

INTRACELULÁRNÍ PATOGENY V UROLOGII

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU¹, MUDr. Jaroslav Porš², MUDr. Martina Poršová³,
MUDr. Jiří Poněšický¹, MUDr. Milan Bartůněk¹

¹Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice na Homolce, Praha

²Urologická poradna Nemocnice Turnov

³Urologické oddělení Nemocnice Mladá Boleslav

Močové infekce patří mezi nejčastější a jsou především vyvolávány uropatogenními kmeny ze skupiny enterobacteriaceae. Přibývá však onemocnění vyvolaných bakteriemi ze skupiny intracelulárních patogenů jako jsou *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* nebo *M. genitalium* a *Ureaplasma urealyticum*, které řadíme k sexuálně přenosným nemocem (STD – sexually transmitted diseases). V článku jsou uvedena specifika těchto patogenů včetně diagnostiky, patofyziologie, komplikací, možností prevence a léčby. Je upozorněno na úskalí selhání léčby při nedostatečné edukaci či spolupráci nemocných (chráněný styk v průběhu léčby). Následkem může být přechod do chronicity onemocnění a také vznik bakteriální rezistence. Mezi neúčinnější antibiotika u těchto infekcí patří azithromycin, doxycyklin a fluorochinolony (ofloxacin a levofloxacin). Základem úspěchu při vysoké kontagiozitě těchto patogenů je však dobrá spolupráce a zodpovědný přístup nemocných v průběhu léčení.

Klíčová slova: močové infekce, STD, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, azithromycin, ofloxacin, levofloxacin.

INTRACELLULAR PATHOGENE IN UROLOGY

Urinary tract infections are a common problem for a clinical urologists. The infections are generally caused by common fecal bacteria (mainly Enterobacteriaceae) but the incidence of an intracellular STD (sexually transmitted diseases) pathogens have also significantly increased. Among most common bacterial STD pathogens diagnosis for patient visits to physician office nowadays are *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium*. Patient may complain only of urethral itch, urethral discharge or clinical symptoms could include dysuria, frequency, urgency, voiding of small urine volumes, and epididymitis. Asymptomatic infection is also very common, especially among contacts of sexual partners. But late consequences of STDs could be serious. Appropriate management with aim to cure and to stop of spreading an STD include use of condoms of both sexual partners and with antibiotics (azithromycin, doxycycline or quinolones are usually the treatment of choice). Unfortunately, the indiscriminate use of antibiotics can result in the development of resistant strains. Responsible approach and good cooperation between patients and medical professionals is necessary.

Key words: urinary infections, STD, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, azithromycin, Quinolones.

Urolog. pro Praxi, 2007;8(5): 205–210

Úvod

Uropatogenních bakterií je známo poměrně hodně a většina z nich patří mezi *enterobacteriaceae*. Celou řadu specifík však mají bakterie vyskytující se přímo **v buňkách tkání hostitele a částečně nebo zcela postrádající buněčnou stěnu**. Jedná se například o *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* nebo *M. genitalium* a *Ureaplasma urealyticum* (tabulka 1).

Tyto bakterie patří k nejčastějším intracelulárním patogenům, se kterými se v současnosti lékaři setkávají v diagnostice a léčbě urogenitálních infekcí (1). Například dle údajů WHO vzniká **ročně asi 90 milionů nových případů infekce *Ch. trachomatis*** (10). Jedná se o skupinu nemocí, které se přenášejí převážně pohlavním stykem a různými sexuálními praktikami. Vžilo se pro ně označení

STD (sexually transmitted diseases), v češtině se užívá pojem sexuálně přenosné nemoci. Postihují urogenitální ústrojí a urolog se s nimi běžně ve své praxi setkává, proto je musí umět rozpoznat a řešit (jde o chlamydiové a mykoplazmatické infekce, ale také o infekce lidským papilomavirem (HPV) a další). Samostatnou kapitolou mezi STD tvoří infekce HIV s následným rozvojem onemocnění AIDS. Velmi důležité je si uvědomit, že setkáme-li se například s STD virové etiologie, může být nemocný infikován také bakteriálně (13). V současnosti k nejčastějším STD patří právě chlamydiové, mykoplazmatické, HPV infekce a některé další – viz ilustrativní obrázek 1 – *condylomata accuminata* na penisu.

STD postihují především mladé a sexuálně aktivní lidi, s věkem jejich výskyt klesá; jsou častější

u mužů než u žen. Podílí se na tom zřejmě více sexuálních partnerek, které muži mají, ale i skutečnost, že u mužů se STD výrazněji manifestují a způsobují jim více klinických obtíží. Muži jsou proto nuceni častěji vyhledat lékařskou pomoc. V posledních letech se ale výskyt STD zvyšuje také u žen. Vliv na to má změna sexuálního chování žen, zvyšující se počet jejich sexuálních partnerů a časnější zahájení sexuálního života (2). Nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním jsou dnes chlamydiové infekce. Trachom způsobený *Chlamydia trachomatis* je nejčastější příčinou slepoty ve světě a dodnes je velkým problémem zejména v rozvojových zemích. Diskutuje se i vztah chlamydiových infekcí k dalším onemocněním, za jejichž vznik může být agens zodpovědné, či je zde pravděpodobná jeho spoluúčast na vzniku nemoci (artritidy, astma bronchiale, chronická obstrukční nemoc plic, cystická fibróza, arterioskleróza, aortální aneurysma). Nově diskutován je i vztah chlamydiových infekcí k bronchopulmonálnímu karcinomu či chronickým onemocněním CNS (7). Z těchto důvodů je dnes těmto infekcím věnována celosvětově stále větší pozornost a urolog by měl bezpečně znát proble-

