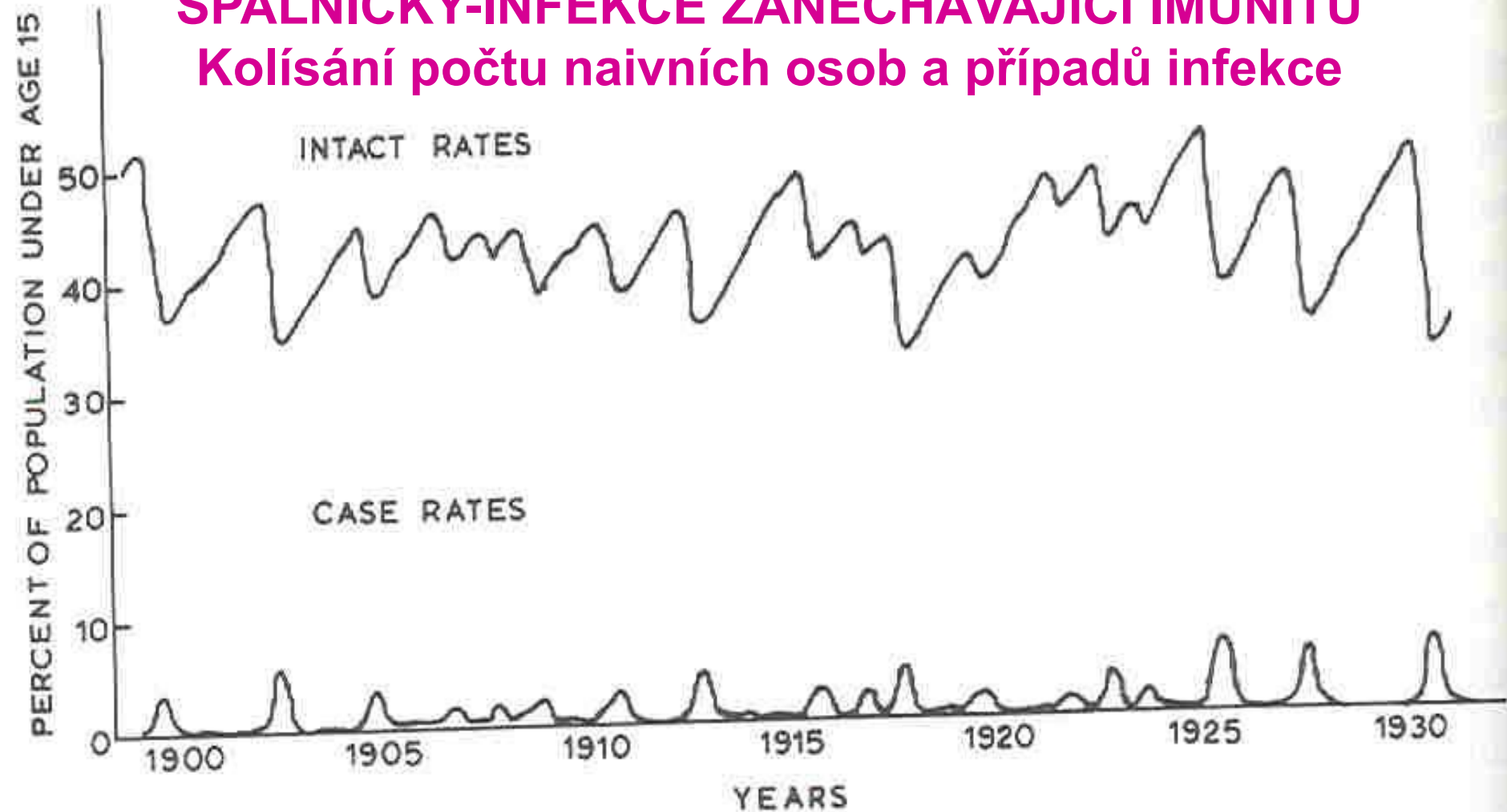


Figure 3-11. Estimated complete monthly attack rates from measles and intact rates (proportions not previously attacked for the population under fifteen, Old Baltimore, Md., July 1899–December 1931. Source: Hedrich (1933).

