

Sexuálně přenosné infekce – moderní přístup k diagnostice – část I.

MUDr. Hana Zákoucká

Oddělení sexuálně přenosných infekcí, Státní zdravotní ústav Praha

Sexuálně přenosné infekce (STI = sexually transmitted infections) jsou ve světě, v Evropě i v České republice velmi časté. Podle odhadů WHO se denně ve světě nakazí 1 milion nových pacientů některou z STI. Přírodním hostitelem těchto infekcí v přírodě je pouze člověk. Diferenciální diagnostika vyžaduje vždy laboratorní určení původce. Rozhodující pro volbu diagnostického přístupu je znalost přirozeného vývoje klinického onemocnění a vlivu antibiotik a antiretrovirotek, i necíleně podaných.

Klíčová slova: syfilis, kapavka, chlamydie, PCR, protilátky.

Sexually transmitted infections: a modern approach to diagnosis

Sexually transmitted infections (STIs) are very common worldwide, in Europe as well as the Czech Republic. According to WHO estimates, one million of new patients worldwide daily contract one of the STIs. A natural host of these infections is the man only. Differential diagnosis always requires laboratory testing to identify the causative agent. In order to choose a diagnostic approach, it is essential to have knowledge of the natural history of the clinical disease and of the effect of antibiotics and antiretroviral drugs, including those administered in an untargeted manner.

Key words: syphilis, gonorrhoea, chlamydia, PCR, antibodies.

Sexuálně přenosné infekce (STI = sexually transmitted infections) jsou ve světě, v Evropě i v České republice velmi časté. Podle odhadů WHO se denně ve světě nakazí 1 milion nových pacientů některou z STI. Přírodním hostitelem těchto infekcí v přírodě je pouze člověk. Za určitých okolností, preventivních a léčebných, by bylo možné je zcela eradikovat. Zásadní překážkou na cestě k tomuto cíli je častý asymptomatický průběh (proto je lépe používat termín STI namísto STD = sexually transmitted diseases).

Jedná se o nesourodou skupinu bakteriálních, virových i parazitárních infekcí (tab. 1). Diferenciální diagnostika vyžaduje vždy laboratorní určení původce. Rozhodující pro volbu diagnostického přístupu je znalost přirozeného vývoje klinického onemocnění a vlivu antibiotik a antiretrovirotek, i necíleně podaných.

V ČR se, s výjimkou počtu hlášených případů kapavky, od začátku 90. let 20. století výskyt STI

zvyšuje (graf 1) ve vazbě na změnu sexuálního chování (vč. sexuální turistiky). V souvislosti s epidemiologickou situací v Evropě se i u nás objevují infekce původně endemické v tropech a subtropích (lymphogranuloma venereum, LGV). Často se také STI vyskytují v kombinacích. Typická je zejména koinfekce kapavky a *Chlamydia trachomatis*, nebo syfilis a HIV.

Výskyt infekcí *Chlamydia trachomatis* D-K v ČR je srovnatelný s ostatními evropskými státy, od roku 2010 dochází k postupnému zlepšení surveillance a zpřesnění počtu hlášených infekcí (graf 2).

Virovým infekcím (HIV, HPV, herpes genitalis) se obvykle věnují specializované články, v následujícím textu se soustředíme na diagnostiku významných i méně obvyklých bakteriálních původců.

Obecné zásady diagnostiky

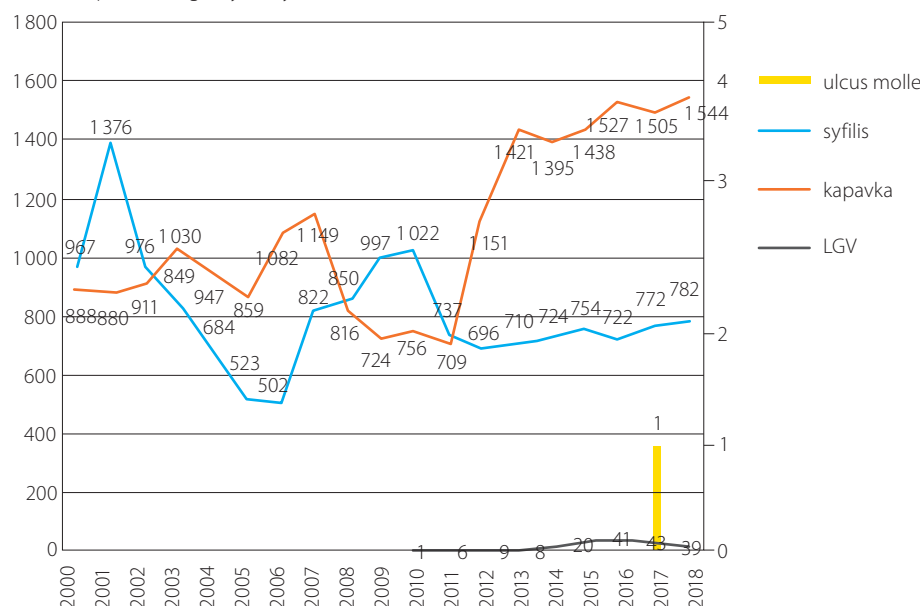
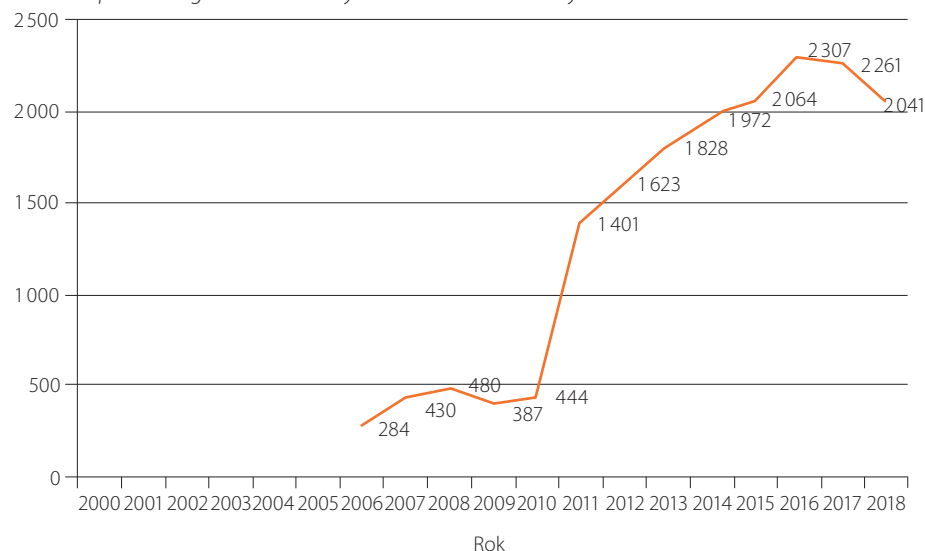
Pro správný diagnostický postup je nezbytně nutné detailní klinické vyšetření založené na