Tabulka 1. Uropatogenní obligatorně intracelulární bakterie s deficitní buněčnou stěnou

<i>Chlamydia</i>	<i>Ureaplasma</i>	<i>Mykoplasma</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mykoplasma hominis</i> <i>Mykoplasma genitalium*</i>

**Mykoplasma genitalium* je prokazatelně dalším humánním patogenem, který se uplatňuje u řady nemocných s obrazem ne-gonokokové a nechlamydiové uretritidy. Laboratorní průkaz této bakterie je však zatím omezen na malý počet světových pracovišť (5, 15).

matiku zejména urogenitálních forem infekcí, jejich diagnostiku a léčbu.

Chlamydia trachomatis – ukázkový intracelulární patogen

Chlamydie jsou biologie řazeny mezi nepohyblivé gramnegativní bakterie. První byla objevena *Chlamydia trachomatis*, a to již v roce 1907. Byla pozorována I. Halberstädterem a S. von Prowazkem jako mikroskopicky patrné inkluze v trachomatózním konjunktiválním stěru. V roce 1975 J. T. Grayston a S. T. Wang a v roce 1978 J. Schachter identifikovali chlamydie jako původce pohlavně přenosných nemocí. Od ostatních bakterií se chlamydie odlišují zcela rozdílným způsobem života a stavbou buněčné stěny. Jedná se o **obligatorní intracelulární parazity neschopné syntetizovat vlastní ATP** v důsledku absence k tomu nezbytných enzymatických systémů. Z tohoto důvodu využívají ATP hostitelské buňky a jsou proto nazývány **energetickými parazity**. Jednotlivé **sérotypy chlamydie trachomatis** způsobují u člověka zcela odlišná onemocnění. Sérotypy A, B, Ba, C způsobují trachom, sérotypy L1, L2, La2, L3 způsobují lymfogranuloma venereum, sérotypy D-K jsou původci urogenitální a oční infekce (7).

Reprodukční cyklus chlamydií a způsob napadení hostitelské buňky se významně liší od biologického chování ostatních mikroorganismů. Infekční formou chlamydií je **elementární tělísko**. Má velikost pouze 250–400 nm, samo se nereprodukuje, je metabolicky neaktivní. Elementární tělísko se do hostitelské buňky dostává receptorem zprostředkovanou endocytózou a ve vzniklé vakuole, tzv. endozomu zůstává mikroorganismus po celou dobu rozmnožovacího cyklu. Opakovanou reprodukci bakterií se endosom zvětšuje a je patrný v hostitelské buňce jako **inkluzní tělísko**. Inkluzní tělíska *Chlamydia trachomatis* obsahují glykogen, a jsou proto barvitelná Lugolovým roz-

tokem. Těto vlastnosti inkluzních tělísek se dříve využívalo k mikroskopické diagnostice chlamydií v napadené tkáni. Za 8–9 hodin se elementární tělísko přemění ve větší **retikulární tělísko**. Jeho velikost je cca 800–1000 nm, mitoticky a metabolicky je silně aktivní, ale samo je neinfekční. Retikulární tělíska se příštích 24–48 hodin opakovaně binárně dělí a opět se kondenzují v elementární tělíska. Celý růstový cyklus zpravidla trvá 48–72 hodin a končí většinou rozpadem hostitelské buňky a uvolněním velkého množství (až 10 000) elementárních tělísek. Elementární tělísko, které se vyskytuje v extracelulárním prostředí, je před jeho nepříznivými vlivy chráněno rigidní membránou, jejíž pevnost je dána četnými disulfidickými vazbami v hlavním komplexu vnějších membránových proteinů (major outer membrane protein – MOMP). Tyto proteiny jsou základními druhově specifickými chlamydiovými antigeny a společně s chlamydiovým lipopolysacharidem jsou využívány v rámci přímých i nepřímých diagnostických metod. Součástí buněčné stěny je i protein vázající peniciliny (penicilin binding protein – PBP). Jádro je tvořeno kondenzovanou DNA a u 98 % kmenů *Chlamydia trachomatis* nacházíme i extrachromozomální DNA v podobě kryptického plazmidu. Druhově specifická nukleotidová sekvence plazmidu je využívána k přímému průkazu *Chlamydia trachomatis* v biologickém materiálu metodami PCR a LCR.

