

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



Pracujeme společně pro zdravější svět™



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 74

**Prof. MUDr. Jaromír Mašata, CSc.,
a kolektiv**

INFEKCE V GYNEKOLOGII

3. rozšířené vydání

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobce léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešerší i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Jaromír Mašata, 2006, 2014, 2017

© Maxdorf, 2017

Illustrations © Maxdorf, 2006, 2014, 2017

Cover layout © Maxdorf, 2006, 2014, 2017

Cover photo © iStockphoto.com / Dr_Microbe

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 74

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: **Martina Špičková, Ing. Veronika Pátková**

Grafické řešení, návrh obálky: **DESIGN STUDIO MAXDORF**

Sazba: **Denisa Honzalová, Blanka Filounková**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Tisk: Decibel production s.r.o.

Printed in the Czech Republic

AUTOR

- **Prof. MUDr. Jaromír Mašata, CSc.**, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SPOLUAUTOŘI

- **Doc. Tomáš Fait, Ph.D.**, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **MUDr. Anna Jedličková**
- **MUDr. Karin Malíčková**, Klinická imunologie a alergologie, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha
- **Prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.**, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Pavlína Nosková**, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN, Praha
- **RNDr. Marie Poislová**, Klinická mikrobiologie a antibiotické centrum, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha
- **Prof. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.**, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Kamil Švábík, Ph.D.**, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Josef Žávada**, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN, Praha

RECENZENT

- **Prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.**, Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

OBSAH

1	Imunologie a imunopatologie ženského pohlavního ústrojí <i>(Karin Malíčková)</i>	10
1.1	Specifika slizničního imunitního systému ženského genitálu	11
1.2	Úloha slizničního epitelu a luminálních povrchů sliznic reprodukčního ústrojí.	12
1.3	Mechanismy přirozené imunity na sliznicích ženského genitálu.	13
1.4	Mechanismy získané imunity na sliznicích ženského genitálu	17
1.5	Cytokiny a regulace imunitní odpovědi na sliznicích genitálu	19
1.6	Současné možnosti imunologického laboratorního vyšetřování u žen s opakovanými gynekologickými záněty.	21
1.7	Vybrané imunopatologické stavy a infekce v gynekologii	22
2	Záněty reprodukčního systému u ženy <i>(Jaromír Mašata)</i>	27
2.1	Dělení zánětů	28
3	Vulvovaginální infekce	31
3.1	Diagnostika poruch poševního prostředí <i>(Marie Poislová, Jaromír Mašata)</i>	31
3.2	Onemocnění postihující zároveň vulvu i pochvu <i>(Jaromír Mašata, Marie Poislová)</i>	46
3.2.1	<i>Trichomonas vaginalis</i> <i>(Jaromír Mašata, Marie Poislová)</i>	46
3.2.2	Bakteriální vaginóza <i>(Jaromír Mašata, Marie Poislová)</i>	50
3.2.3	Aerobní vaginitida <i>(Jaromír Mašata, Marie Poislová)</i>	55
3.2.4	Vulvovaginální kandidóza <i>(Jaromír Mašata, Marie Poislová)</i>	58
3.2.5	Poševní laktobacilóza <i>(Jaromír Mašata, Marie Poislová)</i>	63
3.2.6	Bakteriální zánět pochvy <i>(Jaromír Mašata, Marie Poislová)</i>	65
3.2.7	Atrofická vaginitida <i>(Jaromír Mašata, Marie Poislová)</i>	65
3.2.8	Syndrom toxického šoku <i>(Jaromír Mašata)</i>	66
3.2.9	Herpes simplex virus <i>(Jaromír Mašata)</i>	66
3.2.10	Papilomavirové infekce <i>(Jaromír Mašata)</i>	75
3.3	Onemocnění lokalizovaná pouze na vulvu <i>(Jaromír Mašata)</i>	76
3.3.1	Bakteriální onemocnění vulvy	76
3.3.2	Méně častá mykotická onemocnění vulvy	77
3.3.3	Zánět Bartholiniho žlázy – adenitis vestibularis.	77
3.3.4	Ektoparazitární onemocnění vulvy	78