Míra vzplanutí = infektivita

Attack rate

10% nakažených námořníků

- ----- = 57 % attack rate kapavky
17,6% nakažených prostitutek

Attack rate zvyšuje:

Infekční dávka **ID₅₀**

Stres (OR = 5,8 incidence, 2,2 klinika)

Attack rate snižuje:

Imunita

pH žaludečních šťáv

Kontakty mezi lidmi

- Random mixing
- **Preferential mixing**
Core group (= „jádro“)
- (dissortive mixing)

Zákonitosti důležité pro sledování sexuálně přenosných nemocí

Nesexuální kontakty: 60 → 6 000 lidí Canberra):

8% příbuzní

25% bývalí či současní sousedé

24% známí z práce

67% *hlášeno jednostranně*

Surveillance = epidemiologická bdělost

„Surveillance znamená epidemiologické studium nemoci jako dynamického procesu, včetně ekologie původce nákazy, hostitele, rezervoárů a vektorů nákazy, jakož i studium zevních podmínek prostředí a všech mechanismů, které se uplatňují v procesu šíření nákazy v rozsahu, ve kterém se daná nákaza vyskytuje“ (Karel Raška)

- **Do r. 1992: ISPO**
- **Od r. 1993: EPIDAT – Státní zdravotní ústav**
- **Zprávy CEM**
- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta)**
- **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC, Stockholm): Eurosurveillance**

Počty případů ovlivňuje pozornost veřejnosti

screening

dohledávání kontaktů

zlepšení diagnostiky

Počet hlášených případů (EPIDAT) vybraných infekčních nemocí v letech 2006-2015 (<http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2015-absolutne>) 1

Kód	Diagnóza	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
B01	Plané neštovice	35197	48571	38965	47192	48270	42785	42529	40413	51617	47051
A04.5	Kampylobakterióza	22713	24254	20175	20371	21164	18811	18412	18389	20903	21102
A08	Virové a jiné spec. průjmy	5597	6025	6639	6066	8517	9955	6877	7778	9438	18858
A02	Salmonelóza	25102	18204	11009	10805	8622	8752	10507	10280	13633	12739
A04	Jiné bakteriální střevní inf.	2471	2831	3305	3178	3343	4607	5168	5797	6763	8146
B02	Herpes zoster	6595	6456	6391	6082	6045	6370	6409	6297	6679	6451
B86	Svrab	3129	2803	2958	2935	2952	3139	3336	3960	4202	4277
A46	Růže - erysipelas	3561	3746	3631	3622	3503	3832	3773	3609	3822	3766
A38	Spála	3300	4057	4450	3862	4143	5232	5166	4089	4171	3693
A09	Gastroenteritida susp.inf	3223	3316	2883	2884	3168	3199	2634	2748	2843	3229
A69.2	Lymeská borrelióza	4370	3558	4350	3863	3597	4834	3304	4646	3743	2913
B08	Jiné exantematické virové	762	764	1264	2661	1879	1344	1854	1586	4926	1862
B27	Infekční mononukleóza	2409	2306	2563	2338	2176	1978	2072	2090	1824	1707
B26	Parotitida	5172	1297	402	357	1068	2885	3902	1553	677	1616
A41	Jiná septikémie	343	431	670	861	824	926	1186	1154	1381	1604
VHC	Hepatitida C	1022	980	974	836	709	812	794	873	867	956
W54	Poranění psem	0	1346	1204	1100	1029	1036	1117	1033	873	870
A05	Jin.bakt.otravy potr. bez B05.1	48	70	84	106	100	381	14	203	177	793
B80	Enterobiasis	566	525	552	457	403	394	495	520	724	774
B15	Hepatitida A	132	128	1648	1104	862	264	284	348	673	724
B35	Dermatofytóza	513	474	552	586	635	629	637	661	626	593

Počet hlášených případů (EPIDAT) vybraných infekčních nemocí v letech 2006-2015 (<http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2015-absolutne>) 2

Kód	Diagnóza	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
A37.0	Dávivý kašel, B.pertussis	234	186	767	955	662	324	738	1233	2521	585
B17.2	Akutní hepatitida E	35	43	65	99	72	163	258	218	299	412
A40	Streptokoková septikémie	23	33	69	119	115	264	250	376	320	390
A84.1	Klíšťová encefalitida	1029	546	631	816	589	861	573	625	410	355
W55	Poranění jiným zvířetem	0	388	283	258	294	304	310	302	271	281
A87.9	Virová meningitida, NS	388	402	363	412	318	364	336	454	304	271
B00	Infekce virem Herpes simplex	101	121	110	120	128	133	156	170	194	184
B58	Toxoplazmóza	328	231	248	221	259	180	188	155	147	169
G00	Bakteriální meningitida	145	168	141	154	130	149	160	150	122	121
A48.1	Legionelóza	15	19	15	25	42	58	56	67	110	120
A87.0	Enterovirová meningitida	80	123	131	118	82	61	149	491	192	109
B16	Akutní hepatitida B	307	307	306	247	244	192	154	133	105	89
A03	Shigelóza	289	349	229	178	450	164	266	257	92	88
A37.1	Dávivý kašel, B.parapertu	100	42	128	79	65	40	50	63	95	83
A21	Tularémie	87	54	113	65	53	58	44	36	49	59
A39	Invazivní meningokok. onem.	77	78	86	85	64	66	57	57	37	44
A90	Dengue	9	10	11	15	17	13	29	81	35	40
B25	Cytomegalovirová nemoc	35	42	51	55	66	72	45	74	54	37
A32	Listerióza	78	51	37	32	26	35	32	35	37	34
A07.1	Giardióza	141	90	79	47	51	45	49	46	42	33
A86	Neurčená virová encefalitida	55	69	56	53	52	50	59	56	63	32
G51	Poruchy lícního nervu	108	61	46	50	56	52	43	33	50	30