Celou složitou problematiku růstového cyklu chlamydií dále komplikuje i tzv. **perzistující forma agens**. Jedná se o dlouhotrvající spojení mezi mikroorganizmem a hostitelskou buňkou. **Při perzistenci se vytvoří intracelulární aberantní forma chlamydie**, která má omezenou metabolickou aktivitu a dále se nedělí. **Dlouhodobá přítomnost chlamydií v napadených buňkách může být příčinou reaktivity či chronicity onemocnění. V případě perzistence dochází také ke změně biochemických a antigeních vlastností chlamydií, které následně ovlivňují a zhoršují možnosti laboratorní diagnostiky a mění i klinické rysy infekce.** Při perzistující formě sice mohou chybět klinické příznaky, ale nelze ji v žádném případě zaměňovat za bezpříznakovou, inaparentní formu infekce. Při inaparentní infekci v širším slova smyslu může (narozdíl od perzistence) růstový cyklus chlamydií probíhat zcela normálním způsobem. Vlivů, které mohou perzistenci navodit, je celá řada a dále se intenzivně zkoumají. Mezi exogenní induktory perzistence patří zejména antibiotika (peniciliny, chloramfenikol, erytromycin, sulfonamidy), 5-fluorouracil, D-cykloserin, hydroxyurea a zřejmě i některá další léčiva. Otázka perzistence je v přirozených podmínkách lidského organismu velmi komplikovaná a ne zcela objasněný problém, který vyžaduje další intenzivní

výzkum, zejména v oblasti diagnostiky a léčby této formy chlamydiové infekce (10).

Imunitní odezva a imunopatologie chlamydiových infekcí

V patofyziologii sehrává důležitou roli také imunitní reakce nemocného. Chlamydie díky své zcela unikátní schopnosti nitrobuňčného parazitizmu mohou výrazně modifikovat průběh specifické i nespecifické imunity. Jsou adaptovány na život nejen v buňkách sliznice, endotelu, hladkého svalu a fibroblastů, ale i na život uvnitř monocytů a makrofágů. V důsledku chlamydiové schopnosti perzistence (viz výše) a častých reinfekcí může u predisponovaných jedinců dojít k prolongované imunitní odpovědi, která někdy může mít až **patologické rysy** autoimunitní reakce organismu. Ta mění i klinické projevy infekce; zejména může vzniknout chronický fibroproduktivní zánět, který je vyvoláván a udržován právě změněnou imunitní odpovědí organismu.

Na infekční agens nejprve reaguje přirozená nespecifická imunita a to její buněčná i humorální složka. Antichlamydiové protilátky mají význam především proti extracelulárním infekčním formám chlamydií, proti nitrobuňčným patogenům mají význam daleko menší. **Protilátky jsou sérotypově specifické a nechrání před reinfekcí jiným kmenem.** Toto je důvod, proč **zatím nebyla proti chlamydiovým infekcím vyvinuta účinná očkovací látka s dlouhodobým působením.** V obraně organismu proti nitrobuňčným formám chlamydií je rozhodující specifická buněčná imunita. Průběh imunitní reakce je velmi složitý děj a jeho detailní popis přesahuje rámec tohoto sdělení. Svoji významnou roli zde hraje i individuální imunitní reaktivita hostitelského organismu, která je určena genetickými i negenetickými vlivy. Chronicky probíhající chlamydiová infekce již prakticky vždy navozuje imunopatologické děje s kolísavou zánětlivou odpovědí organismu a následnou fibroprodukcí. Tyto **chronické stavy se již daleko obtížněji terapeuticky ovlivňují**, právě z důvodu aktivace imunopatologických dějů a vzniku špatně reverzibilních morfologických změn ve tkáních. Z těchto důvodů **se terapeuticky daleko lépe a účinněji zasahuje v době akutně vzniklé infekce.**

Kontagiozita

Z hlediska režimových opatření je velmi důležitá **vysoká kontagiozita**, která je například u *Chlamydia trachomatis* mnohanásobně vyšší než u HIV. Při nechráněném styku dojde až v 80% u muže s pozitivním nálezem *Chlamydia trachomatis* v uretře k přenosu této infekce na jeho partnerku. U žen s cervikální chlamydiovou infekcí dojde k přenosu infekce na muže při pohlavním styku v cca 50% případů.

Obrázek 1. Mezi časté STD patří také virové afekce, jako jsou například condylomata accuminata (způsobené HPV typu 6 a 11), v tomto případě na penisu. Při jejich výskytu bychom neměli zapomínat také na možnost současné infekce bakteriálními původci STD



Z těchto údajů vyplývá velmi vysoká nakažlivost chlamydiové infekce, která probíhá u pacienta často současně s gonokokovou infekcí. U takového pacienta je diagnostikována a léčena kapavka. Po jejím vyléčení dále přetrvávají příznaky uretritidy, za které je již zodpovědná chlamydiová infekce. Tento typ uretritidy se někdy v literatuře nazývá postgonokoková uretritis. V každém případě **již jeden nechráněný pohlavní styk** u páru, kde jeden z partnerů ještě není spolehlivě vyléčen, **znamená vysoké riziko selhání léčby**.