důsledném odběru anamnézy zahrnující zejména rizikové chování, sexuální praktiky (místo odběru a druh biologického materiálu), odstup od rizika v čase a případné užívání antibiotik.

Pro molekulárně genetické metody je třeba dodržovat návod výrobce (možná inhibice reakce polymerázové řetězové reakce – PCR)

Tab. 1. Typy STI

Typy původců	Onemocnění
Bakteriální	syfilis, kapavka, lymphogranuloma venereum, ulcus molle, donovanóza, chlamydiové urogenitální infekce, mycoplasmové urogenitální infekce, bakteriální vaginóza, ostatní bakteriální infekce postihující genitál
Virové	HIV, HPV, HSV, VHB, VHC, VHA (u MSM)
Mykotické	kandidóza
Parazitární	trichomoníáza, svrab, pedikulóza

Graf 1. Epidemiologie vybraných STI v ČR**Graf 2.** Epidemiologie infekcí *Chlamydia trachomatis* sérovary D-K

a omezení týkající se validity vyšetření pro vzorky z různých odběrových míst. Vyšetření nestandardních materiálů je možné a je vhodné ho konzultovat s laboratorním specialistou.

Využití přímé nebo nepřímé detekce je u některých STI striktně limitováno, v některých případech lze však oba přístupy úspěšně kombinovat (tab. 2). O volbě přístupu rozhoduje aktuální klinický nález a předpokládaný vývoj infekce.

- **Přímá diagnostika** – průkaz etiologického agens (kultivace, mikroskopie) nebo jeho součástí (antigenních determinant – ELISA, imunofluorescence, imunochromatografie, nukleových kyselin – hybridizace, PCR apod.).
- **Nepřímá diagnostika** – průkaz protilátek jako reakce na proběhlou infekci. Zvláště u některých onemocnění má rozhodující význam (syfilis, HIV). V jiných případech ji nelze použít v

bec (kapavka), nebo má jen orientační význam (*Chlamydia trachomatis*). Při detekci protilátek je zejména nutné **respektovat inkubační dobu**.

Kapavka (Gonorrhoea)

Akutní nebo chronický zánět postihující primárně sliznici urogenitálního traktu s možností ascendentního šíření, hematogenní diseminace a celkových komplikací. Původcem je bakterie *Neisseria gonorrhoeae* (NG). Perkontinuitatem se může šířit do vyšších etází urogenitálního systému a způsobit epididymitidu, orchitidu, metritidu, salpingitidu, pelveoperitonitidu (PID). **Podle místa vstupu** infekce může dále způsobit zánět anu, rekta, orofaryngu a oční spojivky atd. Při porodu se od nemocné matky infikuje novorozenec – vzniká konjunktivitida (ophthalmia neonatorum), která, pokud by nebyla léčena, může způsobit až slepotu.

Tab. 2. Převažující diagnostický přístup

Přímé vyšetření – detekce agens nebo jeho součástí	Nepřímé vyšetření – detekce protilátek
kapavka chlamydiové infekce sérovary D-K lymphogranuloma venereum ulcus molle donovanosa mycoplasmové infekce kandidózy bakteriální vaginóza trichomoniáza pedikulóza svrab VHB (HBSAG)	syfilis HIV 1+2 VHB VHA VHC

Komplikace kapavky

V důsledku hematogenního šíření se může objevit exantém (vezikulózní, pustulózní až hemoragický, častěji u žen), meningitida, endokarditida, iritida, tendovaginitida a artritida (většinou postihuje koleno hnisavým zánětem), keratoderma gonorrhoea (hyperkeratotické papulky se zánětlivým lemem na rukou a nohou), z lokálních komplikací je to především prostatitida.

Komplikovaná a zejména chronická onemocnění mají vliv na reprodukční zdraví (potraty, předčasné porody, mimoděložní těhotenství, sterilita).

