

Urogenitální chlamydiové infekce: stále aktuální problém

V. Toršová

Souhrn: Přehledný článek podává aktuální informace o specifické problematice urogenitálních chlamydiových infekcí, včetně recentních doporučení týkajících se diagnostiky a antibiotické a podpůrné terapie. Jsou zahrnuty i vhodné postupy v těhotenství.

Klíčová slova: chlamydia trachomatis – diagnostika – antibiotická léčba – systémová enzymoterapie

Summary: The article presents actual information concerning specific problems of urogenital chlamydial infections inclusive of recent recommendations focused on diagnostics, antibiotic and supportive therapy. Suitable approaches in pregnancy are included.

Key words: chlamydia trachomatis – diagnostics – antibiotic therapy – oral enzyme therapy

Úvod

Problematice lidských chlamydiových infekcí je v posledním desetiletí věnována zcela zasloužená pozornost. Při intenzivním mezioborovém výzkumu stále přibývá nových poznatků o incidenci, klinické závažnosti a možných důsledcích těchto infekcí. Soustavně je upřesňován pohled na jejich patogenезi, mikrobiologii, imunologii a epidemiologii, rozšiřují se možnosti včasné laboratorní diagnostiky a jsou zaváděny nové terapeutické postupy. V širší odborné lékařské praxi nejsou tato nová fakta dostatečně známa nebo správně interpretována a často dochází k aplikaci nevhodných nebo dokonce nesprávných diagnostických i léčebných postupů.

Chlamydie jsou intracelulární parazité a jsou charakterizované unikátním vývojovým cyklem. *Chlamydia trachomatis* je původcem trachomu, známého již od starověku, dosud se značným výskytem v rozvojových zemích tropického pásma, a klasické pohlavní choroby lymphogranuloma venereum. Urogenitální typy infekcí vyvolané *Ch. trachomatis* (sérotyp D–K) a zařazené mezi sexuálně přenosná onemocnění byly detailně popsány až ve druhé polovině 20. století. Tyto infekce představují v současné době významný celosvětový medicínský, epidemiologický a společensko-ekonomický problém. V USA přibývá 3–5 milionů nových případů těchto onemocnění ročně a cena jejich léčby je odhadována na více než 2 miliardy dolarů. Podle WHO celosvětově přibývá každým rokem 80–100 milionů případů, při čemž 60–80 %, dle některých autorů až 90 % infekcí u mužů i žen je asymptomatických s dlouhodobou perzistencí řádu měsíců [1,2].

Chlamydie jsou řazeny mezi gramnegativní bakterie. Mají však odlišné složení buněčné

stěny a rozmnožovací cyklus. Jsou to intracelulární energetičtí parazité, kteří nemají vlastní systém pro tvorbu ATP, a proto využívají pro svůj metabolismus ATP hostitelské buňky. Podle nové taxonomie čeledi *Chlamydiae* na podkladě analýzy 16SrRNA má pro lidská onemocnění význam rod *Chlamydia* s druhem *trachomatis* a rod *Chlamydophila* s druhem *pneumoniae* a *psittaci*.

Růstový cyklus chlamydií je zcela unikátní a zcela odlišný od rozmnožování jiných mikroorganismů. Infekce hostitelské buňky (v případě *Ch. trachomatis* epiteliální buňka urogenitálního traktu) je zahájena receptorem zprostředkovanou endocytózou metabolicky inaktivní a nereproduktivní formy chlamydie – infekčním elementárním tělískem (ET, *EB* – *elementar body*). Za několik hodin po vstupu do buňky se toto tělísko ve fagozomu mění v metabolicky velmi aktivní, ale neinfekční retikulární tělísko (RT, *RB* – *reticular body*). V dalších 24 až 48 hodinách se RT intenzivně binárně dělí a poté opět kondenzují v ET. Změněný fagozom (endozom), ve kterém probíhá celý životní cyklus chlamydií, se důsledkem opakované reprodukce RT a jejich přeměně v ET zvětšuje a je v napadené buňce patrný jako tzv. inkluzní tělísko. Celý cyklus cca za 72 hodin končí rozpadem hostitelské buňky a uvolněním velkého množství, až 10 000 ET. Existuje i forma permanentní buněčné infekce, při které hostitelská buňka nezahyne a mechanismem exocytózy uvolňuje intaktní ET. Při perzistenci se mohou tvořit intracelulární nedělící se formy chlamydií s omezenou metabolickou aktivitou [3]. Pozměněné biochemické a antigenní vlastnosti této formy mohou modifikovat klinické projevy a možnosti diagnostiky probíhající chlamydiové infekce, a proto jsou předmětem intenzivního zkoumání. *Ch. trachomatis* se přenáší výhradně přímým kon-