Klinický obraz

Řada sexuálně přenosných onemocnění **nemusí svému nositeli působit obtíže ihned a jejich následky se projeví mnohdy až po řadě let**. Např. chlamydiové infekce mohou být příčinou pánevních zánětů, srůstů, infertility či mimoděložního těhotenství. Obdobně s latencí se může projevit i syfilis a samozřejmě i AIDS. Z těchto důvodů je třeba rozhodně nepodceňovat STD a jedince se suspekci na ně důkladně vyšetřit i když nemají subjektivní obtíže či klinické příznaky. Nejčastější klinicky manifestní formou, se kterou se urolog u intracelulárních patogenů setkává, je uretritida nebo pocit dyskomfortu v této oblasti. Může se také jednat o obraz cystitidy a na přítomnost těchto patogenů má být pomýšleno především při výskytu dalších příznaků a rizikových faktorů (9), které shrnuje tabulka 2. V těchto případech je indikováno podrobné lékařské a bakteriologické vyšetření. Vzhledem k možnosti zvýšeného rizika předčasného porodu a ohrožení plodu při manifestaci těchto infekcí v průběhu těhotenství a vzhledem ke snaze vyhnout se případné antibiotické léčbě v jeho průběhu (16), jsou v některých zemích prováděny u fertilních žen screeningové testy na tyto patogeny.

Když se na základě anamnézy a klinického obrazu lékař rozhodne pro primární vyšetření moči včetně bakteriologie na STD, je nutná dobrá spolupráce s příslušnou mikrobiologickou laboratoří a dobře provedený odběr vzorku moči eventuálně také výtěru na bakteriologické vyšetření (3, 8).

Pro ucelenější obraz je možno uvést situaci, kdy původcem urogenitální infekce je **Chlamydia trachomatis a to její sérotypy D–K**. Primoinfekce často probíhá asymptomaticky. Uvádí se, že až dvě třetiny infekcí u žen i mužů probíhají v úvodní nekomplikované fázi bezpříznakově, je zde však vysoké riziko přechodu infekce do chronicity. Často je infekce diagnostikována až v období těžkého zánětlivého fibroproduktivního procesu a z toho vyplývá i obtížná terapie tohoto pozdního stadia onemocnění. Klinické projevy symptomatické chlamydiové infekce jsou velmi rozmanité a často se kombinují. Nejčastěji se infekce *Chlamydia trachomatis* u dospělých jedinců projevuje následujícím způsobem:

Muži:

- uretritida
- epididymitida
- prostatitida
- artritida – infekční artritida, postinfekční artritida, Reiterův syndrom

Tabulka 2. Přehled anamnestických a symptomatických kritérií upozorňujících na potenciální onemocnění urogenitálního traktu způsobené intracelulárními STD patogeny

Další urogenitální symptomy

- nedávný vznik poševního či uretrálního výtoku
- dyspareunia
- vulvovaginální pruritus či zápach

Chlamydiové (STD) rizikové faktory

- kontakt s partnerem infikovaným STD
- věk < 25 let, svobodný stav, nepoužívání kondomu
- nový sexuální partner v posledních třech měsících

- perihepatitida – Fitz-Hughův-Curtisův syndrom
- proktitida
- konjunktivitida.

Ženy:

- cervicitida
- endometritida
- salpingitida
- periadnexitida
- uretritida
- artritida – infekční artritida, postinfekční artritida, Reiterův syndrom (zřídka)
- perihepatitida – Fitz-Hughův-Curtisův syndrom
- proktitida
- konjunktivitida.

Uretritida je ascendentní nebo descendentní zánět močové trubice. Ve střední Evropě se vyskytují především *negonokokové uretritidy*, jejichž incidence rychle stoupá. Tito pacienti nevyhledávají lékaře tak často jako nemocní s kapavkou. Infekce se přenáší na další sexuální partnery, není léčena a do budoucna tak můžeme počítat s dalším nárůstem její incidence. K vyvolavatelům uretritid patří: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* nebo *M. genitalium*, *Trichomonas vaginalis* eventuálně *Ureaplasma urealyticum*.

Z terapeutického i klinického pohledu je třeba odlišit gonokokovou uretritidu od uretritid negonokokových. *Gonokokovou uretritidu* vyvolává diplokok *Neisseria gonorrhoeae*. Přenáší se pohlavním stykem. Inkubační doba je 3 až 10 dnů. Některé kmeny gonokoků způsobují první příznaky již za méně než 12 hodin od vstupu infekce do organismu a naopak existují kmeny u nichž je inkubační doba výrazně delší, a to až 3 měsíce. Riziko přenosu infekce na muže je při jediném pohlavním styku s infikovanou partnerkou až 17%. Pravděpodobnost infekce stoupá s rostoucím počtem pohlavních styků s infikovaným partnerem. Větší pravděpodobnost infekce pak mají neobřezaní muži. Kapavka se přenáší nejen při vaginálním, ale také při orálním styku s partnerem, jehož farynx je infikovaný gonokoky.