Počet hlášených případů (EPIDAT) vybraných infekčních nemocí v letech 2006-2015 (<http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2015-absolutne>) 3

Kód	Diagnóza	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	Malárie	16	23	22	11	13	28	27	27	31	29
A04.V	VTEC/STEC/EHEC	nd	nd	nd	nd	nd		13	16	28	20
A27	Leptospiróza	18	24	17	32	41	31	22	7	37	17
B77	Askarióza	41	50	48	43	27	36	33	20	28	16
A87.8	Jiné virové meningitidy	50	25	24	33	19	17	17	19	23	15
A81	Pomalé virové infekce	9	12	10	17	15	14	11	19	19	14
B65	Schistosomóza	1	1	2	1	4	0	7	0	1	10
A06	Améboza	9	9	11	5	18	6	17	11	16	9
B05	Spalničky	7	2	2	5	0	17	22	15	221	9
A98.5	Hemor. horečka s renál. sy.	1	3	2	6	8	9	8	12	3	7
G61	Zánětlivá polyneuropatie	14	3	7	1	5	4	7	4	7	7
A48.0	Plynatá sněť	4	12	2	4	7	7	5	7	5	6
B68	Tenióza	13	26	7	3	4	9	6	30	18	6
A48.3	Syndrom toxického šoku	0	12	6	7	13	4	8	3	3	4
A42	Aktinomykóza	9	9	6	0	6	4	9	4	8	3
A79	Jiné rickettsiózy	0	8	0	1	0	0	0	0	0	3
B67	Echinokokóza	2	3	2	1	5	0	0	2	6	3
A07.2	Kryptosporidióza	0	0	0	0	1	0	4	2	1	2
A79.8	HGA (Ehrlichioza)	3	1	4	4	4	8	3	8	6	2
A01.0	Břišní tyfus	9	2	4	3	4	3	2	0	3	1

Počet hlášených případů (EPIDAT) vybraných infekčních nemocí v letech 2006-2015 (<http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2015-absolutne>) 4

Kód	Diagnóza	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
A01.1	Paratyfus A	1	1	1	1	1	2	4	2	2	1
A01.2	Paratyfus B	3	3	1	0	0	2	0	1	1	1
A05.1	Botulismus	0	1	1	1	0	0	0	4	1	1
A26	Erysipeloid	8	5	4	4	5	0	3	5	5	1
A35	Tetanus jiný	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
A78	Q-horečka	2	2	0	0	0	1	1	0	0	1
A83	Virová encefalitida přenášená komáry	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
A92	Jiná vir. horečka přenáš.komáry	0	2	1	0	0	0	2	1	3	1
B55	Leishmanióza - sečíst	2	1	2	1	2	1	4	2	0	1
B60.1	Akantamoebóza	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1
A23	Brucelóza	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
A36	Záškrt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A70	Ornitóza - psittakóza	1	2	0	2	0	1	1	1	0	0
A91	Dengue - hemoragická horečka	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B06	Zarděnky	8	4	14	6	4	28	7	0	1	0
B59	Pneumocystóza	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
B75	Trichinóza	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0

Séroepidemiologie

=sledování výskytu nemocí na základě stanovení specifických protilátek (séroprevalence)

+ **Výhody:** snadné, standardní vyšetření
klinicky manifestní i subklinické případy
zjistí kumulativní incidence

prevalenci

(incidenci)

- **Problémy:** sensitivita testů, nespecifity
rozlišení starých a nových případů
opatření relevantních vzorků

Víceúčelové sérologické přehledy obyvatelstva České socialistické republiky – 1990, 1996, 2001 – průřezové (populační) studie

Parametry testů

Test + Test -

Nemoc +	a	b
Nemoc -	c	d

Sensitivita: $\frac{a}{a + b} \times 100 (\%)$

Specificita: $\frac{d}{c + d} \times 100 (\%)$

Positivní prediktivní hodnota: $\frac{a}{a + c} \times 100 (\%)$

Negativní prediktivní hodnota: $\frac{d}{b + d} \times 100 (\%)$

Parametry sérologických testů

- Reprodukovatelnost
- „Zlatý standard“
- Nespecifická reakce
- Cut-off
- Šedá zóna – hraniční výsledky-equivocal results
- Screeningový test
- Konfirmační test