Po akutní atace může spontánně (zejména u žen) nebo v důsledku podání subinhibiční dávky antibiotika přejít do chronické formy (po 2–6 týdnech). V posledním desetiletí vzrůstá ve světě i v Evropě procento rezistentních až multi-rezistentních kmenů NG, stejná situace je i v ČR.

Diagnostika

Náročnost NG na životní podmínky (nesnáší vysušení a nízké teploty) je důvodem požadavků na odběr a in vitro kultivaci. Provádíme jej vždy do transportní půdy s aktivním uhlím nebo do media pro gonokoky. Je třeba zachovat vlhkost a stabilní, netoxické prostředí a rychlý transport ke zpracování v laboratoři. **Přímá diagnostika je zásadní**, průkaz protilátek nelze použít.

- **mikroskopické vyšetření** v barvení dle Grama – výtěr z uretry, stěr z hnisavé afekce, punktát. Pozorujeme gramnegativní diplokoky umístěné extra- i intracelulárně (neutrofilní leukocyty). Mikroskopicky nelze odlišit *Neisseria gonorrhoeae* od *Neisseria meningitidis*, event. ostatních neisérií. Mikroskopie je proto diagnostická pouze pro mužskou

uretritidu. Barvení metylenovou modří není považované za standardní postup.

- **kultivační vyšetření** na selektivních kultivačních půdách v atmosféře s 5% CO₂ – je možné kultivovat stěry ze všech míst podezřelých z infekce, je však důležité zajistit rychlou přepravu vzorku do mikrobiologické laboratoře za optimálních podmínek (zachování teploty blízko 36–37 °C a vlhkosti) vždy v transportním mediu (Stuartovo nebo Amiesovo medium), maximálně do 24 hodin po odběru, nejlépe však do 6 hodin. Optimální je očkování na kultivační půdu přímo v ambulanci po odběru (málo dostupná praktika). **Kultivační vyšetření je vhodné v případě klinicky manifestního onemocnění a dobré dostupnosti laboratoře**, protože málo životaschopné gonokoky (chronické infekce, předchozí léčba antibiotiky vč. samoléčby apod.) a nedodržení životních nároků bakterií (teplota, vlhkost) výrazně snižuje citlivost vyšetření (z 80 % na méně než 50 %). Výhodou kultivačního vyšetření je možnost testovat citlivost na antibiotika (metodou E-test nebo MIC – minimální inhibiční koncentrace) a získání dostatečně bohaté kultury kmene gonokoka k molekulárně genetickému vyšetření (sekvenace genomu apod.).
- **detekce nukleových kyselin** (NAAT – nucleic acid amplification test, obvykle DNA) – vyšetření poskytuje výjimečný uživatelský komfort – snadný odběr biologického materiálu, vč. první porce moči, málo náročné uchování vzorku (při chladničkové teplotě s transportem do 48 hodin, nebo zmražené při -20 °C do 1 týdne), možnost průkazu i oligosymptomatické až asymptomatické infekce, změněné podáním antibiotik, možnost průkazu více agens z jednoho vzorku (obvykle duplexní test v kombinaci s průkazem *Chlamydia trachomatis*). Nejčastěji používaná metodika je PCR. Nevýhodou je nemožnost rutinního stanovení citlivosti na antibiotika, výskyt biologicky falešně pozitivních reakcí (u pacientů bez klinické nebo epidemiologické anamnézy je třeba pozitivní nález testu zvážit a případně opakovat vyšetření, vč. využití jiného diagnostického postupu).
- **imunochromatografické testy** (synonymum **rychlé testy**, POCT – point of care tests) – jsou založeny na imunologické detekci (EIA) specifického antigenu gonokoků ve formátu reakce na tenké nitrocelulózové membráně.

V ČR běžně dostupné nejsou a jsou zatíženy velmi nízkou citlivostí stanovení. Původně byly určeny pro využití v terénních podmínkách bez zdravotnické infrastruktury.

Léčebný postup

Kapavka je obvykle léčena ambulantně, hospitalizace se provádí u komplikovaných generalizovaných infekcí, při podezření na relaps a u dětí. Je možné podávat antibiotika perorálně nebo parenterálně, případně v kombinaci. V současné době se vzhledem k dynamicky se zvyšujícímu procentu rezistentních kmenů proti většině běžně užívaných antibiotik volí preparát podle řádně provedeného testování citlivosti izolovaného kmene (E-test nebo MIC) anebo empirická léčba podle doporučení ECDC, IUSTI, CDC a WHO. Základním požadavkem je podání dostatečně vysoké dávky antibiotika (s ohledem na hmotnost pacienta) po dostatečně dlouhou dobu podle zjištěného antibiogramu.

Preventivní opatření

- Kredeisace – vkápnutí 1–2 kapek lokálního dezinficiencia (např. Ophthalmo-Septonex) nebo lokálního antibiotika do každého spojivkového vaku všech novorozenců k prevenci gonokokové konjunktivitidy (ophthalmia neonatorum).
- Léčba a kontrola pacientů po skončené antibiotické léčbě.