Nejdůležitějším původcem negonokokových uretritid je *Chlamydia trachomatis*. Vyvolává 30–50% negonokokových uretritid. Inkubační doba je obvykle 1–5 týdnů, ale může být i delší.

Z výše uvedených klinických projevů intracelulárních patogenů je za nekontroverznější považována prostatitida. Ta je jedním z nejčastějších zánětlivých onemocnění, se kterým se setkáváme v urologické praxi. Ročně tvoří nemocní s prostatitidou okolo 25% mužů, kteří vyhledají lékaře pro potíže z oblasti urogenitálního traktu. Prostatitida (lépe prostatický syndrom) je diagnostikována na základě symptomů, mikroskopického a kultivačního vyšetření moči a prostatického exprimátu, patogen

je odhalen jen v 5–10% případů. Např. role *Chlamydia trachomatis* jako etiologického agens vyvolávajícího prostatitidu je stále nejasná a nejednoznačná (14). Jedná se zejména o možnou účast chlamydií při vzniku a průběhu chronické prostatitidy. Různí autoři prokázali v určitém procentu prostatitid chlamydie jako možné původce onemocnění, jiní autoři naopak při svých dlouhodobých studiích chlamydie jako vyvolávajícího činitele této choroby nepotvrdili.

Diagnostika

U nespecifických uretritid se provádí mikroskopické a kultivační vyšetření výtěru z uretry a první porce moči, u žen doplněné vyšetřením výtěru z pochvy. Při přetrvávajících nebo opakovaných obtížích se doporučuje vyšetření partnera či partnerky a v případě shodného nálezu pak současná léčba obou.

U chronických prostatitid se mikroskopicky i kultivačně vyšetřuje výtěr z uretry a prostatický sekret, případně výtěr z uretry po masáži prostaty a odebírá se moč na kultivační vyšetření.

Před výtěry se doporučuje alespoň 2 hodiny nemočit. Moč k bakteriologickému vyšetření se odebírá až po výtěrech nebo masáži prostaty (8).

Laboratorní diagnostika *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mykoplasma hominis* je prováděna z výtěrů uretry, prostatického sekretu a ejakulátu u mužů, a výtěr z cervixu u žen. Identifikace těchto agens je možná i z moči. *Chlamydia trachomatis* je prokazována metodou ELISA (enzymoimmunoassay) nebo metodou polymerázové řetězové reakce – PCR (polymerase chain reaction). Výhodou metody PCR je zabudovaný systém detekce inhibice – systém vnitřní kontroly. Mezi inhibitory patří např. hem (příměs krve ve vzorku), škrob, talek (rukavice), heparin, nitrity, fosfáty a celá řada dalších látek. Takto je eliminováno riziko nesprávně negativního výsledku. Riziko falešně pozitivních výsledků je u této metody zcela minimální (10). Pro amplifikační molekulárně biologické metody jako je PCR je důležité, že biologickým materiálem vhodným k diagnostice může být nejen uretrální či cervikální výtěr ale i moč, a to nejlépe první ranní porce. Ke stanovení diagnózy stačí malé množství infekcí postižených buněk deskvamovaných do moči. Odběr moči je pro vyšetřovaného pacienta samozřejmě daleko jednodušší a méně zatěžující, než provádění uretrálního výtěru s abrazí povrchového epitelu. Zejména při nutnosti opakovaných odběrů se dle našich zkušeností významně zvyšuje compliance pacienta. Uretrální výtěry i při použití moderních odběrových setů jsou pro řadu pacientů velmi nepříjemné až bolestivé a často je tato skutečnost i důvodem, proč pacient odmítne podstoupit toto vyšetření k vyloučení chlamydiové infekce. Při použití moči jako diagnostického biologického materiálu tento problém zcela od-

padá (7). Identifikace *Ureaplasma urealyticum* a *Mykoplasma hominis* je založena na průkazu produktů jejich metabolismu. U orchiepididymitid se kromě uretry vyšetřuje mikrobiologicky ejakulát a moč.

Při diagnostice zvláště STD patogenů se stále uplatňuje provedení bakteriologického stěru z uretry či děložního čípku, nejlépe s použitím moderních diagnostických souprav (obrázek 2). Při leukocyturii s negativními kultivačními nálezy musíme pomýšlet také na specifickou etiologii zánětu (6). Nelze vyloučit, že současné testy budou nahrazeny novými technologiemi.