taktem včetně pohlavního styku. Výskyt infekcí není limitován věkem, i když nejvyšší předpokládaná incidence je u obou pohlaví mezi 15. a 25. rokem. Onemocnění nemá sezonní charakter a je celosvětově rozšířené [1,4,5,6].

Klinická manifestace

Klinické manifestace urogenitálních infekcí *Ch. trachomatis* u žen zahrnují: akutní uretrální syndrom, uretritis, bartholinitis, cervicitis, endometritis, salpingo–oophoritis, pánevní zánětlivá onemocnění (PID), perihepatitis (Fitz–Hugh–Curtis–syndrom), proktitis a reaktivní artritida. Infekce uretry a dolního genitálního traktu se projevují dysurií, možným postkoitálním krvácením a hlenohnisavým cervikálním sekretem. Tyto symptomy se mohou objevit až za velmi dlouhou dobu po infikujícím sexuálním styku. Neléčené chlamydiové cervicitidy způsobují cca u 10 % žen endometritidy nebo salpingitidy, které se mohou manifestovat nepravidelným děložním krvácením a abdominálními a pánevními bolestmi. Neléčené infekce mohou u žen vést k závažným komplikacím v reprodukčním procesu, např. tubární sterilitě a mimoděložnímu těhotenství [1,2,7].

U těhotných je chlamydiová infekce děložního hrdla považována za významný rizikový faktor pro vyvolání předčasného porodu. Intracelulární zánět děložního hrdla stimuluje lokální tvorbu prostaglandinů E a F, které spouštějí děje vedoucí k předčasným děložním stahům. Je zde i možnost přechodu infekce na plodové obaly s rizikem jejich předčasné ruptury a odtoku plodové vody [8,9]. Údaje o výskytu chlamydiové infekce u žen s předčasným porodem jsou udávány v rozmezí 20–70 %, naopak u zdravých gravidních žen mezi 5–15 % [2,8,9].

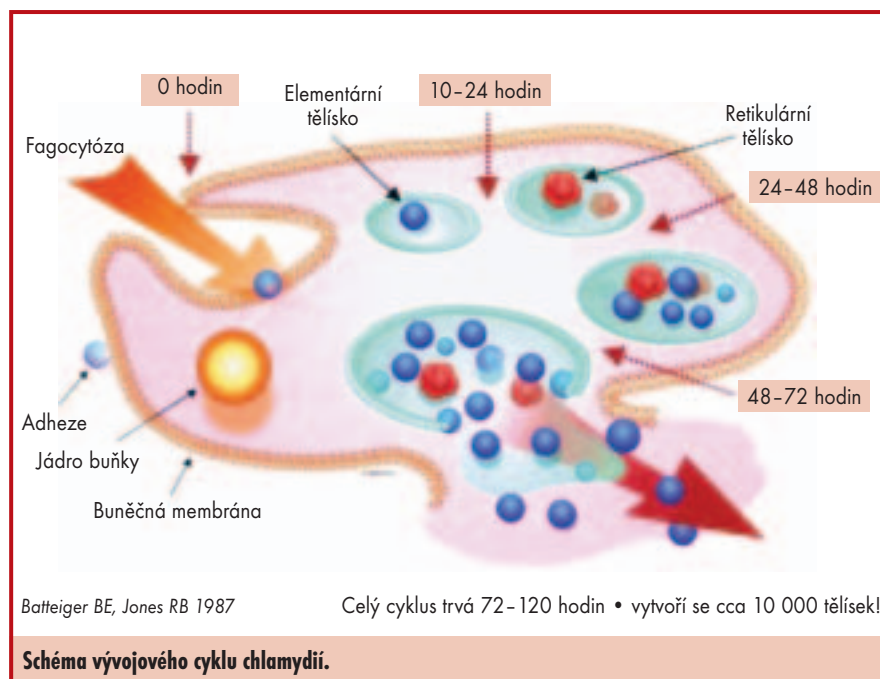
U matek s chlamydiovou infekcí je pravděpodobnost narození dítěte s nízkou porodní hmotností až v 60 %. U 30–50 % porodů infikovaných matek dochází k vertikálnímu přenosu infekce na dítě, nejčastěji ve formě konjunktivitidy, která může být spojena i s nazofaryngeální infekcí. U novorozenců nezralých a s nízkou porodní hmotností je vysoké riziko pneumonií a pneumopatií a serozních mezotitid. Některé práce upozorňují na možnost intrauterinní nákazy spojené s abortem, předčasným porodem a narozením dítěte s nízkou porodní hmotností [1,9].