Depistáž a dispenzarizace po léčbě

- Vyhledávání nemocných – u akutní kapavky se zjišťují kontakty do 4 týdnů před infekcí, u chronické kapavky do 2 měsíců. Osoby označené jako zdroj infekce nebo ohrožené infekcí se vyšetřují 3x přímou detekční metodou, která je pro individuálního pacienta nejvhodnější (kultivace nebo PCR). Je vhodné vyloučit i ostatní STI, zejména syfilis a HIV 1 + 2.
- Kontrola po léčbě – provádí se 3 kontrolní vyšetření (ihned, 24 až 48 hodin, po léčbě a dále 2x v dostupu 1 týdne). U netěhotných žen musí být 1 kontrola v době menstruace (provokační faktor). Základním metodickým přístupem je kultivace, lze ji nahradit PCR testem v odstupu 3 týdnů po léčbě. Za 3 měsíce po léčbě je ještě provedena kontrolní sérologie syfilis a HIV 1 + 2. V případě negativních výsledků se sledování pacienta ukončí.

Venerická syfilis (lues, česky příjice)

Je infekce způsobená bakterií z čeledi *Spirochaetaceae*, rodu *Treponema* – *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (TPP). TPP není běžně kultivovatelná in vitro, což výrazně ztěžuje přímou diagnostiku, zkoumání faktorů virulence a přípravu preventivní vakcíny. Rod *Treponema* zahrnuje ještě 4 další, pro člověka obligátně patogenní bakterie, které jsou velice úzce příbuzné s původcem (v literatuře je popisována shoda genomu 95–99 %, odlišení je možné pouze sekvenací) venerické syfilis. Způsobují onemocnění nejčastěji v dětské populaci endemických oblastí přenášené obvykle nepohlavní cestou – kontaktem a kontaminovanými předměty. Protilátky vzniklé v průběhu těchto onemocnění nelze od protilátek tvořených při venerické syfilis odlišit. Stejně tak nelze morfologicky odlišit původce jak v nativním, tak i přímém imunofluorescenčním mikroskopickém vyšetření. Ostatní zástupci rodu *treponema* jsou většinou nepatogenní nebo pouze oportunně patogenní. Zkrácená reaktivita proti společným antigenům může komplikovat sérologickou diagnostiku syfilis.

Bakterie je mimořádně citlivá k podmínkám vnějšího prostředí. Vzhledem k tomu je nejčastěji přenesena velmi intimním kontaktem – pohlavní styk, vertikální přenos z matky na plod, výjimečně nepohlavním kontaktem (líbání, bezprostřední sdílení kontaminovaných sexuálních hraček, kontaminace infekčním materiálem – profesionální infekce gynekologů, stomatologů nebo laboratorních pracovníků). Průměrně 30% infekčnost se v časném období (do dvou let po infekci) pohybuje od 10 do 60 % (uplatňuje se vliv prostředí, velikost infekční dávky, vlastnosti mikro- i makroorganismu). Je vázána na kontakt s materiálem obsahujícím živá virulentní *treponemata*. S trváním infekce a přechodem do pozdního latentního období nemoci postupně prakticky mizí.

Z brány vstupu infekce se šíří lymfogeně do spádových uzlin a hematogeně do celého organismu (již od prvních dnů po infekci).

Klinický obraz

Onemocnění se podle způsobu přenosu dělí na **získanou syfilis** (kontaktem, obvykle sexuálním) a **vrozenou syfilis** (z matky na plod transplacentárně již v prvním trimestru gravidity). Klinický obraz je notoricky známý, proto připomeneme některé neobvyklé možnosti.

Získaná syfilis (syphilis acquisita)

Syfilis primární (syphilis I.)

Inkubace je obvykle 21 dní (variance 10–90 dní), po ní se vyvíjí primární afekt – nebolestivý solitární vřed s čistou spodinou se serózní sekrecí. Mnohočetné eflorescence přicházejí v souvislosti se současnou infekcí jiným agens (genitální herpes simplex – primoinfekce i rekurentní výsev), závažným komplikujícím onemocněním (HIV infekce) nebo v případě autoinokulace (otiskové projevy např. na labia maiora, glans penis a vnitřním listu předkožky). Na 100 genitálních vředů připadá asi 10–15 extragenitálních primárních afekcí. Následuje zduření spádových lymfatických uzlin – nebolestivé, ohraničené, volně pohyblivé – indolentní bubo (za 1–2 týdny). Na zvířecích modelech byla prokázána diseminace treponemat krví již krátce po proniknutí do makroorganismu.

Syfilis sekundární (syphilis II.)

Objevuje se cca 9. týdnů po infekci (variance 3–12 týdnů) i při přetrvávajících příznacích ulcus durum. Celý organismus je hematogenně zaplaven bakteriemi. Generalizace je provázena prodromálními příznaky (bolesti hlavy, myalgie, artralgie, noční bolesti dlouhých kostí, únava, subfebrilie, deprese). Kožní a slizniční příznaky se mohou objevit až v 80 % případů a napodobují řadu jiných klinických jednotek. Stejně jako jsou postiženy kůže a sliznice, jsou zasaženy i vnitřní orgány. V současné době se běžně setkáváme s **akutní oční syfilis, meningitidou, hepatitidou, akutní endarteriitidou**. Nové diagnostické prostředky – magnetická rezonance, PET CT umožňují objektivně verifikovat nález v CNS a velkých cévách (aortě) a odlišit akutní a chronické změny.

Spontánní zhojení projevů je zcela běžné a pacienti obvykle přecházejí do stadia latence, které trvá až do konce života.

Syfilis latentní

Tato fáze je arbitrárně dělena s ohledem na nejčastější výskyt spontánních relapsů u neléčené příjice (90 % do 2 let po infekci) na:

- **syphilis latens recens** – časnou latenci, do dvou let po infekci (v USA do jednoho roku)
- **syphilis latens tarda** – pozdní latenci, více než dva roky po infekci (v USA více než jeden rok).