Nepřímý průkaz – metody sérologické

K diagnostice chlamydiových infekcí lze dobře využít i metody sérologické. V rámci imunitní odpovědi reaguje lidský organismus tvorbou protilátek, které lze zjistit laboratorními metodami. Prokazují se protilátky pro jednotlivým druhům chlamydií (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*) a současně i jejich jednotlivé třídy (IgM, IgA a IgG). Tyto testy jsou nejčastěji prováděny metodami nepřímé imunofluorescence (MIF) či metodou ELISA. Průkaz druhově specifických protilátek je dnes v sérologické diagnostice chlamydiových infekcí považován za rozhodující. Pro rozlišení aktivní a anamnestické infekce je důležité stanovení jednotlivých imunoglobulinových tříd. Pozitivita protilátek ve třídě IgM znamená většinou primoinfekci. Pozitivita protilátek ve třídě IgA je považována nejčastěji za ukazatel akutně probíhající infekce. U některých jedinců však tento izotyp může zůstat dlouhodobě pozitivní. Pozitivita protilátek ve třídě IgG je nejčastěji interpretována jako serologický důkaz proběhlé chlamydiové infekce v anamnéze, zejména pokud protilátky ve třídě IgM a event. další laboratorní vyšetření jsou negativní a pacient nemá klinické příznaky infekce. V případech vysokých titrů protilátek IgG třídy a současně přítomných klinických příznaků však může být tento laboratorní nález interpretován jako ukazatel akutně probíhající infekce.

Obrázek 2. Příklady v současnosti již běžně užívaných odběrových setů pro výtěry z uretry nebo děložního čípku pro nejčastější bakteriální STD patogeny



Zásadnou je provádět vyšetření opakovaně a sledovat dynamiku tvorby protilátek v jednotlivých třídách. Vhodný interval mezi odběry je cca 2–3 týdny. Vzhledem ke skutečnosti, že se způsob hodnocení výsledků liší u jednotlivých diagnostických souprav, je důležité provádět opakovaná sérologická vyšetření ve stejné laboratoři. Stejně je nutné výsledky sérologických vyšetření hodnotit a porovnávat současně s dalšími laboratorními metodami (detekce chlamydiových antigenů, molekulárně biologické testy – PCR, LCR) a s klinickými příznaky nemocného (10). Za doporučený standart je pro průkaz urogenitální formy infekce *Chlamydia trachomatis* považována pozitivita DNA/RNA metod s amplifikační technikou. Toto vyšetření je vhodné doplnit i stanovením druhově specifických tříd protilátek a sledovat jejich dynamiku v čase. Samostatné sérologické vyšetření pro diagnostiku urogenitální formy chlamydiové infekce není vhodné.

Terapie

Při léčbě STD je nutno zajistit vyšetření a následnou léčbu sexuálního partnera či partnerů. U řady nemocí je sexuální partner infikován prakticky vždy, a pokud není lege artis léčen, pak u pacienta, kterého se snažíme léčit, dojde nutně k reinfekci. V urologické praxi se jedná především o infekci *Chlamydia trachomatis*, kde většina autorů doporučuje léčit automaticky všechny sexuální partnery bez ohledu na jejich klinické obtíže a výsledek případně odebrané kultivace (2). Antimikrobiální preparáty by měly mít dostatečnou účinnost na chlamydie s co nejnižší minimální inhibiční koncentrací. Vzhledem k intracelulárnímu charakteru chlamydiové infekce by příslušná antibiotika měla mít dostatečný průnik nejen do tkání, ale především do infikovaných buněk a jejich organel, v nichž se chlamydie nacházejí, tzn. do endosomů. Výhodné je, pokud se podávané antibiotikum dostává fagocytosou do makrofágů. Makrofágy jsou poté chemotakticky „přitahovány“ do místa infekce a tím dochází k aktivnímu transportu antibiotika do oblasti zánětu. Je důležité, aby antibiotikum účinkovalo i na další patogeny, které se v močových cestách mohou vyskytovat současně s chlamydiemi – zejména se jedná o *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* event. *Neisseria gonorrhoeae*, případně aby bylo možné protichlamydiové antibiotikum kombinovat s dalšími antimikrobiálními preparáty (10).

V léčbě chlamydiových infekcí se užívá několik skupin antibiotických preparátů. Největší účinnost mají makrolidová antibiotika, tetracykliny a fluorochinolony. Makrolidy dosahují vysoké tkáňové koncentrace, jejich hladina v tkáních je dokonce vyšší než v séru. Nejvyšší koncentraci tkáňovou, intracelulární a koncentraci ve fagolyzozo-

Tabulka 3. Přehled doporučené antibiotické léčby uretritidy

V léčbě infekce vyvolané *Chlamydia trachomatis* byla úspěšně použita následující antibiotika

První volba

- Azithromycin 1 g p. o. v jedné dávce
- Doxycyklin 100 mg p. o. 2x denně po dobu 7 dnů

Druhá volba

- Ofloxacin 200 mg p. o. 2x denně po dobu 7 dnů
- Claritromycin 250 mg 2x denně po dobu 7 dní
- Levofloxacin 500 mg 2x denně po dobu 7 dní
- Roxithromycin 150 mg 2x denně po dobu 7 dní
- Erythromycin 500 mg 4x denně po dobu 7 dnů

