

Infekce ženského pohlavního systému - crux aegrotum et medicorum

MUDR KAREL NOUZA, DRSC, MUDR MARTIN NOUZA, CSC, MUDR JINDŘICH MADAR, CSC
CENTRUM KLINICKÉ IMUNOLOGIE, PRAHA 1, ÚSTAV PRO PÉČI O MATKU A DÍTĚ, PRAHA 4

Soubor zánětlivých a infekčních akutních, recidivujících a chronických onemocnění ženského pohlavního systému (ŽPS) je rozsáhlý. Nejčastější jsou záněty pochvy (vaginózy a vaginitidy), postihující minimálně jednou v životě každou ženu, časté jsou i cervicitidy, uteritidy, adnexitidy a záněty v malé pánvi. Z širšího hlediska sem lze připojit i mastitidy a mastopatie a vážné následky ŽPS – imunologicky podmíněnou ženskou neplodnost a imunologicky podmíněné preeklampsie a opakované autoimunitní a aloimunitní potrácení.

Fyziologickou situaci ve vagíně zajišťuje správné složení vaginální flóry a pH pod 4.5. Stav se mění v souvislosti se změnami hormonových hladin, se stresem a sexuální aktivitou. Vaginitida se projevuje dyskomfortem – podrážděním, svěděním až pálením a výtokem. Ten se od fyziologické čirého nebo mléčného sekretu liší množstvím, zabarvením a zápachem. Dochází k narušení vztahu mezi fyziologickou mikrobiální flórou s převahou laktobacilů ve prospěch aerobních a anaerobních bakterií, kvasinek, chlamydií, trichomonád či virů. Zánět často postihuje i vaginální část děložního čípku, výjimečně přestoupí i do dělohy. Zánět dělohy vzniká obvykle samostatně vlivem děložního tělíska, po potratech a interrupcích. Další cestou – vejcovodem – může přestoupit infekční zánět i na adnexa, řidčeji na ovarium a do malé pánve.

Bakteriální vaginóza probíhá v polovině případů asymptomaticky. Výtok bývá mléčný, šedě-bílý nebo nažloutlý, má rybí zápach, pH je vyšší než 4,5. Často se vyskytuje u těhotných žen a je pokládána za jednu z příčin potratů. Vyvolávajícím podnětem může být i chemická iritace nebo cizí těleso a další faktory. Roli hrají věk, sexuální aktivita, porušení hormonové rovnováhy, nižší hygiena a snad i poruchy imunity. Přítomen bývá i slizniční a kožní erytém. Výraznější subjektivní potíže a klinický obraz má vaginitida a vulvovaginitida. Mikrobiologické vyšetření prokáže i A streptokoky, E. coli, občas i Shigelly sonnei. Výtok zde může být i purulentní. Běžné jsou infekce kvasinkami i dalšími patogeny, často se vyskytují i virové infekce HSV-1 i 2.

Vaginální kandidiáza vzniká při porušení homeostatické kontroly nad fyziologicky minoritně přítomnými kvasinkami. Postihuje hlavně ženy v reprodukčním věku, často začíná v premenstruačním období či v těhotenství nebo provází delší a opakovanou léčbu antibiotiky, hormony (kontracepce s nadbytkem estrogenů, tyreopatie) či glukokortikoidy a imunosupresivy a diabetes mellitus. Výtok je bělavý, hustý, sýrovitý, sliznice jsou zarudlé a svědí.

Vaginitidy jsou častěji než se (s výjimkou infekce HIV) předpokládá, vyvolány virovou infekcí, a přenášejí se většinou pohlavním stykem. Nejčastějším patogenem je HSV-2, jehož hlavním projevem jsou bolestivé erupce a léze především na vulvě a vstupu do vagíny. Významná je i infekce některými typy papilomavirusů (HPV). Tyto viry vyvolávají bolestivé papilomy v genitální oblasti a jsou spjaty s prekancerózami (i karcinomy) čípku.

Infekce genitálním herpes simplex virem představuje významný zdravotní problém s celosvětově narůstající prevalencí. Odhaduje se, že infikováno je více než 30 milionů Američanů a roční incidence kolísá mezi 200-500 tisíci případů. Problém je významný i u nás. HSV-2 se šíří přímým mukokutánním kontaktem, genitální herpes je nejčastější pohlavně přenosnou chorobou. Inkubační doba se pohybuje mezi 3 – 14 dny po expozici. Primoinfekce HSV-2 může probíhat pod obrazem akutního onemocnění se zduřením postižené části těla, lymfadenopatií, horečkami, bolestmi hlavy, myalgiemi a celkovou

slabostí. Ve většině případů probíhá infekce asymptomaticky a přenos s další nákazou probíhá i když nemá nositel žádné příznaky aktivní infekce. Sekundární infekce probíhá obvykle mírněji, klinicky manifestní rekurence se objevují obvykle 3-4 krát do roka, i když mnozí nemocní přicházejí s každoměsíční manifestací. Jde o chronickou, perzistující infekci s dynamickou interakcí mezi virem a jeho nositelem.