Syfilis terciární (syphilis III.)

Pouze u části nemocných (maximálně 30 % v předantibiotické éře, v současnosti pouze vý-

jimečně) se rozvine po různě dlouhé latentní periodě (obvykle desítky let, u neléčené HIV infekce byl pozorován rozvoj již během 2 let). Většina projevů je benigních – gummata v různých tkáních (kůže, svaly, kosti). U cca 10 % může být diagnostikována kardiovaskulární terciární syfilis – aortitida až aneurysma aorty. U 6–7 % symptomatická neurosyfilis (progresivní paralýza, tabes dorsalis).

Vrozená syfilis (syphilis congenita)

Postižení plodu dítěte je závislé na časovém vztahu infekce matky a početí a dostupnosti léčby.

Syfilis congenita praecox

Infekce matky v období okolo koncepce a rozvoj časně generalizované infekce – bakteriémie cca ve 2.–3. měsíci gravidity s přechodem treponemat přes placentární bariéru v prvním trimestru, hematogenní generalizace. Těžké poškození plodu obvykle vyústí v potrat okolo 5. měsíce těhotenství nebo v předčasný porod mrtvého dítěte (foetus maceratus).

Syfilis congenita recens

Manifestuje se po porodu kožními (buly, eroze apod.) a slizničními eflorescencemi, poškozením orgánů (CNS, játra, ledviny, plíce) a skeletu s celkovou alterací novorozence odpovídajícími II. stadiu lues získané. Jde o vysoce infekční projevy.

Syfilis congenita tarda

Manifestace pozdních příznaků po 2. roce věku, včetně stigmat neovlivnitelných léčbou a psychomotorické retardace.

Syfilis congenita latens

Při staré infekci matky s malou, epizodní treponememií se rodí dítě bez klinických příznaků, nález je charakterizován pouze přítomností IgM protilátek v krvi novorozence a přetrváváním protilátkové odpovědi po druhém roce života.

V případě infekce matky v druhé polovině gravidity (1–2 měsíce před porodem) může dojít ke kontaktu novorozence v průběhu porodu s infekčním projevem primárního stadia a následně, po cca 21 dnech, ke vzniku ulcus durum (nejčastěji na hlavičce – místo intenzivního kontaktu).

Diagnostika

I přesto, že se může uplatnit jak přímý, tak i nepřímý diagnostický přístup, obvykle je rozhodující detekce protilátek.

Přímá diagnostika, průkaz *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (TPP) v biologickém materiálu – exsudátu z lézí, likvoru, amniové tekutině, bioptickém materiálu, tkáních (např. po sekci, placenta) a eventuálně v krvi pacienta. Klasické metody (**zástinová mikroskopie, impregnace kovy, přímá imunofluorescenční mikroskopie**) jsou značně omezeny jak ve výběru biologického materiálu, tak i ve standardnosti a reprodukovatelnosti vyšetření. V současné době jsou stále více nahrazovány testy molekulárně genetickými – PCR, které navíc umožňují následnou sekvenací odlišit jednotlivé kmeny bakterie a detekovat rezistenci k antibiotikům (makrolidům).

Nepřímá diagnostika – průkaz protilátek tvořených makroorganismem po kontaktu s bakterií v průběhu onemocnění příjice.

K posouzení přítomnosti, respektive aktivity infekce, se využívá stanovení protilátek proti nespecifickému antigenu (kardiolipinu) a specifickým antigenům (součástí buňky TPP – obvykle lipoproteiny). V optimálním případě je pro diagnostiku využita kombinace několika testů, které zvyšují jak specifitu, tak citlivost a věrohodnost vyšetření.

Stanovení anti-kardiolipinových protilátek (nespecifické, netreponemové testy), v praxi jsou zastoupeny celou řadou komerčních preparátů (RPR, VDRL, RRR), jejichž citlivost a specifita jsou srovnatelné. **Pozitivita reakce** nastupuje cca 1–2 týdny po vzniku tvrdého vředu, tj. **cca 4–5 týdnů** po kontaktu s infekcí. Při semikvantitativním stanovení titru protilátek lze sledovat jejich pokles po léčbě a hodnotit její úspěšnost. Vzhledem k tomu, že se kardiolipin (cílová determinanta protilátek) vyskytuje jak v treponematech, tak i v membránách lidských buněk, jsou zaznamenávány relativně častěji **biologicky falešně pozitivní reakce** (BFP, 5 %). Jsou způsobeny závažnými infekcemi (akutní virové infekce, sepse, akutní EBV, malárie), autoimunitními nemocemi (revmatoidní artritida, lupus erythematosus), stavy spojenými s poškozením tkáně (rozsáhlý infarkt myokardu, crush syndrom, popáleniny), ale i s fyziologickými stavy (gravidita, novorozenecký věk, stáří, stav po očkování). Závažnější je výskyt **falešně negativních reakcí** (počínající infekce, zonální fenomén u 2 % aktivní čerstvé infekce, v pozdní latentní fázi

30 %), které mohou výrazně negativně ovlivnit prospěch pacienta a šíření infekce v populaci.

Stanovení anti-treponemových protilátek (specifické, treponemové testy), jsou dostupné pro detekci jednotlivých tříd protilátek – IgG a IgM, nebo pro všechny společně. Nástup positivity je **cca 5. týden po infekci**. Protilátky ve třídě **IgG** přetrvávají celý život i po úspěšné léčbě a **nemají dlouhodobou ochrannou funkci proti reinfekci**. Procento biologicky falešně pozitivních reakcí je výrazně nižší (< 2 %) než u netreponemových testů, spektrum příčin je srovnatelné. Rovněž **falešně negativní** výsledky jsou méně časté (**počínající** a velmi staré onemocnění).