3.4	Vulvovaginální onemocnění napodobující infekce	80
3.4.1	Cytolytická vaginóza (<i>Jaromír Mašata</i>)	80
3.4.2	Vulvodynie (<i>Pavčina Nosková</i>)	80
4	Infekce cervixu	92
4.1	Klasifikace (<i>Jiří Sláma, Jaromír Mašata</i>)	92
4.2	Klinický obraz (<i>Jiří Sláma, Jaromír Mašata</i>)	94
4.2.1	Akutní cervicitida	94
4.2.2	Chronická cervicitida	94
4.3	Diagnostická kritéria (<i>Jiří Sláma, Jaromír Mašata</i>)	95
4.4	Diferenciální diagnostika (<i>Jiří Sláma, Jaromír Mašata</i>)	98
4.5	Komplikace (<i>Jiří Sláma, Jaromír Mašata</i>)	98
4.6	Prevence (<i>Jiří Sláma, Jaromír Mašata</i>)	99
4.7	Léčba (<i>Jiří Sláma, Jaromír Mašata</i>)	99
4.7.1	Akutní zánět děložního hrdla	99
4.7.2	Chronický a recidivující zánět děložního hrdla	99
4.7.3	Management sexuálních partnerů	100
4.8	Bakteriální infekce cervixu (<i>Jaromír Mašata</i>)	100
4.9	Virové infekce cervixu (<i>Tomáš Fait</i>)	101
4.10	Trichomonáza cervixu (<i>Jaromír Mašata</i>)	119
4.11	Granulomatózní infekce cervixu (<i>Jaromír Mašata</i>)	119
4.12	Vzácné infekce cervixu (<i>Jaromír Mašata</i>)	121
5	Sexuálně přenosná onemocnění (<i>Jaromír Mašata, Anna Jedličková</i>)	122
5.1	Kapavka	122
5.2	Syfilis	126
5.3	Herpes simplex	129
5.4	Trichomonáza	129
5.5	Chlamydiové infekce	129
5.6	Lymphogranuloma venereum	137
5.7	Granuloma inguinale	138
5.8	Ulcus molle (chankroid)	139
5.9	Genitální mykoplasmata	140
5.10	Infekce HPV	142
5.11	Infekce HIV	142
6	Záněty dělohy – endometritida, myometritida, perimetritida (<i>Jaromír Mašata</i>)	145

7	Pánevní zánětlivá nemoc (<i>Jaromír Mašata, Anna Jedličková</i>)	148
7.1	Akutní salpingitida, akutní salpingitida s pelveoperitonitidou	151
7.2	Rekurentní a chronická infekce	158
7.3	Pánevní absces	160
7.4	Tubeovariální absces	162
7.4.1	Aktinomykóza	163
7.5	Pooperační infekční komplikace	167
7.5.1	Pooperační pánevní infekce	167
7.5.2	Pooperační infekce močových cest	170
7.5.3	Antimikrobiální profylaxe pooperačních infekčních komplikací	171
7.6	Sepse (<i>Josef Závada</i>)	172
7.6.1	Diagnostika	174
7.6.2	Multiorgánová dysfunkce (MODS)	178
7.6.3	Terapie	181
7.7	Syndrom toxického šoku	194
8	Infekční a zánětlivá onemocnění močových cest u žen (<i>Alois Martan, Jaromír Mašata, Kamil Švabík</i>)	197
8.1	Diagnostika infekcí močových cest	198
8.2	Klinický obraz	200
8.2.1	Akutní nekomplikovaná bakteriální cystitida a uretritida	200
8.2.2	Akutní nekomplikovaná pyelonefritida	202
8.2.3	Komplikované infekce močových cest	205
8.2.4	Asymptomatická bakteriurie	206
8.2.5	Rekurentní infekce močových cest	207
8.2.6	Dráždivý močový měchýř	207
8.3	Podpůrná a preventivní opatření při léčbě Infekce močových cest	208
9	Chyby a omyly při diagnostice a léčbě gynekologických zánětů (<i>Jaromír Mašata</i>)	211
	Přehled nejčastěji používaných antibakteriálních látek, antimykotik, antivirotik (generik) dostupných v České republice	214
	Literatura	224
	Souhrn	241
	Summary	243
	Přehled použitých zkratk	245
	Medailonky autorů	249
	Rejstřík	258

1 IMUNOLOGIE A IMUNOPATOLOGIE ŽENSKÉHO POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ

Základními funkcemi imunitního systému je rozlišování mezi organismu vlastními a cizími antigeny a adaptace na živé organismy a prostředí. Imunitní systém každého jedince se trvale vyvíjí a mění. K přežití vede jeho přizpůsobivost, spočívající především ve správném rozpoznání infekce a ve vhodné reakci na ni. Infekční proces je tedy považován za klíčového činitele, který moduluje individuální imunologickou reaktivitu jedince.