Chlamydióza je v USA nejčastější pohlavní nemoc, stále častější je i u nás. Má rozmanité projevy, často ovšem probíhá asymptomaticky a není dlouho diagnostikována. Sliznice je zarudlá, výtok může být i hojný, projevuje se sklon ke krvácení (např. při sexu), nákaza často postihne i močový systém (pálení při močení, hnis v moči). Vyšetření výpotku ani určení sérových protilátek není zcela spolehlivé, nejpřesnější je vyšetření metodou PCR ze stěrů sliznice. Nebezpečné jsou následky nákazy – bolestivý zánět adnex a v malé pánvi, vedoucí k adhezím, a následná neplodnost, mimoděložní těhotenství nebo opakované potrácení.

Trichomoniáza, řazená mezi pohlavní choroby, je častá u promiskuitních žen či jejich partnerů, lokální příznaky jsou výrazné, časté jsou bolesti v podbřišku a při pohlavním styku. Výtok je zelenožlutý, hojný a zpěněný. I tento zánět bývá provázen častějšími ztrátami plodu nebo zpomalením jeho vývoje.

Infekce helminty (zvl. *Enterobius vermicularis*) se vyskytují většinou u dětí. Přibývá ale i klasických pohlavních chorob, gonorrhoe a syfilidy, jež mají nejzávažnější místní, oblastní i celkové následky.

LÉČBA VAGINITID

Většina autorů doporučuje nasadit hned po objevení prvních příznaků vaginálních obtíží preventivní opatření spočívající zvýšení hygieny a šetrných sedacích koupelích. Některé práce prokázaly i účinnost probiotické léčby - perorálně užívaných laktobacilů nebo brusinkové šťávy. Návštěva odborného lékaře je ovšem ve většině případů nezbytná.

Neinfekční vaginitidy jsou většinou léčeny hormonovou léčbou (krémy i tablety s estrogény), která zlepší lubrikaci a omezí dráždění). U atrofické kolpity starších žen se doporučují estrogény.

Infekční vaginitidy jsou obvykle nejdříve lokálně léčeny mikrobicidními půsovkami. Teprve při opakování zánětu je provedeno mikrobiologické vyšetření a v případě průkazu bakterií jsou nasazeny místně metronidazol (případně s antimykotiky) nebo tinidazol, klindamycin, většinou však je celkově podáván metronidazol a širokospektrá antibiotika (cefalosporiny, erytromycin, doxycyklin, azitromycin).

V případě průkazu houbové infekce (vyvolané většinou kandidami *Candida albicans*, ale i *C. krusei*, *C. tropicalis* a d.) se zahajuje lokálními antimykotiky - imidazoly a triazoly - (clotrimazol, miconazol, tinidazol, terconazol). Dobré výsledky dosahuje i léčba čípky s kyselinou boritou. V rezistentních případech se nasazují i celkově triazoly (fluconazol). Úleva je však často jen dočasná, k recidivám dochází pro neodbornou a nedostatečně vytrvalou léčbu, hlavně však je často opomenuto vyšetření a současná léčba sexuálního partnera. Nověji se proto prověřují i imunomodulační postupy, např. protilátky vůči kandidovým adhezínům nebo vakcíny.

Na anaeroby (např. *Gardnerella vaginalis*) a protozoa působí místně i celkově dobře kanamycin a metronidazol. Chlamydiové infekce odpovídají na léčbu doxycyklinem (100mg per os 7 – 14 dnů-s výjimkou těhotných), azitromycinem (jednorázově 1g per os), erytromycinem (500mg 4x denně per os 7 dnů) a metronidazolem. Lze použít i ofloxacin 200mg per os 2xdenně 7 dnů (s výjimkou těhotných) či levofloxacin (500mg per os 7 dnů).

Trichomonádové infekce jsou léčeny perorálními antibiotiky či metronidazolem, u

těhotných žen je vhodnější clotrimazol. Léčení musejí být bezpodmínečně i sexuální partneři. Totéž platí i pro nákazu gonokoky a *Treponema pallidum*.