Treponemové testy jsou vždy základem vyhledávacího vyšetření (screeningu). Využívají se obvykle jednodušší, snadno automatizovatelné metodiky MHA-TP (TPHA), TP-PA, EIA, ELISA, CMIA. Využití tzv. „rapid testů“ (imunochromatografické metodiky průkazu protilátek) je určeno pro terénní práci, jejich citlivost je nižší než u standardních laboratorních testů.

Pozitivita screeningových metod je dále potvrzována **konfirmačními treponemovými testy** na odlišném principu – FTA-ABS, western blot, line immunoassay testy.

Aktivitu onemocnění a úspěšnost léčby monitorujeme (kromě vývoje klinického nálezu) průkazem IgM protilátek – 19S IgM SPHA, ELISA IgM, western blot IgM v kombinaci s netreponemovými.

Zvláště problematické jsou některé oblasti laboratorní diagnostiky:

- **Inkubační doba** – nelze využít ani přímou, ani nepřímou diagnostiku. Ohrožené osoby jsou identifikovány na základě **depistážního šetření (epidemiologické anamnézy)** a dále do 3 měsíců (nebo do nástupu positivity) po rizikovém kontaktu **sledovány jak klinicky, tak i laboratorně (sérologický screening)**.
- **Syfilis I.** – přímý průkaz treponemat v lézích nejlépe metodou **PCR** (zejména u **séronegativní syfilis I.**) a detekce hladiny netreponemových i treponemových protilátek v séru. **Opakované sérologické vyšetření** v případě séronegativity.
- **Syfilis congenita** – diagnostika se opírá o průkaz **IgM protilátek** (na rozdíl o IgG nepronikají přes placentární bariéru), přímé testy běžně využívány nejsou (ale vhodné je **PCR**). Definitivní sérologické

stanovení diagnózy je možné až po 18. měsíci věku dítěte (úplné vymizení interference mateřských protilátek). U novorozence je vždy situace posuzována na základě anamnézy matky, klinického stavu dítěte a nálezu protilátek v séru.

- **Neurosyfilis** – obtížné odlišení intratekální produkce imunoglobulinů, nutnost posoudit porušení hematoencefalické bariéry (**je naprosto nezbytný současný odběr krve spolu s likvorem**).

Léčebný postup

Základním požadavkem je podání dostatečně vysoké dávky antibiotika (s ohledem na hmotnost pacienta) po dostatečně dlouhou dobu. Antibiotiky volby pro léčbu syfilis jsou parenterální peniciliny základní řady (prokain PNC-G, krystalický PNC-G, benzathin PNC). Perorální podání penicilinových antibiotik není dostatečné pro udržení stabilní baktericidní hladiny. Délka podání je ovlivněna generačním časem TPP (30 hodin). Pro případy časný syfilis (syfilis I., syfilis II. a syfilis latens recens) jsou základní délkou terapie 1–2 týdny, u latentní syfilis nejasné délky trvání 3 týdny, u syfilis s orgánovým postižením 4–6 týdnů, u syfilis congenita 2 týdny. V případě postižení CNS je nutné podávat antibiotika, která pronikají za hematoencefalickou bariéru (krystalický PNC-G, ceftriaxon). Je-li pacient alergický na penicilin, je vhodné zvážit tíži alergické reakce a možnost použití ceftriaxonu. Pokud nelze betalaktamová antibiotika podat, je možné volit doxycyklin 100 mg à 12 hodin na 2–4 týdny podle stadia. S ohledem na vysoký výskyt rezistence TPP k makrolidům (až 70 % kmenů) jsou tato antibiotika obvykle neúčinná a jejich užití je třeba pečlivě zvážit.

Volba mezi ambulantní léčbou a hospitalizací je závislá na stadiu infekce (syfilis I. a II. je povinné podle vyhlášky 306/2012 Sb. léčit za izolace na kožním oddělení), užitím antibiotiku a compliance pacienta.

Preventivní opatření

- Vyhledávání nemocných:
 - u primární příjice všechny kontakty 3 měsíce před infekcí,
 - u sekundární příjice všechny kontakty 8–12 měsíců před infekcí,
 - u časných latentních forem všechny kontakty 24 měsíců před infekcí,

- u náhodně zjištěných pozdních latentních a terciárních forem je zdroj prakticky neznámý, proto je třeba se zaměřit na vyšetření ohrožených osob

- Osobám ohroženým je v odůvodněných případech nabídnuta postexpoziční léčba (penicilin parenterálně, doxycyklin p. o.). K vyloučení infekce se provádí sérologické vyhledávací testy v rozsahu upraveném vyhl. č 306/2012 Sb., § 7 (VDRL nebo RPR a TPHA, ev. jiný odpovídající specifický test – EIA, ELISA, CMIA-chemiluminiscence) opakovaně v průběhu inkubační doby:

- v prvním měsíci po kontaktu 1x za 2 týdny
- v druhém měsíci po kontaktu 1x za 2 týdny
- naposledy 12 týdnů po kontaktu

- Je vhodné vyloučit i ostatní STI, zejména HIV 1 + 2.