V léčbě gonokokové infekce jsou doporučena tato antibiotika

- Cefixime, 400 mg p. o. v jedné dávce
- Ceftriaxon, 250 mg i. m. (s dávkou lok. anestetika) v jedné dávce
- Ciprofloxacin, 500 mg p. o. v jedné dávce
- Ofloxacin 400 mg p. o. v jedné dávce

mech a v endozomech má azitromycin. Výhodou makrolidů je i jejich výborný průnik do makrofágů. Obdobně i tetracykliny mají velmi dobrý průnik do tkání a jejich tkáňové hladiny jsou vyšší než hladiny v séru, pronikají výborně i do buněk a do fagolyzozomů. Fluorochinolony též dobře pronikají do tkání a do buněk, intracelulárně se však nacházejí již pouze v cytozolu, průnik do endozomů prakticky nemají (10). **Důležitým faktorem léčby je eliminační poločas podávaných antibiotik.** Výhodný je co nejdříve, aby podávané antibiotikum ve tkáních působilo po co nejdéle dobu. Chlamydie se totiž mohou nacházet v různých fázích růstového cyklu a **antimikrobiální preparáty účinkují především v době přeměny elementárního tělíska na tělísko retikulární. Eliminační poločas azitromycinu je přibližně 60–70 hodin a překrývá se tak přibližně s délkou růstového cyklu chlamydií. Intracelulární eliminační poločas je ještě o něco delší. Eliminační poločas ofloxacinu je cca 8–10 hodin, ciprofloxacinu jen cca 4 hodiny. Doxycyklin má eliminační poločas 10 hodin.**

Dalším faktorem, který ovlivňuje výsledek léčby, je compliance pacienta. Ta je ovlivněna především frekvencí dávek a délkou podávání antibiotika. Nejlepší compliance má azitromycin, který dle řady doporučení (včetně doporučení Evropské urologické společnosti – Guidelines on urinary and male genital tract infections) stačí v léčbě urogenitální formy chlamydiové infekce podávat jednorázově („single dose“) v dávce 1 g (11). Tetracyklinová antibiotika i fluorochinolony je nutno podávat 2x denně a zde již compliance klesá, zejména u sexuálních partnerů pacienta či pacientky, kteří jsou bezpříznakoví.

Při léčbě chlamydiových infekcí je nutno znát i vedlejší účinky podávaných antibiotik. Nejméně vedlejších účinků mají makrolidy, zejména v této indikaci používaný azitromycin. Má jen mírný prokinetický efekt na gastrointestinální trakt, prodlužuje QT interval na EKG a jen vzácně je hepatotoxický. Doxycyklin má naopak množství vedlejších účinků, které u některých pacientů limitují možnost jeho

užití. Má výraznou fototoxicitu, která může vadit zejména při jeho užití v letních měsících a výraznou hepatotoxicitu. Není proto vhodné jej podávat pacientům s onemocněním jater a s abúzem alkoholu. Je nutná i opatrnost při podávání ženám užívajícím hormonální antikoncepci. Gastrotoxita doxycyklinu může být někdy zcela limitující. Je vyšší při podávání 2x denně a stoupá s délkou podávání, projevuje se zejména bolestmi v epigastriu, nauseou a zvracením. Často je důvodem k přerušení léčby. Fluorované chinolony mají nežádoucí účinky především na nervový systém, v lehčí podobě se projevují jako předrážděnost, nespavost či únava, méně často se objevují psychózy či epilepsie. Mají též nízkou fototoxicitu a prodlužují QT interval na EKG. Obecně se dá říct, že fluorochinolony jsou však poměrně dobře tolerovány.

Jak již bylo zmíněno, nejčastěji se jedná o uretritidu. Vlastní léčba chlamydiové infekce je z mikrobiologického hlediska léčbou empirickou, protože přímá kultivace je velmi náročná a provádí se obvykle pouze pro vědecké účely. V České republice se tedy u *Chlamydia trachomatis* standardně nevyšetřuje in vitro citlivost na antibiotika a ani ve světě není tato citlivost běžně stanovována. Léčba se proto řídí především literárními údaji a výsledky klinických studií. V léčbě infekce *Ch. trachomatis* se používají makrolidy, tetracykliny a fluorochinolony. Pro léčbu uretritidy platí následující směrnice, která vyhovují doporučením Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Center for disease control and prevention) (2). Protože gonokokovou infekci často provází *Chlamydia trachomatis*, měla by být současně podávána i léčba účinná proti oběma patogenům (tabulka 3). Není-li tomu tak, pak může po přeléčené gonokokové infekci přetrvávat čirý výtok („postgonokoková uretritida“, která je způsobena nejčastěji právě *Chlamydia trachomatis*). Pokud jsou zdrojem obtíží ureaplazmata a mycoplazmata, můžeme vycházet ze stanovené citlivosti na antibiotika, kdy mezi nejvhodnější antibiotika patří obvykle opět tetracykliny, fluorochinolony a makrolidy. Vzhledem k velmi

častému užívání antibiotik z nejrůznějších indikací, jsme se však již také setkali s polyrezistentními kmeny (5).