DÁVKOVÁNÍ LÉKŮ U NEKOMPLIKOVANÉ CYSTITIDY MLADÝCH ŽEN.

		Přibližné náklady na léčbu (Kč)
Jednorázová léčba:	kotrimoxazo 1920 mg	7-10
	trimetoprim 400 mg	10
	norfloxacin 400 mg	11
	ofloxacin 200 mg	15
	ciprofloxacin 250 mg	7,50
	pefloxacin 400 mg	15
Třídenní léčba:	kotrimoxazol 960 mg 2x denně	21-30
	trimetoprim 200 mg 2x denně	30
	norfloxacin 400 mg 2x denně	66
	ofloxacin 200 mg 2x denně	90
	ciprofloxacin 250 mg 2x denně	45
	pefloxacin 400 mg 2x denně	90

Adnexitidy zahrnující záněty vejcovodu, jeho ampuly, vaječníku a přilehlých oblastí (pelveoperitonitida), patří k častým závažným a obávaným onemocněním. Postihují ženy především v reprodukčním věku a počty postižených se v posledních desetiletích trvale zvyšují. Diagnózu usnadňují místní spontánní i pohmatová bolestivost a zánětlivý „tumor“ v podbřišku, dysmenorhoea, dyspareunie, dysurie, bolesti při sexu. Většinou bývá přítomen fluor, leukocytóza, subfebrilie, vyšší CRP a zvýšená sedimentace; diferenciatně diagnosticky se uplatňují sonografie, laparoskopie a podrobné mikrobiologické vyšetření výtěrů pochvy a děložního hrdla.

Mezi vyvolávající mikroorganismy patří streptokoky, stafylokoky, enterokoky, gonokoky, anaeroby, chlamydie, mykoplazmata, trichomonády, *M. tuberculosis*. V akutním stádiu se osvědčují cílená antibiotika a chemoterapeutika. Základním antibiotikem bakteriální infekce je doxycyklin (200mg/d), amoxycilin klavulanát, ampicilin, u chlamydiózy tetracyklin nebo makrolidová ATB, anaerobní infekce odpovídá na metronidazol. V řadě případů však není léčba akutní ataky plně úspěšná a chorobný proces se opakuje či postupně přechází do chronické formy s nežádoucími následky: dochází k zjizvení a srůstům s následným tubálním blokem.

U chronických adnexitid jsou časté bolesti břicha, fluor a poruchy cyklu; nezřídka - zvláště při oboustranném postižení adnex - je žena sterilní. Léčba není obvykle plně uspokojivá, většinou nestačí analgetika ani antiflogistika. Při akutních exacerbacích jsou nezastupitelná cílená antibiotika; průkaz vyvolávajících mikroorganismů však bývá obtížný. Nepřekvapuje proto, že jsou, zvláště při recidivujících a chronických adnexitidách, hledány nové účinné způsoby léčby.

Při zánětu v malé pánvi, který vyvolávají hlavně chlamydie a gonokoky, se doporučují hlavně doxycyklin, roxitromycin, moderní cefalosporiny (ceftriaxon, cefoxitin), při podezření na anaerobní infekci a u rezistentních případů se přidává metronidazol nebo c klindamycin. Jinou alternativou (nevhodnou pro ženy mladší 18 let a těhotné) je kúra ofloxacinem s klindamycinem nebo metronidazolem. U závažných forem je preferována intravenózní léčba cefoxitinem, klindamycinem, ciprofloxacinem nebo ofloxacinem. I zde je léčba sexuálních partnerů nezbytná.

PÉČE O NEMOCNÉ S RECIDIVAMI ADNEXITID IMC

Postkoitální profylaxe	kotrimoxazol 480 – 960 mg p.o. nitrofurantoin 50 – 100 mg p.o.
Kontinuální profylaxe	kotrimoxazol 480 mg

trimetoprim 100 mg
nitrofurantoin 50 – 100 mg

LÉČBA

Infekční záněty genitálního traktu se často nedaří úplně vyléčit ani intenzivní antibiotickou léčbou a chemoterapií. Již více než 20 let je proto věnována zvláště při recidivujících vulvovaginitidách a jejich přechodu do chronické fáze pozornost úlohám celkové i místní imunity. Předpokládá se zvláště porucha slizničního imunitního systému (MALT), propojujícího zvláště sliznice močopohlavního traktu, dýchacích cest a zažívacího traktu.