Vyhodnocování sérologických testů

- Kvalitativní stanovení (ano/ne)
- Kvantitativní stanovení:
 - titry
 - absorbance = optická densita (ELISA)
 - mezinárodní jednotky (IU)
 - indexy positivity
- + Odlišení fází infekce
- Dynamika protilátek při opakovaných odběrech

Věkový kohortový efekt
„séroepidemiologická archeologie“

Nestejná citlivost metod pro pokusnou a kontrolní skupinu
– misclassification **náhodné / systémové**
zdroj bias

Molekulární epidemiologie

- **Kryptické druhy a poddruhy** (odlišnost fylogenetická, epidemiologicko-medicínská)
- **Kmeny** – lze definovat geneticky, sérologicky atd, ne systematická jednotka
- **Stock** – linie dlouhodobě udržované v kultuře
- **Sérotypy** – lze typizovat protilátkami
- **Zymodemy** – lze charakterizovat na základě izoenzymového profilu
- **DTU – discrete typing unit** – jednoznačně rozlišitelné subpopulace (genetické, ale i epidemiologické rozdíly)

Užití molekulární epidemiologie

- Stopování cesty přenosu patogena
 - od předpokládaného zdroje po konkrétní pacienty (i soudní spory)
 - zavlečení patogenů do jiných oblastí
- Odlišení jinak nerozlišitelných patogenů
 - liší se virulencí, průběhem onemocnění
 - liší se epidemiologickými charakteristikami šíření – **varování!**

Trypanosoma cruzi – Brazílie -typování dle 24S α RNA a miniexonu:

Linie 1: východní státy, sylvatický cyklus + synantropní. Běžně Chagasova nemoc lidí.

Linie 2: Amazonie – nebývá synantropní, v oblasti výskytu Chagasova nemoc vzácná

IMUNOEPIDEMIOLOGIE

Imunita hostitele ovlivňuje šíření nemoci:

- populace: herd immunity
- jedinec: pravděpodobnost infekce

MHC = Hlavní histokompatibilní komplex

glykoproteinových komplexů na povrchu cytoplasmatické membrány. Slouží k rozeznávání cizorodých struktur vč. antigenů patogenních organismů, včasné spuštění imunitní odpovědi.

Na imunitě jedince záleží

průběh infekce bezpříznakový

klinický

smrt

počet parazitů – parasite burden

agregovanost

IMUNOGENETIKA

- **Imunitní odpověď hostitele ovlivňuje výskyt parazita:**
 - příliš silná:** parazit vymizí
 - příliš slabá:** nepřežije hostitel
a s ním vymizí i parazit

Imunitní odpověď založena geneticky – variabilní
Alely zajišťují/nezajišťují odpovědavost na určitou nemoc
Subpopulace: specificky resistantní na určitou nemoc
univerzálně (slaběji) odpovídající
Rovnováha

**V lidské populaci civilizovaných zemí zmizel selekční tlak,
převažují slabě odpovídající**

IMUNOGENETIKA- mechanismy

- **Imunogennost různých kmenů parazitů**
 - **Virulence** „
 - **Imunitní odpověď hostitelů**
 - Obranné mechanismy hostitele: T buňky, makrofágy, eosinofily, bazofily, mast cells, protilátky, komplement, cytokiny....
 - řízeny geneticky, kvantitativní i kvalitativní rozdíly mezi jedinci – v genech MHC, V geny receptorů T a B buněk...
- Těžké genetické defekty – nepřežije
- Lehké defekty – kvantitativní odlišnosti

Důsledky rozdílů v genech MHC

Správné rozpoznávání vlastních/cizích epitopů:

- spuštění/nespuštění imunitní odpovědi
- spuštění/nespuštění autoimunní odpovědi

Variabilita MHC: může mít vliv na schopnost rozpoznat epitop „kritický“ pro určitou nemoc

- Prokázáno u: Giardióza
Malárie
Toxoplasmóza
Schistosomóza
Askarióza
Filariózy
Trichuriózy
Svrab

Další faktory ovlivňující účinnost imunitní odpovědi:

- Schopnost tvorby protilátek (IgA, poměr IgE/IgG, dynamika protilátek...)
- Schopnost proliferace T buněk
- Pohostinnost makrofágů pro intracelulárního
vetřelce
- Intenzita zánětlivých reakcí
- Produkce a dynamika tvorby cytokinů

Vše založeno geneticky:

**Předurčen osud hostitele po setkání
s infekcí**

**Škála zastoupení jednotlivých genotypů v populaci se projeví
v epidemiologii nemoci**