V léčbě chlamydiové uretritidy jsou azithromycin i doxycyklin stejně účinnými alternativami. Erythromycin je méně efektivní a má více vedlejších nežádoucích účinků. Někteří autoři doporučují delší podávání antibiotik. Při selhání léčby pomůžeme na trichomonádovou infekci, kterou léčíme kombinací Metronidazolu (2 g p. o. v jedné dávce) a erytromycinu (500 mg p. o. 4x denně po dobu 7 dnů). Protože se původci uretritidy přenášejí pohlavním stykem, je nutné přeléčit všechny sexuální partnery („ping-pong“ infekce). V případě klinické manifestace epididymitidy nebo prostatitidy toto zohledňujeme v rámci medikamentózní léčby. Například kombinace podávání antibiotik a alfablokátorů se v léčbě zánětlivého typu prostatického syndromu ukázala být efektivnější,

než samostatná léčba antibiotiky a považuje se dnes za standardní postup. Pacienti s prostatickým syndromem mají často mikční obtíže, které mohou mít souvislost s nedostatečnou relaxací hrdla močového měchýře při mikci. Toto dysfunkční močení může být příčinou refluxu moče do prostatických ductů během mikce, rozvoje intraprostatického zánětu a následně bolesti. Podávání antibiotik je obvykle dlouhodobější podobně jako u epididymitidy. Všichni pacienti se zánětem nadvarlete by měli být léčeni antibiotiky. Empirická volba terapie vychází ze skutečnosti, že epididymitidu u mladých sexuálně aktivních mužů vyvolává nejčastěji *Chlamydia trachomatis*. U starších mužů s BPH a jinými mikčními potížemi jsou nejčastějším etiologickým agens klasické uropatogeny.

Lékem volby jsou fluorochinolony, především ty s účinkem proti *Chlamydia trachomatis* (ofloxacin

a levofloxacin), neboť mají dobrý průnik do tkání urogenitálního traktu a široké spektrum účinku. Pokud v průběhu léčby diagnostikujeme *Chlamydia trachomatis* coby původce, pokračujeme v léčbě doxycyklinem, v dávce 200 mg/den po dobu alespoň dvou týdnů. Velmi dobrou alternativou k tetracyklínům jsou makrolidy, pacienti především preferují azithromycin pro výhodný dávkovací režim s týdenními přestávkami. Pokud je původcem epididymitidy *Chlamydia trachomatis*, je předpokladem úspěchu terapie léčba sexuálního partnera. Podobně jako u ostatních infekcí je důležitá prevence (12), především pohlavní styk s kondomem.

MUDr. Kolombo Ivan, FEBU

Centrum robotické chirurgie a urologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
e-mail: kolomboi@seznam.cz

Literatura

1. Bartoničková K. Sexuálně přenosné infekční choroby. In: Dvořáček J a kol. Urologie, Praha; ISV nakladatelství 1998: 753–766.
2. Berger RE, Lee JC. Sexually transmitted diseases: the classic diseases. In: Campbell's Urology CD-Rom, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Volume 1, Section 4, Chapter 17, Copyright 2003, Elsevier Science (USA).
3. Horáčková M. Infekce močového traktu – vyšetřovací metody. In: Teplan V, Horáčková M, Běbřová E, Janda J a kol. Infekce ledvin a močových cest v dospělém a dětském věku. Praha; Grada Publishing 2004: 17–30.
4. Horáček L, Kolář D. Záněty dolních močových cest. In: Halaška M et al. Urogynekologie. Praha; Galén 2004: 63–69.
5. Kolombo I, Berndt D, Pabišta R, Smetana L, Porš J a kol. Problémy současných STD v naší urologické praxi. Urolog. pro Praxi 2004; 5: 29–30.
6. Kolombo I, Berndt D, Pabišta R, Smetana L, Porš J a kol. TBC v ordinaci urologa – stále aktuální téma. Urolog. pro Praxi 2003; 4: 251–253.
7. Kolombo I, Hanuš T, Porš J, Poršová M, Pabišta R, Fröml J et al. Infekce močových cest pro praktické lékaře a specialisty. Praha; Galén 2007: 1–281.
8. Kolombo I, Ptáková M, Hanuš T. Chronické infekce močových cest. Lékařské listy Zdravotnických novin 2005; 26: 10–13.
9. Kolombo I. Nekomplikované uroinfekce-co je nového a co se změnilo. Urol List 2005; 2: 13–29.
10. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. Chlamydiové infekce. Praha; Triton 2001.
11. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jimenez Cruz F, Selvaggi FP. Guidelines of Urinary and Male Genital Tract Infections. European Association of Urology (<http://www.uroweb.org>).
12. Poršová M, Kolombo I, Porš J, Pabišta R. Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest. Urolog pro praxi 2006; 5: 204–209.
13. Poršová M, Porš J, Kolombo I, Pabišta R. Human papillomavirus a jeho klinické projevy u lidí. Urolog. pro Praxi 2006; 5: 228–242.
14. Poršová M, Porš J, Kolombo I, Pabišta R. Prostatický syndrom. Urolog pro Praxi 2006; 1: 24–27.
15. Takashi D, Schin-ichi M. Mycoplasma genitalium: Another important pathogen of nongonococcal urethritis. J Urol 2002; 167: 1210–1217.
16. Walla J. Chlamydiová infekce a předčasný porod. Med. pro Praxi 2000; 11: 23–24.