U mužů se chlamydiová infekce manifestuje jako negonokoková uretritida s inkubační dobou 7–21 dnů s různým stupněm dysurických potíží. Další klinické syndromy u mužů zahrnují epididymitidu, orchitidu, proktitidu, proktokolitidu, konjunktivitidu a Reiterův syndrom (kombinace konjunktivitidy, uretritidy a artritidy). Mužská sterilita, chronická prostatitida a striktury uretry a chlamydiové mohou být důsledkem chlamydiové urogenitální infekce. Chlamydie jsou schopny adherovat na spermie a pronikat do nich. Za krátkou dobu po styku mohou takto vázané chlamydie proniknout do horních částí genitálního traktu ženy. Je popisována souvislost mezi hladinou antichlamydiálních protilátek v seminální tekutině a tubární sterilitou partnerky [1,2,10,11].

Prevalence *Ch. trachomatis* v nejrizikovější věkové skupině populace 15–30letých je udávána mezi 5–15 %. Ovšem zavedení screeningu těchto infekcí s přesně stanovenými kritérii u žen a mužů v rizikových skupinách a postupné zavádění moderních vysoce senzitivních molekulárně biologických metod do laboratorní diagnostiky těchto onemocnění pravděpodobně odhalí mnohem vyšší počet infikovaných osob.

Zvláštnosti chlamydiových infekcí – – patogeneze a imunitní odezva hostitelského organismu

V patogenezi chlamydiových infekcí je dosud mnoho neobjasněného. Dosavadní informace svědčí o tom, že *Ch. trachomatis* napadá převážně epiteliální buňky a na konci svého unikátního rozmnožovacího cyklu pravidelně destruuje hostitelskou buňku. Možnost latentního přežívání chlamydií v buňkách je stále diskutována. Výsledkem určitých interakcí mezi hostitelem a parazitem je perzistující inaparentní infekce, o které také není dostatek přesvědčivých důkazů. Značný význam je připisován interferonu gama (INF γ), který může stimulovat hostitelskou buňku k supresi množení chlamydií, ale nevede k eliminaci infekce. INF γ indukuje enzym hydrolyzující trypto-



fan, který má rozhodující význam pro replikaci chlamydií. Perzistující infekce nemusí být klinicky manifestní, ale není totožná s inaparentní infekcí, u které může probíhat normální rozmnožovací cyklus chlamydií [1]. Při perzistenci se tvoří aberantní chlamydie s pozměněnou metabolickou aktivitou, což se projeví následnou modifikací klinických příznaků a negativním ovlivněním laboratorní detekce chlamydií. Bylo zjištěno, že některá nevhodně podaná antibiotika, např. penicilin nebo ampicilin podporují perzistenci. Imunologicky navozená perzistence je pravděpodobně klíčovým momentem při přechodu infekce do chronicity a závisí na intenzitě tvorby INF γ produkovaného regulačními Th-lymfocyty (T-helper). Tento cytokin se tvoří i při fyziologické obraně proti intracelulárním infekcím a slouží k aktivaci infikovaných i neinfikovaných makrofágů. Pro chlamydie je charakteristická velmi složitá imunopatologická problematika s výraznou modifikací nespecifické i specifické imunitní odezvy na probíhající infekci. Výsledek vzájemné inerakce chlamydie – hostitel závisí jak na uvedených vlastnostech chlamydií (intracelulární parazitizmus, napadení monocyto/makrofágového systému, rizikové antigenní struktury apod), tak na aktuálním stavu hostitelského imunitního systému. Většinou vzniká stav velmi variabilní prodloužené produkce prozánětlivých cytokinů – TNF, interleukin 1, interleukin 6 a dalších. Důsledkem zapojení různých imunopatogenních mechanismů je rozmanitá klinická symptomatologie u různých chronických stavů infekce [1,6]. V první fázi infekce se zapojují přirozené mechanismy nespecifické