K tomu, aby mohl imunitní systém zajišťovat své životně důležité funkce, slouží jak mechanismy *přirozené imunity*, které fungují jako tzv. linie první obrany proti vnějším škodlivinám, tak i mechanismy *získané imunity*, které zajišťují cílenou ochranu integrity organismu. Mechanismy přirozené i získané imunity jsou zprostředkovány humorálními a buněčnými výkonnými složkami a jejich vzájemnými interakcemi. Neexistují odděleně od sebe a počáteční přirozená odpověď na škodlivinu může ovlivnit následnou specifickou reakci.

Lidský organismus se každodenně setkává s kvantem infekčních i neinfekčních podnětů imunogenní povahy. Kontakt s vnějším prostředím se odehrává především na epitelových površích sliznic. Slizniční imunitní systém (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) zabraňuje pronikání infekčních a imunogenních složek ze sliznic do cirkulace (má tedy *bariérovou* funkci), zajišťuje obranu proti patogenním mikroorganismům (*antiinfekční* úloha), nereaktivnost imunitního systému organismu vůči antigenům přítomným na sliznicích (slizniční *tolerance*) a přispívá k udržení *homeostázy*.

1.1 SPECIFIKA SLIZNIČNÍHO IMUNITNÍHO SYSTÉMU ŽENSKÉHO GENITÁLU

Imunitní systém sliznic ženského genitálu je v mnoha ohledech výjimečný, liší se od jiných součástí MALT. Na jedné straně má schopnost rezistence k infekcím, současně však dokáže tolerovat cizorodé antigeny spermií a plodu, je adaptován na procesy fertilizace a implantace embrya, jeho významným specifikem je účast v materno-fetálních interakcích. Imunitní procesy na sliznicích genitálu jsou řízeny hormonálně – fáze menstruačního cyklu ovlivňují transport imunoglobulinů, sekreci cytokinů či distribuci různých populací imunokompetentních buněk. Na rozdíl od slizničního imunitního systému zažívacího ústrojí, kde je dominantním imunoglobulinem dimerický sekreční IgA (SIgA), na sliznicích ženského genitálu dominují imunoglobuliny G (IgG). Navíc se zde nachází nejenom SIgA, ale též významný podíl monomerního IgA. Tyto skutečnosti jsou důležité pro pochopení indukce protilátkové imunitní odpovědi v sekretech genitálu: systémová imunizace vede především k tvorbě protilátek izotypu IgG.

Zmíněné významné rozdíly imunitních procesů na sliznicích ženského genitálu mohou dát vznik otázce, zda je tedy genitál vůbec součástí MALT. Experimenty s homingem lymfocytů z místa indukce imunitní odpovědi na efektorové místo jednoznačně prokázaly funkční propojení všech kompartmentů MALT, včetně sliznic genitálu. Je zajímavé, že k indukci protilátkové imunitní odpovědi na sliznicích reprodukčního ústrojí dochází nejučinněji po intranazální imunizaci, a to nejspíše díky dosud nepřesně definovaným „homing“ receptorům a lokální produkci chemokinů v nazofaryngu a na sliznicích genitálu. Indukce tvorby protilátek izotypu IgA i IgG přímou intravaginální imunizací je mnohem méně účinná, jsou nutná opakovaná podání vysokých dávek antigenu s adjuvancii. Právě proto nevzniká po prodělané sexuálně přenosné nemoci trvalá imunita – lokální imunitní odpověď na sliznici genitálu je slabá, nechráníci proti opakované infekci.

Nedostatečná lokální imunizace na ženském genitálu má souvislost s významně nižším výskytem organizované

lymfatické tkáně typu Peyerových plátů. Na sliznicích pochvy a hrdla děložního se proto vyskytuje relativně málo epiteliálních M-buněk, antigen-prezentujících buněk, T-regulačních lymfocytů a prekurzorů B lymfocytů produkujících IgA. Na děložní sliznici je situace jiná, avšak submukózní lymfoidní agregáty jsou na rozdíl od Peyerových plátů tvořeny odlišnými buněčnými fenotypy a jsou pod vlivem menstruačního cyklu.