- Léčba a kontrola pacientů po skončené antibiotické léčbě:

- Klinická (dermatovenerologická) a sérologická kontrolní vyšetření probíhají v pravidelných intervalech:
 - u syfilis získané a vrozené 3, 6, 12 a 24 měsíců po skončení léčby a dále dle vyhlášky o dispenzární péči (39/2012 Sb.),
 - u dítěte bez známek syfilis congenita narozeného matce s prokázanou syfilis v 1., 2., 3., 6. a 18. měsíci věku.
- Komplexní klinické vyšetření zahrnující interní, neurologické, oční, ORL a psychiatrické posouzení se provádí, nejsou-li subjektivní a objektivní obtíže, jedenkrát za 5 let.

Chlamydiové infekce

Původcem je **Chlamydia trachomatis** (CTR), intracelulární energetický parazit (využívá ATP hostitele), především epiteliálních buněk. Celosvětově jde o nejčastější bakteriální STI (ročně cca 90 milionů nových infekcí). Zásadní obtíží je často oligo- až asymptomatický průběh infekce (u žen až v 70 %). Z toho důvodu některé státy (skandinávské země, Velká Británie apod.) přistoupily k oportunnímu screeningu nejvíce ohrožené populační skupiny sexuálně aktivních mladých žen do 25 let věku. Bakterie se vyskytuje v cca 20 séroarech (jsou shodné s genotypy), které mohou způsobovat různě závažná onemocnění. Sérovary A, B a C jsou původce

oční komunitní infekce – trachomu. **Okulo-urogenitální chlamydiovou** infekci způsobují **sérovary D–K**. Zvláštní skupinu, někdy pro svou zvýšenou virulenci označovanou biovar, tvoří **sérovary L₁, L_{2a}, L_{2b}, L_{a2} a L₃** způsobující klasickou pohlavní chorobu – **lymphogranuloma venereum (LGV)**.

Infekční elementární tělíska vzniká kondenzací metabolicky aktivních retikulárních tělísek (bifázický životní cyklus dlouhý 48–72 hodin) se z buňky uvolňují po jejím prasknutí nebo exocytózou bez zničení hostitele (latentní infekce).

Odolnost vůči vnějším fyzikálním a chemickým vlivům není velká, velmi rychle hynou při teplotě nad 56 °C, po expozici běžným desinfekčním prostředkům, nesnášejí vyschnutí.

Klinický obraz

Urogenitální chlamydiové infekce (sérovary D–K)

Akutní (s inkubační dobou cca 2 týdny) nebo chronický zánět postihující primárně sliznici urogenitálního traktu s možností ascendentního šíření a lokálních komplikací. Průběh je nejčastěji asymptomatický (ženy až 70 %, muži 60 %). Může se šířit do vyšších etází urogenitálního systému a způsobit salpingitidu, pelveoperitonitidu (PID). **Podle místa vstupu** infekce může způsobit také zánět **anu, rekta, orofaryngu** a oční spojivky atd. Komplikovaná a zejména chronická onemocnění mají vliv na reprodukční zdraví (potraty, předčasná porody, mimoděložní těhotenství, sterilita). Při porodu může dojít k přenosu infekce z matky na novorozence – konjunktivitida, nazofaryngitida, pneumonie.

Méně často se může objevit monoartikulární artritida velkého kloubu (nejčastěji kolene) způsobená přímou přítomností CTR.

Také se v souvislosti s chlamydiovou infekcí může vyskytnout reaktivní artritida nebo Reiterův syndrom – kombinace reaktivní artritidy, uretritidy a konjunktivitidy, případně s lokálními projevy na kůži a sliznicích (častější u mužů 50 : 1, s vazbou k HLA B27 typu).

Lymphogranuloma venereum (sérovary L₁, L_{2a}, L_{2b}, L_{a2} a L₃)

Inkubační doba je cca 2–3 týdny (v rozmezí 3–30 dní) od kontaktu s infekcí, chlamydie se nejříve šíří lymfatickými cestami a následně hematogenně. Inkubační doba může být i výrazně delší.

■ **I. stadium** – nebolestivá plošná ulcerace se serózní sekrecí a povleklou spodinou. Projev je typický na genitálu, event. perigenitálně. Bakterie se rovněž **mohou vyskytovat zcela asymptomaticky v uretře, v anu nebo v cervixu**. Poté, co se dostane do spádových uzlin, vzniká výrazná, bolestivá lymfadenitida, fixovaná ke kůži, proti spodině však pohyblivá. Kožní povrch se zbarvuje lividně-červenofialově. Centrum absceduje a následně se hnisavý sekret drénuje na povrch. Po zhojení zůstává vtažená jizva.

■ **II. stadium** – celkové příznaky – horečka, slabost, nechutenství, celková nevůle. Mohou se objevit revmatoidní obtíže, exantémy typu erythema nodosum nebo multiforme, konjunktivitida, hepatosplenomegalie, artralgie, meningoencefalitida, bolesti hlavy.

■ V horizontu několika let se objevují následky zánětu v podobě **III. stadia** – fibrózy a striktury v genitální, eventuálně rektální oblasti, obstrukce lymfatických cest a elefantíáza zevního genitálu.

U žen a MSM se v souvislosti s receptivním análním pohlavním stykem infekce může klinicky manifestovat jako **proktitida nebo proktokolitida (často je zaměňována za idiopatický střevní zánět)**. Bývá přítomna hlenovitá až hemoragická sekrece z rekta, bolesti v oblasti anu, obstrukce, horečka, tenesmy.