adaptivní humorální i buněčné imunity: komplementový systém, lektiny, NK-buňky, neutrofilní granulocyty a monocyty, případně vznikající makrofágy, které fagocytují přítomné infekční formy chlamydií (ET) nebo jsou bohužel jimi infikovány. Situace se dále komplikuje uplatněním histokompatibilního systému a adaptivní specifickou antigenní odpovědí. V případě, že antigen prezentující buňku je makrofág, uplatní se celulární efektorové mechanismy, koordinované Th1CD4+. Protilátková odezva je namířena především proti komplexu hlavních membránových proteinů (MOMP) chlamydií, které jsou sérotypově specifické a nechrání před reinfekcí jiným sérotypem! Cirkulující protilátky IgG souvisí spíše s perzistující infekcí a nemají velký protektivní význam. V podstatě se jedná o komplexní dynamický proces se vzájemným působením jednotlivých imunitních mechanismů na různých úrovních. Jeho výsledkem je nejčastěji chronický fibroproduktivní zánět, který může za určitých okolností vytvořit podmínky pro indukci autoagresivity a v současné době je dle některých prací pokládán za kofaktor při vzniku malignity [1,4,7].

Patologický proces a klinické příznaky chlamydiové infekce jsou s velkou pravděpodobností kombinací reakce tkáně poškozené intracelulárním rozmnožováním parazita a zánětlivé odpovědi na přítomnost chlamydií v nekrotickém materiálu z destruuovaných epiteliálních buněk. Imunitní odpověď může být nadměrná ve smyslu cirkulujících protilátek nebo buněčné imunity, ale není dostatek přesvědčivých důkazů, že se jedná o imunopatologický proces typu alergické

reakce. Určitá protektivní imunitní odpověď však existuje, ale možné reinfekce svědčí o jejím malém uplatnění. O podnětech, které stimulují dlouhodobě perzistující infekci, je také málo informací. Zánětlivé procesy trvají řadu týdnů i měsíců, než dojde k odhojování a tvorby výrazných fibrotických změn, které ničí normální struktury lymfatických uzlin a lymfatických cest. Následkem je chronický edém a fibróza s indurací a zvětšením postižených partií. Komplikuje se zásobování příslušného regionu krví a mohou vznikat ulcerace sliznic a fibrózně zánětlivé struktury. Mnohočetné záněty vedou k adhezím, např. ke stěně pánevní, přilehlým partiím a rektu [1,4].

Laboratorní diagnostika

V laboratorní diagnostice chlamydiových infekcí dochází k velkému rozvoji, poněvadž klasické metody přímého i nepřímého průkazu neměly dostatečnou validitu nebo je nebylo možné používat v rutinní laboratorní praxi. Metodou volby je v současnosti přímý průkaz antigenu nebo nukleových kyselin, velice záleží na správném provedení odběru z uretry nebo endocervixu, který musí být dostatečně razantní, poněvadž je nutné získat infikované buňky [12]. V současné době se zavádějí transportní sety pro jednoduchý odběr moči u mužů i žen, která může být dalším materiálem pro průkaz chlamydiové infekce.

Při detekci antigenu se v rutinní praxi poměrně osvědčuje metoda přímé mikroimuno-fluorescence (MIF) s citlivostí v 50–80 %, avšak nižší specificitou a značnými nároky na zkušenosti hodnotících pracovníků v laboratořích.

Molekulárně diagnostické testy (detekce úseků DNA a RNA) bez amplifikace úseků nukleových kyselin (hybridizace) nebo s amplifikací a následnou hybridizací jsou postupně zaváděny i do rutinní laboratorní praxe. Amplifikační metody (PCR – polymerázová řetězová reakce a LCR – ligázová řetězová reakce) mají vysokou senzitivitu a specificitu v 92–98 %. Tyto metody jsou podle WHO pro screening a vyšetření nemocných osob novým zlatým standardem přímé diagnostiky [1,2,4,5,10].

Na metodě hybridizace jsou založeny genové sondy s nižší citlivostí, než mají amplifikační metody, ale s možností v jednom vzorku vyšetřit *Ch. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*.