1.2 ÚLOHA SLIZNIČNÍHO EPITELU A LUMINÁLNÍCH POVRCHŮ SLIZNIC REPRODUKČNÍHO ÚSTROJÍ

Epitelová vrstva je hlavní mechanickou bariérou sliznice. Z tohoto pohledu lze imunitní systém ženského reprodukčního ústrojí rozdělit do dvou hlavních kompartmentů. První tvoří pochva a exocervix, kde se nachází nerohovějící dlaždicový epitel bohatý na glykogen, mimořádně odolný vůči mechanickým a chemickým vlivům a za fyziologických okolností kolonizovaný bakteriální mikroflórou. Druhý kompartment je tvořen endocervixem, dělohou a vejcovody. Pro něj je typický jednovrstvý cylindrický epitel a za fyziologických okolností sterilní mikroprostředí. Obranná schopnost celé slizniční vrstvy je závislá na hladině cirkulujících pohlavních hormonů. Ty podmiňují udržení tlusté submukózní vrstvy, vysoký obsah glykogenu v epiteliálních buňkách i vrstvení dlaždicového epitelu.

Sliznice genitálu jsou před invazí cizorodých antigenů chráněny několika vzájemně propojenými mechanismy. První ochranou je integrita epiteliální a submukózní vrstvy, mikrobiální osídlení dolního (poševního) kompartmentu a také chemické substance produkované slizničními buňkami.

Poševní sliznici zdravých žen v reprodukčním věku kolonizuje široké spektrum bakterií. Nejvíce jsou zastoupeny aerobní a anaerobní laktobacily, ale také ureaplasmata, gardnerele, mykoplasmata, stafylokoky, veškeré druhy streptokoků, *E. coli*, enterokoky, z anaerobních bakterií peptostreptokoky, *Bacteroides*, *Fusobacteria* nebo *Bifidobacteria*. Mezi jednotlivými kmeny této tzv. autochtonní mikroflóry dochází trvale k interakcím, kdy jeden kmen nebo skupina vytváří podmín-

ky výhodné nebo nežádoucí pro jiný kmen. Tím se poševní mikroprostředí udržuje v rovnováze a za normálních okolností je složení vaginální flóry u konkrétní ženy poměrně stabilní.

Jedním z nejsilnějších protektivních mechanismů poševní sliznice je kyselé pH. Hlavní podíl na jeho udržování mají některé kmeny laktobacilů. Kyselé pH přímo inhibuje růst některých mikroorganismů včetně anaerobů, protože udržuje vysoký oxidoredukční potenciál.

Sliznice genitálu je zdrojem řady solubilních faktorů inhibujících růst mikroorganismů. Podle primární struktury jejich molekuly je rozdělujeme na *defenziny* a *kathelicidiny*. Jejich hlavním zdrojem jsou epitelální slizniční buňky a rovněž neutrofilů. Defenziny mají baktericidní účinek vůči většině G+ a G- bakterií, herpetickým virům a kvasinkám. Nejvýznamnějšími baktericidními defenziny genitálu jsou β -defenziny označované jako HBD1 až HBD6. Kromě přímého antimikrobiálního účinku ovlivňují sekreci prostaglandinů, degranulaci mastocytů, působí chemotakticky a indukují expresi chemokinových receptorů. Kathelicidin je kationický peptid s cidním účinkem na G- a G+ bakterie, plísně, parazity a obalené viry. K dalším mikrobicidním peptidům sliznic reprodukčního ústrojí patří inhibitor sekrečních leukocytárních proteáz (SLPI), laktoferrin nebo lysozym.

1.3 MECHANISMY PŘIROZENÉ IMUNITY NA SLIZNICÍCH ŽENSKÉHO GENITÁLU

Základním mechanismem imunity na sliznicích je imunita přirozená, představovaná procesy, které chrání organismus ihned po expozici škodlivému podnětu. Systém přirozené imunity je tvořen buněčnou a humorální složkou. Buňky přirozené imunity zahrnují složku nespecifickou (granulocyty, monocyty, makrofágy, žírné buňky) a přirozenou (dendritické buňky a NK buňky). Buňky nespecifické imunity mají především lytickou funkci, produkují řadu aktivních substancí (enzymy, aktivní formy kyslíku, antimikrobiální proteiny) a jsou hlavní složkou akutního zánětu. Buňky přirozené imunity slouží k rozpoznání a zpracování antigenů, k přenosu mezibuněčných informací a mají rovněž výkonnou – cytotoxickou

– funkci (NK buňky). K základním humorálním faktorům přirozené imunity patří komplementový systém, interferonový systém a systém reaktantů akutní fáze.