Diagnostika

Základem diagnostiky je **přímý průkaz**, detekce specifických protilátek proti CTR má pouze roli pomocnou a neumožňuje hodnocení úspěšnosti léčby. Pro přímou diagnostiku je zásadní **kvalita odběru biologického materiálu** – musí jít vždy o 1. porci moči po nejméně 2–4hodinovém nemočení (lépe první ranní moč), výtěr přímo z cervixu (1. v pořadí – s dalšími výtěry počet zachycených chlamydiových partikul prudce klesá). U žen je možná izolovaná infekce pouze v cervixu (moč může být negativní). Spektrum vyšetřovaných materiálů je široké zejména v případě PCR – výtěry z močové trubice, z cervixu, stěry z erozivních a ulcerativních lézí, plná nesrážlivá krev, punktát z kloubu, mozkomíšní mok.

Mikroskopie – v současné době se stále využívá metodika **přímé imunofluorescence** (DIF – direct immunofluorescence), má citlivost 70–80 %.

Vyšetřují se výtěry z uretry, cervixu, stěry ze spojivkového vaku, event. punktát z kloubů.

Kultivace – byla považována za zlatý standard. Citlivost metody na zkušeném pracovišti přesahuje 80 %. Pro svou náročnost se dnes rutinně neužívá.

ELISA – přímá detekce antigenu CTR metodou ELISA má citlivost cca 70 %, na rozdíl od DIF přináší objektivnější výsledky a procesně lépe splňuje podmínky správné laboratorní praxe.

Detekce DNA – především PCR – přináší významnou citlivost (95–98 % u certifikovaných dobře validovaných diagnostických kitů). Je dnes **testem volby**. I v tomto případě je však nutno zachovat striktně **základní požadavky na kvalitu odběru**. Způsob skladování a volba odběrové soupravy se řídí návodem výrobce. **V případě podezření na LGV je nutné doplnit genotypizaci, která odliší sérovary D–K od L₁, L_{2a}, L_{2b}, L_{a2} a L₃.**

Imunochromatografické (rychlé) testy – prokazují přítomnost antigenu CTR, jejich **citlivost a spolehlivost je výrazně nižší** než u standardních testů (< 70 %) a výrazně kolísá (některé testy nedosáhly při ověřování ani citlivost 30 %). Uplatnění mají **pouze jako orientační** vyšetření při předpokládané aktivní akutní infekci, **benefitem je bezprostřední získání výsledku přímo v ordinaci** a možnost zahájení léčby.

Nepřímá diagnostika – je nutno stanovit **druhově specifické** protilátky proti CTR. Objevují se obvykle u chronických, ascendentně se šířících infekcí vč. LGV a u systémového postižení – Reiterova syndromu. Používají se testy typu nepřímé imunofluorescence (MIF), ELISA nebo western blot/imunoblot. Stanovíme protilátky ve třídách IgG a IgA. IgM se vyskytují vzácně při zachycení primární infekce. Pro posouzení stavu je obvykle nutné znát kinetiku protilátek v párových sérech v odstupu 4–6 týdnů. Neumožňuje kontrolu úspěšnosti léčby.

Léčebný postup

Chlamydiové infekce jsou obvykle léčeny ambulantně perorálními antibiotiky, která dobře pronikají do buněk. V současné době se nejvíce užívá azithromycin, doxycyklin nebo fluorochinolony. Výhodou azithromycinu je jeho výrazně dlouhý poločas v cílových buňkách, po třídním podání až po dobu 1 týdne. Doxycyklin a fluorochinolony se podávají obvykle 7–10 dní. U LGV doxycyklin nebo azithromycin 21 dní. Důležité je zajistit součas-

nou léčbu všech sexuálních partnerů. Základním požadavkem je podání dostatečně vysoké dávky antibiotika (s ohledem na hmotnost pacienta) po dostatečně dlouhou dobu.

Preventivní opatření

- Léčba a kontrola pacientů po skončené antibiotické léčbě.
- Vyhledávání kontaktů nemocných pacientů u akutního onemocnění 2–6 měsíců před infekcí.

- Je vhodné vyloučit i ostatní STI, zejména kapavku, syfilis a HIV1+2.

Seznam použitých zkratk

- VDRL – Venereal Disease Laboratory test
- RPR – Rapid plasma reagin test
- TPHA – Treponema pallidum haemagglutination test
- TP-PA – Treponema pallidum particle agglutination test
- EIA/ELISA – Enzymová imunoassay

- CMIA – chemiluminescence
- FTA-ABS – Fluorescence treponema antibody absorption test
- 19S IgM SPHA – 19S IgM solidphase haemadsorption test
- IUSTI – International Union against STI
- MSM – Muži mající sex s muži
- NAAT – Nucleic acid amplification test
- ECDC – European Centre for Disease Control
- CDC – Center for Disease Control
- WHO – World Health Organisation

LITERATURA

1. Braun-Falco O, et al. Dermatologie a venerologie. Bratislava, Osveta, 2001.
2. Larsen A A, Pope V, Johnson RE. A manual of test for syphilis. 9. edit. Washington, APHS, 1998: s. 378.
3. Resl V, et al. Základy depistáže a organizace venerologické práce. Plzeň. ZČU a SZÚ 2019: 459 s.
4. Votava M, et al. Lékařská mikrobiologie speciální. Brno, Neptun 2003: 495 s.
5. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines MMWR 2015; 64(3): 1–137.