Nepřímým vyšetřením protilátkové odpovědi se stanovují jednak rodově specifické protilátky proti chlamydiovému lipopolysacharidu (LPS) a chlamydiovým proteinům

tepelného šoku (chHsp) metodou ELISA, jednak druhově specifické protilátky proti antigenům vnější membrány (MOMP), které v průběhu infekce nastupují později. Zpravidla se používá metoda nepřímé imunofluorescence (MIF), která je považována za zlatý standard sérologické diagnostiky.

Významným ukazatelem je dynamika tvorby protilátek. Pro její posouzení je vhodný první odběr v úvodu onemocnění a druhý za 2–3 týdny. Vyšetření je vhodné doplnit vzorkem rekonvalescentního séra za 4–6 týdnů od počátku onemocnění. 4násobný vzestup ve třídě IgG potvrzuje akutní infekci. Protilátky IgM mohou být potvrzením akutní fáze infekce, IgG svědčí pro prodělanou infekci, v případě vysoké positivity i jako ukazatel akutní fáze, IgA jsou vyjádřením určité míry infekce nebo chronického průběhu. Při reinfekci se nejprve reaktivují IgG, později IgA, velmi vzácně i IgM. Interpretacním problémem jsou po řadu let přetrvávající protilátky ve třídě IgG. Výsledky sérologického vyšetření jsou ale vzhledem k dlouhodobě asymptomatickému průběhu, reaktivacím a chronicitě chlamydiových infekcí pouze součástí komplexní diferenciální diagnostiky. Kritéria hodnocení se u různých komerčních diagnostických setů liší, proto je nutné vyšetřovat všechny vzorky od jednoho pacienta v téže laboratoři. V průběhu onemocnění se doporučuje vyšetřit rodově i druhově specifické protilátky [1].

Taktika a možnosti antibiotické léčby chlamydiové urogenitální infekce

K léčbě urogenitálních chlamydiových infekcí jsou doporučována tetracyklinová a makrolidová antibiotika nebo systémové chinolony 2. a 3. generace [12]. Zvolená antibiotika musí splňovat následující farmakokinetická a farmakodynamická kritéria: velmi nízká minimální inhibiční koncentrace (MIK 0,1mg/l) zaručující účinnost na chlamydie, vysoké tkáňové koncentrace v místě infekce a přímo v infikovaných buňkách, optimálně ve fagozomu (endozomu), v němž jsou chlamydie po celý čas rozmnožovacího cyklu přítomny. Antibiotika působí pouze na retikulární tělíska, a proto je výhodný jejich co nejdříve eliminační poločas, aby účinná koncentrace přetrvávala v buňce po dobu několika vývojových cyklů chlamydií. U některých makrolidů lze kalkulovat i s určitým imunomodulačním efektem (např. stimulace nespecifické imunitní odpovědi a potlačení aktivity některých cytokinů). Na vzniku sexuálně přenosných onemocnění se často současně s *Ch. trachomatis* podílejí i další mikroorganizmy, především *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella*

vaginalis, *Mycoplasma hominis* a *Ureaplasma urealyticum*. Proto mají také být ve spektru účinnosti zvoleného protichlamydiového antibiotika. Samozřejmě tyto nároky splňují výše uvedená protichlamydiová antibiotika většinou jen částečně [1,2,4].

Vzhledem k uvedeným požadavkům se pozornost při léčbě chlamydií soustřeďuje především na azitromycin, který má nejdelší biologický poločas překrývající se s délkou životního cyklu chlamydií, po podání 500 mg p.o. minimálně 60–70 hodin. V porovnání s ostatními makrolidy dosahuje azitromycin mnohem vyšších intracelulárních koncentrací, má tzv. tkáňově orientovanou farmakokinetiku, kdy poměr tkáňové a sérové koncentrace (Ct/Cs) je více než 100, což je nejvíce ze všech antibiotik používaných u chlamydiových infekcí [1,4]. Při léčbě nekomplikované chlamydiové infekce u dospělých se podává azitromycin jednorázově 1 000 mg p.o. nebo doxycyklin 100 mg 2krát denně po dobu 7–10 dnů [13]. Alternativou jsou jiné makrolidy – erytromycin, spiramycin, roxitromycin a klaritromycin s rozdílnými dávkovacími režimy dle typu použitého makrolidu nebo systémové chinolony 2. a 3. generace. Podávání erytromycinu je však často spojeno s gastrointestinálním diskomfortem a pro systémové chinolony existuje řada důkazů o některých nežádoucích účincích a kontraindikacích [5,10,14].