Donedávna nebylo úplně zřejmé, jak především buněčné složky přirozené imunity identifikují infekční agens a zahajují obrannou reakci. Předpokládalo se, že k jejich činnosti jsou nezbytné složky a funkce získané imunity, například vazba specifických protilátek na povrchy mikrobů. Dnes je jisté, že buňky přirozené imunity mají řadu možností, kterými mohou identifikovat invadující mikroorganismy. Podle soudobé koncepce je přirozená imunita schopna identifikovat tzv. „nebezpečné vzory“ mikrobů. Potřeba rozpoznat obrovské množství cizorodých antigenů vedla k fylogenetickému vývoji receptorů rozpoznávajících různé elementy, které se v molekulách mikroorganismů vyskytují s neměnnou pravidelností. Charakteristickým rysem přirozené imunity je tedy schopnost rozlišit molekulární znaky mikrobů, tzv. pathogen-associated molecular patterns (*PAMP*), pomocí rozpoznávacích receptorů (pattern recognition receptors, *PRR*) od znaků vlastních. K transmembránovým *PRR* patří tzv. toll-like receptory (*TLR*), jichž bylo zatím u lidí popsáno jedenáct. Pomocí nich organismus rozpoznává struktury prakticky celé mikrobiální říše. Jejich přehled uvádí tabulka 1.1.

Navázání mikrobiálního ligandu na *TLR* vede prostřednictvím pleotropního transkripčního faktoru *NFκB* k aktivaci buňky a ke spuštění zánětlivé kaskády, jejímž cílem je eliminace daného mikroba z organismu. *TLR* jsou hojně zastoupeny na povrchu monocytů, makrofágů, dendritických i epitelových buněk. Na sliznicích ženského reprodukčního ústrojí jsou exprimovány všechny *TLR*, přičemž na epitelích pochvy dominují *TLR* 1–3, 5 a 6, v hrdle děložním *TLR* 6 a na endometriu celé spektrum *TLR* 1–11. Byla popsána vysoká interindividuální variabilita exprese *TLR* na slizničním epitelu. U endometria navíc existuje závislost na fázi menstruačního cyklu: v sekreční fázi dominuje exprese *TLR* 6, 9 a 10, těsně před menstruací *TLR* 2–4.

Základním nástrojem nespecifické buněčné imunity je *fagocytóza*. Fagocytujícími buňkami jsou polymorfonukleár-

■ **Tabulka 1.1** Specifita TLR a jejich ligandy

Toll-like receptor	Cílové mikroorganismy – PAMP
TLR 1	bakterie – lipoproteiny a lipopeptidy, peptidoglykan
TLR 2	G+ bakterie – kyselina lipoteichoová, lipoproteiny a glykolipidy kvasinky – zymosan, lipoarabinomannan prvoci – glykolipidy
TLR 3	viry – virová dsRNA
TLR 4	G– bakterie – lipopolysacharid, heat-shock proteiny kvasinky – mannany prvoci – glykoinositolfosfolipidy viry – F protein
TLR 5	bakterie – flagelin
TLR 6	bakterie – lipoproteiny a lipopeptidy
TLR 7	viry – virová ssRNA
TLR 8	bakterie – lipoproteiny a lipopeptidy
TLR 9	bakterie – oligonukleotidy DNA prvoci – hemozoin
TLR 10	neví se
TLR 11	uropatogenní bakterie

ní leukocyty, ničící převážně extracelulární bakterie, buňky monocyto-makrofágového systému, které ničí pozůstatky vlastních buněk a intracelulární bakterie, a dendritické buňky. Přestup těchto leukocytů z cév do místa zánětu je umožněn vysokou expresí adhezních molekul na cirkulujících leukocytech. Fagocyty pak migrují do místa zánětu za vyšší koncentrací chemotaktických látek. Na povrchu fagocytů je několik typů receptorů sloužících k rozpoznání struktur. Jsou to jednak lektiny (proteiny schopné vázat sacharidy): manóзовý a galaktózový receptor, dále receptor pro lipopolysacharidy, scavengerové (uklízecí) receptory, receptory pro protilátky (Fc receptory fagocytů – receptory vázající

Fc fragment imunoglobulinu), jednak receptory pro fragmenty složek komplementu. K destrukci pohlceného materiálu dochází zejména oxidačním vzplanutím katalyzovaným NADPH-oxidázou se vznikem aktivních forem kyslíku.