U žen s recidivujícími kandidovými vulvovaginitidami byla např. opakovaně prokázána a literárně doložena porucha buněčné imunity, a také snížená tvorba sekrečních IgA a jejich uvolňování na povrch sliznice. To usnadňuje interakci fimbrií *E. coli* i dalších patogenů s epiteliálními buňkami sliznice. Vzhledem k tomu, že se většina klinicky manifestních epizod projevuje v pozdní luteální fázi, předpokládá se významný hormonální vliv na úroveň obranyschopnosti. Např. studie, zkoumající úroveň buněčné imunity u nemocných s recidivujícími kandidovými vulvovaginitidami prokázaly, že poruchy funkce T lymfocytů mohou být navozeny hormonální rovnováhou v průběhu folikulární fáze cyklu. Tyto změny korelují s rizikem exacerbace klinických projevů onemocnění. Úroveň funkce T lymfocytů byla v řadě studií sledována úrovní produkce interferonu gama po stimulaci kandidami i PPD, kožními testy s různými antigeny. Zkoumána byla i schopnost proliferace krevních lymfocytů po stimulaci kandidami. Většina testů svědčila pro deficit buněčné imunity postižených žen ve srovnání se zdravými ženami. Pokles ukazatelů buněčné imunity byl u nemocných významnější ve folikulární fázi než ve fázi luteální.

Ve spolupráci s několika gynekology jsme sami získali pozitivní zkušenosti s léčbou úporných kvasinkových vulvovaginitid. Defekt v buněčné i humorální imunitě vede k pokusům o jejich příznivé ovlivnění bakteriálními imunomodulátory – především antigenními frakcemi bakterií, vyvolávajícími imunitní odpověď se zvýšením aktivity NK buněk, makrofágů a B lymfocytů a zvýšením produkce cytokinů a sekrečních IgA. K dispozici je např. perorální Uro-Vaxom.

Významné imunomodulační působení vykazují přípravky systémové enzymoterapie (Phlogenzym, Wobenzym). V kontrolovaných studiích prokázaly schopnost omezovat nežádoucí záněty a otoky, upravovat srážlivost krve a její reologické vlastnosti a normalizovat imunitu. Cennou vlastností proteolytických enzymů v gynekologické léčbě je usnadnění resorpce antibiotik z krve, zvyšování jejich koncentrace v krvi a vyšší průnik do tkání a orgánů pohlavního systému, především oblastí postižených infekcí a zánětem. Kombinace antibiotik a dalších protimikrobních léků spolu s Wobenzymem nebo Phlogenzymem projevovaly podle klinických studií významně lepší léčebné výsledky než protimikrobní léky s placebem nebo samotná antibiotika v léčbě vaginitid, adnexitid i dalších gynekologických infekcí.

ZAŘAZENÍ PREPARÁTŮ SET DO GYNEKOLOGICKÉ LÉČBY - ZVLÁŠTĚ CHRONICKÝCH A NA LÉČBU REZISTENTNÍCH ZÁNĚTŮ – OPRAVŇUJE ŘADA KLINICKÝCH STUDIÍ.

Luerti a Vignali 1978 např. prokázali, že bromelain zvyšuje výrazně přestup antibiotik do uteru, oviduktu a ovaria. Současné podávání Wobenzymu zvýšilo krevní koncentrace řady antibiotik a chemoterapeutik. Za 6 hodin po podání stouply koncentrace Doxycyclinu o 40%, Tetracyclinu o 25%, Amoxycilinu o 25%, Trimethoprinu o 21%, Minocyclinu o 17%, Cefradinu 11%, Cefradroxil o 8%. (Barsom 1983). Léčba antibiotiky a proteinázami se u adnexitidy ukázala signifikantně účinnější než léčba samotnými antibiotiky (Dittmar 1990 a Weissenbacher 1992) stejně jako u chlamydiových, mykoplazmových a ureaplazmových urogenitálních infekcí (vyléčeno bylo 92,3% proti v 61,4 nemocných (Suchich G.T, 1997). Chlamydie (určované PCR), byly z organismu zcela odstraněny jen

v 90% proti pouze 30%. Shodně vyzněly i studie provedené u infekcí močového systému a dalších systémů. Vedle synergie enzymů s antibiotiky se zřejmě významně uplatňuje i imunonormalizační působení. V „enzymových“ skupinách dochází k vzestupu počtu T lymfocytů a regulačního indexu CD4/CD8, snížení koncentrací CIK a normalizaci baktericidní nitrobuněčné aktivity neutrofilních leukocytů, úpravě cytokinového spektra a omezení exprese adhezních molekul.

Centrum klinické imunologie
Havelská 14
110 00 Praha 1 – Staré Město
tel: 222 094 200
e-mail: nouza@imunologie.cz