I správně zvolená antibiotická léčba může vést pouze k redukcí počtu přítomných chlamydií a jejich perzistenci. Proto se používá celá řada léčebných režimů s opakovaným intermitentním podáním antibiotika, nejčastěji azitromycinu nebo chinolonů v průběhu řady týdnů i měsíců. V literatuře není dosud dostatek přesvědčivých důkazů o klinické úspěšnosti této dlouhodobé léčby a v mnoha případech se mohou tzv. léčit špatně interpretované titry protilátek bez klinické souvislosti.

Značná pozornost je věnována problematice eradikace chlamydií u těhotných žen. Základním lékem volby je stále erytromycin 500 mg 4krát denně po dobu 7 dnů, ale od poloviny 90. let jsou publikovány výsledky klinických studií o bezpečném podávání azitromycinu. Především jednorázová aplikace 1 g p.o. se velmi dobře osvědčila nebo 500 mg 1krát denně po dobu 3 dnů. Používat se může až od 2. trimestru gravidity [14, 15,16,17].

Tetracykliny a chinolony jsou kontraindikovány po celou dobu těhotenství.

Varovně jsou první zprávy o multirezistenci kmenů *Ch. trachomatis* na tetracyklin,

azitromycin a ofloxacin, které byly izolovány u 3 osob s evidentním selháním léčby urogenitálních infekcí. U těchto antibiotik byla stanovena MIK 4 mg/l a relapsy infekcí identickými multirezistentními serotypy byly ověřeny genotypizací [18]. Další informace je o záchytu 4 kmenů *Ch. trachomatis* s rezistencí na erytromycin, azitromycin a josamycin (MIK 5 mg/l) na základě mutací 23SrRNA genů [19]. Vzhledem k časté masivní aplikaci makrolidů i v oblasti jiných bakteriálních infekcí a rostoucí rezistenci některých původců infekcí dýchacích cest na tato antibiotika bude výhledově nutné přehodnotit u osob s urogenitální infekcí a evidentním selháním léčby pohled na preskripci makrolidů u chlamydiových infekcí a na specializovaných pracovištích sledovat citlivost na používaná protichlamydiová antibiotika. Pro adekvátní antibiotickou léčbu urogenitálních chlamydiových infekcí je rozhodující urychlené zavedení vysoce specifických a citlivých metod (PCR) pro včasnou detekci akutní infekce a screening pro vyhledávání rizikových osob s možnou asymptomatickou formou onemocnění. Nutná je léčba partnera, případně všech identifikovatelných kontaktů.

Podpurná léčba

Vzhledem k výše uvedeným problémům imunopatologie chlamydióz a přibývajícím rezistencím na antibiotika se jeví jako zajímavá možnost podpurné léčby těchto infekcí přípravky pro systémovou enzymoterapii (SET – Wobenzym®, Phlogenzym®) [20,21] podávanými v úvodní fázi léčby současně s antibiotiky, později i samotné.

Základní účinné složky těchto přípravků tvoří proteolytické enzymy (proteinázy) živočišného (trypsin, chymotrypsin) a rostlinného (bromelain, papain) původu. K jejich registrovaným indikacím patří zánětlivá onemocnění nejrůznějšího původu. Kromě účinku protizánětlivého, protiedematózního a imunomodulačního je u přípravků SET známý i „efekt vehikula“, který působí zlepšení tkáňové penetrace a sérových koncentrací současně podávaných látek. Tento efekt dokumentují práce prokazující zvýšené sérové i tkáňové koncentrace antibiotik při současném podávání s proteinázami [22, 23]. Účinnost SET byla prokázána i v léčbě gynekologických zánětů [24] a je v této indikaci užívána řadou pracovišť v ČR.