Významnou úlohu v ochraně před cizorodými prvky mají NK (natural killer) buňky. Jejich úlohou je ničení struktur/buněk, které se snaží uniknout cytotoxickým T lymfocytům tím, že potlačují expresi MHC glykoproteinů na svém povrchu. NK buňky se účastní obrany organismu proti virům a asi i dalším mikrobům, významně se uplatňují v protinádorovém dozoru a při kontrole rozvoje metastáz. Na sliznicích ženského genitálu, a to výlučně v endometriu netěhotných a v decidue těhotných žen, se nacházejí zcela unikátní, tzv. uterinní natural killer (*uNK*) buňky. Jejich úkoly nebyly dosud zcela prozkoumány, zdá se však, že mají významnou úlohu v procesu nidace embrya a v časných fázích gravidity. Tyto tzv. CD56^{bright} CD16^{dim} pozitivní leukocyty se nacházejí zejména perivaskulárně a soudí se, že se podílejí na vývoji a remodelaci uterinních spirálních arterií.

Nejvýznamnějším humorálním faktorem přirozené imunity sliznic je komplementový systém. Složky komplementu se uplatňují především v první fázi boje proti infekci. Komplementový systém tvoří soustava devíti základních druhů bílkovinných molekul (označují se C1–C9) a mnoho dalších faktorů, které činnost těchto složek řídí. Hlavními funkcemi komplementu jsou opsonizace, chemotaxe a lýza buněk. Na sliznicích genitálu se uplatňuje klasická, alternativní i tzv. lektinová cesta aktivace komplementu. Ústředními složkami komplementu, které rozeznávají mikrobiální agens na sliznici genitálu, jsou *C1q*, *C3* a manózu vázající lektin (mannan-binding lectin, *MBL*). U zdravých žen lze tyto složky komplementu detekovat ve vaginálním sekretu. Při bakteriálních, kvasinkových a virových (např. herpetických) genitálních infekcích se připisuje největší význam lektinové cestě aktivace komplementu, při které se *MBL* váže na tyto mikroorganismy s vysokým obsahem manózy a dalších terminálních sacharidů (glukózy, fruktózy) a usnadňuje jejich odstranění fagocytózou. Podílí se na opsonizaci infekčních agens, má určitou úlohu při modulaci zánětu, ovlivňuje uvolňování cytokinů

monocyty a účastní se apoptózy. Sérová hladina MBL je geneticky determinována.

1.4 MECHANISMY ZÍSKANÉ IMUNITY NA SLIZNICÍCH ŽENSKÉHO GENITÁLU

Mechanismy získané, adaptivní imunity jsou zodpovědné za specifickou odpověď na antigeny. Vznikají až po expozici škodlivině, jsou pomalejší než mechanismy přirozené imunity a jejich unikátní vlastností je imunologická paměť. Hlavními složkami získané imunity jsou protilátky a T a B lymfocyty.

Úlohou imunoglobulinů na sliznicích je vazba antigenů nacházejících se na povrchích sliznic a blokáce systémové aktivace imunity. Koncentrace imunoglobulinů na sliznicích genitálu jsou hormonálně dependentní. Nejnižší koncentrace imunoglobulinů s relativním poklesem vzájemného poměru IgG : IgA jsou v období ovulace, mohou být rovněž ovlivněny přítomností lokální infekce. Poměr albumin : IgG v cervikálním hlenu je přibližně stejný jako v krevním séru a během menstruačního cyklu se nemění. Dominantním izotypem na sliznicích genitálu je IgG a imunohistochemické analýzy potvrdily, že původ těchto protilátek je především v krevní cirkulaci, tj. že jejich velká část nevzniká *in situ*. Neví se však, zda tyto imunoglobuliny prostupují do sekretů paracelulární difuzí, nebo zda jde o aktivní transport zprostředkovaný specifickými receptory. Imunoglobulin A na sliznicích genitálu je jak dimerní, tak monomerní. Poměr podtříd IgA1 a IgA2 je přibližně stejný, IgA2 má díky vyšší rezistenci vůči řadě bakteriálních proteáz významnější úlohu.

Hlavními součástmi získané buněčné složky imunity jsou B a T lymfocyty.

B lymfocyty produkují protilátky (imunoglobuliny). Místa s nejvyšším výskytem B lymfocytů jsou sliznice pochvy a dělohy, nejvyšší akumulace imunoglobuliny produkujících B lymfocytů je v exo- a endocervixu. Produkce imunoglobulinů těmito buňkami je nejintenzivnější v luteální fázi cyklu.

T lymfocyty nemají schopnost tvořit protilátky. Jejich funkce je jednak přímá – likvidují buňky napadené mikroorganismy, jednak nepřímá – regulují funkce ostatních složek

■ **Tabulka 1.2** Dělení Th lymfocytů podle spektra produkovaných cytokinů

Th1	<ul style="list-style-type: none"> • jsou zodpovědné za buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď • dominantními produkovanými cytokiny jsou IL-2, IFNγ a TNFα
Th2	<ul style="list-style-type: none"> • jsou mediátory humorální imunitní odpovědi • secernují zejména IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 a IL-13
Th17	<ul style="list-style-type: none"> • prozánětlivá subpopulace s produkcí cytokinů rodiny IL-17, TGF a IL-6 • specializují se zejména na ochranu makroorganismu proti některým extracelulárním bakteriím a plísním
Treg	<ul style="list-style-type: none"> • T regulační lymfocyty, slouží k udržování homeostázy v imunitním systému • jejich tlumivé působení potlačuje zánětlivé reakce a zabraňuje poškození tkání. Jsou funkčně definovány schopností potlačovat aktivaci a proliferaci CD4+ a CD8+ efektorových lymfocytů • díky jejich správné funkci je současně umožněna tolerance cizorodých antigenů spermií a plodu a zároveň účinná ochrana sliznic proti patogenům. Tuto úlohu plní zejména CD4+ T lymfocyty, které na svém povrchu exprimují znak FoxP3 a/nebo IL-10

imunitního systému. Na sliznicích genitálu se nacházejí v organizovaných lymfatických folikulech, větší část je však volně rozptýlena v epitelu (IEL – intraepithelial lymphocytes) nebo v mezibuněčné hmotě (LPL – lamina propria lymphocytes). T lymfocyty sliznic genitálu musí neustále reagovat na kvanta antigenů. Za fyziologických okolností se tedy sliznice genitálu nachází ve stavu řízeného zánětu s vyváženým poměrem produkce pro- a protizánětlivých cytokinů. Na neřízených zánětlivých procesech se podílí mj. přemrštěná aktivace T lymfocytů. Klíčovou úlohu v těchto procesech mají pomocné CD4+ T lymfocyty (T helper, Th lymfocyty). Klasifikaci Th lymfocytů a jejich funkční význam shrnuje tabulka 1.2.

1.5 CYTOKINY A REGULACE IMUNITNÍ ODPOVĚDI NA SLIZNÍCÍCH GENITÁLU

Cytokiny jsou proteiny o malé molekulové hmotnosti, které zprostředkovávají a regulují imunitní odpověď. Jsou produkovány *de novo* v odpovědi na imunitní stimul. Obecně (ne však vždy) působí na krátké vzdálenosti, po krátkou dobu a v nízkých koncentracích. Působení cytokinů je mnohotvárné. Ovlivňují funkce a vzájemnou kooperaci antigen prezentujících buněk a lymfocytů, regulují produkci zánětlivých mediátorů, reaktivních kyslíkových metabolitů, oxidu dusnatého, leukotrienů a prostaglandinů, podílejí se na aktivaci transkripčního faktoru NFκB, regulují apoptózu, a jsou tudíž schopny ovlivnit zánětlivou kaskádu prakticky ve všech jejích fázích.

Na rozdíl od jiných slizničních systémů je reprodukční ústrojí v průběhu menstruačního cyklu charakterizováno růstem a remodelací tkání, významnou migrací a proliferací buněk a apoptotickou proměnou buněčných populací. Lokální exprese cytokinů na sliznicích genitálu je důležitým faktorem správného průběhu těchto procesů. Cytokiny jsou produkovány zejména *in situ*, tj. buňkami slizničního imunitního systému, a jejich koncentrace v cervikálním hlenu nekoreluje s jejich plasmatickými hladinami. Kromě mikrobiálního osídlení sliznic mají na lokální produkci cytokinů vliv menstruační cyklus, exogenně podávané hormony, složky seminální plasmy, nebo např. u kuřáček nikotin a jeho metabolity. Na feto-maternálním rozhraní mají cytokiny důležitou roli v regulaci přežití zárodku, kontrolují maternální imunitní odpověď, remodelaci cév nebo vývoj krevních a lymfatických tkání. Obecně vzato jsou Th1 cytokiny embryotoxické, negativně působí na těhotenství a jejich vysoké hodnoty mohou vést k potratu, poškozovat placentární trofoblast a aktivovat cytotoxické buňky negativně ovlivňující růst a vývoj embrya. Produkce cytokinů buňkami Th2 naopak podporuje těhotenství, protože potlačují aktivitu buněk Th1 a mají protektivní účinek na placentu.