Možností využití SET v komplexní léčbě chlamydióz se zabývala klinická studie z konce 90. let [25]. Zahrnovala celkem 227 mužů a žen s chlamydiózou verifikovanou PCR s projevy urogenitálního zánětu a/nebo neplodností. V jedné podskupině byli pacienti léčeni samotnými antibiotiky

(ofloxacin a doxycyklin po 10 dnů). Ve zbývajících 2 podskupinách dostávali pacienti stejná antibiotika po stejnou dobu, ale v poloviční dávce v kombinaci s enzymoterapií (intramuskulární aplikace chymotrypsinu po 20 dní nebo s perorální podáváním Wobenzymu 15 drg/den po 20 dní). U pacientů léčených pouze antibiotiky bylo dosaženo úplného uzdravení v 61,4 %. V podskupinách léčených kombinací antibiotik s enzymoterapií bylo dosaženo eradikace chlamydií (ověřeno PCR) ve více než 90 % a žádný z vyléčených pacientů neměl recidivu v následujících 3 měsících po ukončení léčby. Léčba chymotrypsinem však byla spojena s řadou komplikací (bolesti v místě injekce, alergické reakce).

Vzhledem ke známému imunopatologickému působení chronických chlamydiových infekcí byl ve studii vyšetřován také interferonový systém pacientů (hladiny INF α , β , γ , v séru, spontánní produkce interferonů leukocyty a produkce INF stimulovaná specifickými induktory pro jednotlivé interferony). Předpokládá se totiž, že blokáda syntézy interferonů se podílí na prolongovaném průběhu chlamydiových infekcí. Před zahájením léčby byla u všech pacientů nalezena signifikantně snížená indukovaná produkce všech tříd interferonů. Po léčbě samotnými antibiotiky, i když došlo k úplnému vyléčení, nebyla zaznamenána úprava sledovaných imunologických parametrů. U pacientů léčených kombinací antibiotik a enzymoterapie se zřetelně zvýšila nebo znovu obnovila schopnost leukocytů produkovat interferony po vystavení všem induktorům a upravily se i sérové hladiny interferonů a jejich spontánní produkce.

Imunomodulační potence SET dokazuje řada dalších prací [26,27,28]. Vzhledem k fibroproduktivním zánětlivým změnám, které jsou zdrojem řady komplikací chlamydiových infekcí, zasluhují pozornost práce, které prokazují efekt SET snižující patologicky zvýšené hladiny TGF β (transforming growth factor), které jsou považovány za významný etiologický faktor fibrózních procesů [29,30,31].

Závěr

Rostoucí výskyt chlamydiových infekcí představuje závažný celospolečenský problém, který si vyžaduje další výzkum, ale i zavedení standardních postupů v terénní praxi. Pro zlepšení detekce a terapie chlamydiových infekcí, které by měly omezit jejich šíření a zejména zvyšující se výskyt následků chronicky a němě probíhajících infekcí je žádoucí:

- rozšíření edukace zdravotníků i laiků na téma významu včasného záchytu, projevů

a nebezpečnosti urogenitálních chlamydiových infekcí.

- zvýšení dostupnosti diagnostických metod s vysokou senzitivitou i specificitou.
- zavedení jednotného systému screeningu pro vyhledávání nosičů infekce v rizikových skupinách populace.
- ověřování nových možností antibiotické léčby, revize intermitentních dlouhodobých antibiotických režimů na základě výsledků kontrolovaných klinických studií a monitorování citlivosti chlamydií na antibiotika na specializovaných pracovištích.
- hledání a ověřování nových možností podpurné léčby, která by mohla potencovat efekt antibiotické léčby, stimulovat obranou odezvu hostitelského organismu na chlamydiovou infekci a omezovat komplikace působené chronickým zánětem.