Tabulka 1.3 Imunologická laboratorní vyšetření 1. volby u žen s opakovanými gynekologickými záněty

Vyšetřovaný parametr	Indikace a interpretace vyšetření
HUMORÁLNÍ IMUNITA	
IgG	↑ autoimunitní nemoci chronické záněty
	↓ primární a sekundární protilátkové imunodeficience defekt podtříd IgG
IgA	↓ selektivní deficit IgA atopie
IgM	↓ primární a sekundární imunodeficience
IgE	↑ atopie parazitární infekce
cirkulující imunokomplexy CIK PEG	↑ hypergamaglobulinemie (u systémových chorob, akutního infektu)
	↓ agamaglobulinemie hypogamaglobulinemie ukládání imunokomplexů do tkání
C3 a C4 složky komplementu	↓ chronické zánětlivé stavy
MBL	↓ MBL deficience s recidivujícími infekty
antinukleární protilátky	screening systémových chorob
BUNĚČNÁ IMUNITA	
T lymfocyty stanovení povrchových znaků CD3, CD4, CD8	↓ časté virové, mykotické, parazitární infekce – podezření na primární anebo sekundární imunodeficience systémová a orgánově specifická autoimunitní onemocnění chronické virové infekce
orientační vyšetření fagocytózy	↓ opakované kožní infekce abscesy opakované mykotické slizniční záněty

1.6 SOUČASNÉ MOŽNOSTI IMUNOLOGICKÉHO LABORATORNÍHO VYŠETŘOVÁNÍ U ŽEN S OPAKOVANÝMI GYNEKOLOGICKÝMI ZÁNĚTY

Imunologické laboratorní vyšetření se používá při stanovení diagnózy, monitorování průběhu choroby a efektu léčby a rovněž k získávání informací o imunologickém profilu pacienta. I když vyšetření jednotlivých parametrů imunitního systému jsou dnes vcelku široce dostupná, jejich optimální indikace a interpretace patří do rukou specialisty v klinické imunologii. Každý lékař si však může vytvořit představu o stavu pacientčina imunitního systému již na základě tzv. imunologických laboratorních vyšetření první volby, která umožní základní zařazení event. poruchy imunity, odlišení imunodeficiency od autoimunitního onemocnění, alergie či chronického zánětlivého onemocnění. Přehled imunologických laboratorních vyšetření první volby uvádí tabulka 1.3.

Specializovaná imunologická vyšetření druhé volby jsou indikována na základě podrobné anamnézy, klinického vyšetření a výsledků laboratorních vyšetření včetně imunologických metod první volby. Nejsou jednoznačně vymezena a jsou indikována zejména specialisty v oboru. Mezi tato vyšetření patří autoprotilátky orgánově nespecifické (anti-dsDNA, ENA typizace, ANCA, APLA, ASMA a další) a orgánově specifické (TPO, TG, antidesmozomy), další ukazatele buněčné imunity (znaky aktivace T lymfocytů, NK buňky, B lymfocyty, adhezní molekuly), funkční testy T a B lymfocytů (intracelulární produkce cytokinů), vyšetření fagocytárních funkcí včetně oxidačního vzplanutí granulocytů, detekce specifických IgE, stanovení podtříd IgA1 a IgA2 a podtříd IgG1 až IgG4, nebo specializovaná vyšetření z oblasti reprodukční imunologie – protilátky proti spermii, zona pellucida a ovariím.

Porušení homeostázy na sliznicích genitálu nastává po napadení patogenními mikroby nebo toxiny a rovněž tehdy, nefungují-li správně jednotlivé složky imunitního systému při imunodeficiencích, alergiích nebo autoimunitních chorobách. Zvýšená imunologická aktivita se může projevit různými zánětlivými změnami lokálního imunitního systému v závislosti na druhu zúčastněných buněk a jimi produkovaných mediátorů. Řada zejména infekčních nemocí sliznic reprodukčního