Literatura

1. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. Chlamydiové infekce. Praha: Triton 2001.
2. Peipert JF. Genital Chlamydial Infections. NEJM 2003; 349: 2424-2430.
3. Moulder JW. Interaction of chlamydiae and host cell in vitro. Microb Rev 1991; 55: 143-190.
4. Věžník Z, Pospíšil L. Chlamydiové infekce. Brno: IDVPZ 1997.
5. Bartoníčková K. Co by měl urolog vědět o chlamydiových infekcích – přehled současného stavu. Urologie pro praxi 2003; (3): 94-98.
6. Schachter J, Alexander ER. Chlamydial infections. Bacterial infections of humans. Third edition. New York: Plenum Publishing Corporation 1998: 197-222.
7. Paavonen J, Lehtinen M. Chlamydial pelvic inflammatory disease. Human reproduction Update 1996; 2(6): 519-522.
8. Binder T. Chlamydie ve vztahu k těhotenství. Medicina v praxi 2000; 11:21-22.
9. Walla J. Chlamydiová infekce a předčasný porod. Medicina v praxi 2000; 11: 23-24.
10. Mašata J, Řezáčová J, Jedličková A, Drbohlav P. Současné možnosti léčby chlamydiové urogenitální infekce. Prakt Gyn 1999; 4: 8-11.
11. Mašata J, Řezáčová J, Drbohlav P. Urogenitální chlamydiové infekce. Prakt Gyn 2001; 3: 27-31
12. Gebouský P, Kapla J, Kosina P. Doporučené postupy pro praktické lékaře 2002. <http://www.cls.cz/dp/2002/t230rff>.
13. Thorpe EM, Stamm WE, Hook EV et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practises. Genitourin Med 1996; 72: 93-97.
14. Handsfeld HH. Highlights from the 2002 STD Conference. Conference report - San Diego USA: 2002 March.
15. Bush MR, Rosa C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84: 61-63.
16. Rosenn MF, Macones GA, Silverman NS. Randomized trial of erythromycin and azithromycin for treatment of chlamydial infection in pregnancy. Inf Dis Obst Gynecol 1995; 3: 241-244.
17. Miller JM. Efficacy and tolerance of single-dose azithromycin for treatment of chlamydial cervicitis during pregnancy. Inf Dis Obst Gynecol 1995: 189-192.

18. Somani J, Bhullar VB, Workovski KA, Farahy CE. Multiple drug-resistant chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. *JID* 2000; 4: 1421–1427.
19. Misyurina OY, Chipitsyna EV, Finashutina YP, Lazarev VN et al. Mutations in a 23S rRNA gene of chlamydia trachomatis associated with resistance to macrolides. *Antimicrob Agent Chemother* 2004; 48(4): 1347–1349.
20. Anonymus. Systémová enzymoterapie. *Farmakoterapeutické informace* 2000; 9: 1–4.
21. Jezdinský J. Systémová enzymoterapie. In: Lincoová D, Farghali H et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén 2002: 532–536.
22. Tinozzi S, Venegoni A. Effect of bromelain on serum and tissue levels of amoxicillin. *Drug Exp Clin Res* 1978; 1: 39–44.
23. Luerti M, Vignali ML. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. *Drug Exp Clin Res* 1978; 4 (1): 45–48.
24. Dittmar FW, Weissenbacher ER. Therapy of adnexitis – enhancement of the basic antibiotic therapy with hydrolytic enzymes. *International Journal of Experimental and Clinical Chemotherapy* 1992; 5 (2): 73–81.
25. Sukhikh GT, Loginova NS, Faizullin LZ et al. The use of Wobenzym to facilitate interferon synthesis in the treatment of chronic urogenital chlamydiosis. *International Journal of Immunotherapy* 1997; XIII (3/4): 131–3.
26. Zavadová E, Desser L, Mohr T. Stimulation of reactive oxygen species production and cytotoxicity in human neutrophils in vitro and after oral administration of a polyenzyme preparation. *Cancer Biotherapy* 1995; 10 (2): 147–52.
27. Hale LP, Greer PK, Sempowski GD. Bromelain treatment alters leukocyte expression of cell surface molecules involved in cellular adhesion and activation. *Clinical Immunology* 2002; 104 (2): 183–190.
28. Manhart N, Akomeah R, Bergmeister H et al. Administration of proteolytic enzymes bromelain and trypsin diminish the number of CD4+ cells and the interferon-response in Peyer's patches and spleen in endotoxemic balb/c mice. *Cell Immunol* 2002; 215: 113–9.
29. Heidland A, Sebekova K, Paczek L et al. Renal fibrosis: Role of impaired proteolysis and potential therapeutic strategies. *Kidney Int* 1997; 52 (62): 32–5.
30. Desser L, Holomanova D, Zavadova E et al. Oral therapy with proteolytic enzymes decreases excessive TGF-β levels in human blood. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47 (Suppl.): 10–15.
31. Lauer D, Müller R, Cott Ch et al. Modulation of growth factor binding properties of 2-macroglobulin by enzyme therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47(Suppl): 4–9.

RNDr. Věra Toršová, CSc.

Zdravotní ústav Ostrava – antibiotické
středisko, Ostrava