

Owrzodzenia narządów płciowych jako wrota do zakażenia wirusem HIV

Genital ulcer diseases as an entry for HIV infection

Monika Duś¹, Magdalena Łuczowska², Ryszard Żaba³

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

³Pracownia Chorób Przenoszonych Drogą Płciową Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 4: 206–211

Streszczenie

Owrzodzenia narządów płciowych (*genital ulcer diseases* – GUDs) są udokumentowanym czynnikiem ułatwiającym zakażenie wirusem HIV-1. Do głównych patogenów wywołujących GUDs zalicza się: *Herpes simplex virus* (HSV), *Treponema pallidum* i *Haemophilus ducreyi*. Uważa się, że GUDs mogą zwiększyć ryzyko transmisji wirusa HIV nawet 100-krotnie. Rozważa się kilka mechanizmów ułatwiających przeniknięcie wirusa do żywego organizmu. Pierwszym z nich jest mechaniczne uszkodzenie naskórka lub błon śluzowych stwarzające fizyczne wrota infekcji. Kolejnym sprzyjającym czynnikiem jest zwiększona liczba komórek nacieku zapalnego, takich jak makrofagi oraz limfocyty T. Obserwowana zwiększona ekspresja (*up-regulation*) koreceptorów HIV – CCR5 i CXCR4 – na powierzchni makrofagów i limfocytów naciekających owrzodzenie dodatkowo zwiększa ryzyko wniknięcia wirusa do organizmu. W artykule omówiono relacje między poszczególnymi chorobami przenoszonymi drogą płciową, przebiegającymi z owrzodzeniami narządów płciowych, a zakażeniem HIV.

Słowa kluczowe: owrzodzenia narządów płciowych, HIV.

Abstract

Genital ulcer diseases (GUDs) are documented agents facilitating HIV-1 infection. The main pathogens causing GUDs are: *Herpes simplex virus* (HSV), *Treponema pallidum* and *Haemophilus ducreyi*. It is suggested that these diseases may increase the risk of HIV transmission even a hundredfold. A few mechanisms facilitating HIV penetration into the organism are considered. The first one is disruption of the epidermis or mucous membranes, creating a physical entry point for an infection. The next one is an increased number of inflammatory infiltration cells such as macrophages and T-lymphocytes. Increased expression (*up-regulation*) of HIV co-receptors – CCR5 and CXCR4 – on the surface of macrophages and lymphocytes in lesions is an additional risk factor of HIV infection. In the paper relationships between GUDs and HIV acquisition are described.

Key words: genital ulcers, HIV.

Wstęp

Choroby przenoszone drogą płciową znane są społeczeństwu prawdopodobnie od początków istnienia życia. W ostatnim stuleciu w kręgu zainteresowań naukowców oprócz klasycznych chorób wenerycznych pojawił się dotąd niepokonany wróg ludzkości – wirus upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), stanowiący zagro-

żenie na skalę ogólnoswiatową. Po zapoznaniu się z drogami przenoszenia wirusa zaobserwowano częste współwystępowanie zakażenia HIV u osób z innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. Dotyczyło to głównie chorób przebiegających z owrzodzeniem narządów płciowych, takich jak: kiła, wrzód miękkiej czy opryszczka narządów płciowych [1–4]. Zależność ta przyczyniła się do poszukiwania związku między owrzodzeniami narządów płciowych a HIV.

Adres do korespondencji: Monika Duś, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: monika@med.net.pl

Celem pracy jest przedstawienie powiązań między owrzodzeniami narządów płciowych (*genital ulcer diseases* – GUDs) a HIV i zapoznanie z mechanizmami sprzyjającymi koinfekcji.

Owrzodzenia narządów płciowych – etiologia, krótka charakterystyka, różnicowanie, związek z ludzkim wirusem upośledzenia odporności

Do najczęściej występujących chorób przenoszonych drogą płciową związanych z GUDs zalicza się opryszczkę narządów płciowych i kiłę, a w krajach rozwijających się również wrzód miękki (*chancroid*). Niektórzy autorzy do grupy GUDs dołączają ziarniniaka pachwinowego wywołanego przez *Calymmatobacterium granulomatosis* [5].

Liczne doniesienia naukowe przedstawiają silny związek HIV z chorobami powodującymi GUDs [6–10]. W badaniu Clottey'a i wsp. iloraz szans (*odd ratio*) i iloraz ryzyka (*risk ratio*) zakażenia HIV były większe dla GUDs niż dla chorób przenoszonych drogą płciową niepowodujących owrzodzeń okolicy moczowo-płciowej (*non-genital ulcer diseases* – nGUDs) [11].

Dane z Kenii i Tajlandii sugerują, że GUDs mogą zwiększać ryzyko zakażenia HIV nawet 50–300-krotnie podczas każdego stosunku płciowego bez zabezpieczenia [12–14].

Opryszczka narządów płciowych

Opryszczka narządów płciowych jest bolesną, nawrotową infekcją wirusową, wywołaną głównie przez wirusa opryszczki typu 2 (*Herpes simplex virus 2* – HSV-2). Cechą charakterystyczną jest występowanie dwóch faz choroby – latentnej, kiedy wirus pozostaje w organizmie w stanie uśpionym, oraz aktywnej, gdy dochodzi do wystąpienia symptomów. Choroba manifestuje się pojawianiem się mnogich drobnych pęcherzyków na żywoczerwonym pod-

łożu oraz znaczną bolesnością [15]. Objawy jej scharakteryzowano w tab. 1. Wiodącą przyczyną GUDs na świecie jest HSV-2, jednak różnorodność praktyk seksualnych, w tym kontaktów oralno-genitalnych, powoduje coraz częstszy udział HSV-1 w patogenezie opryszczki narządów płciowych [16]. Metaanalizy wykazują, że wcześniej przebyta infekcja HSV-2 zwiększa 2–3-krotnie ryzyko nabycia HIV [17–19]. Zarówno objawowa, jak i subkliniczna aktywacja HSV-2 powoduje wzrost replikacji HIV-1 w organizmie [20]. Na podstawie danych z Indii zaobserwowano, że w porównaniu z innymi przyczynami GUDs (*Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*) stężenie HIV w osoczu jest znacząco większe u pacjentów zakażonych HSV [21]. Wirus HSV-2 jest także częstszą niż wcześniej sugerowano przyczyną GUDs w Południowej Afryce. Badania z tamtego regionu świadczą o silnym powiązaniu opryszczki narządów płciowych ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HIV [22]. Zauważono również, że współwystępująca z zakażeniem HIV opryszczka narządów płciowych u kobiet wiąże się ze zwiększeniem zarówno szyjkowo-pochwowego, jak i osocznego stężenia HIV-1 RNA, niezależnie od stopnia upośledzenia odporności ogólnoustrojowej [17]. W innym badaniu zaobserwowano zwiększenie stężenia HIV w osoczu przy każdym nowym epizodzie wystąpienia objawów opryszczki narządów płciowych [23]. Przedstawione dane skłaniają do traktowania HSV-2 jako swego rodzaju kofaktora w zakażeniu HIV-1 na drodze seksualnej, a także świadczą o jego znaczeniu w namnażaniu się HIV i potencjalnym zwiększeniu ryzyka zakażenia drogą krwi. Znany jest także wpływ zakażenia HSV-2 na ryzyko zakażenia śródporodowego. Więcej niż 25% transmisji HIV z matki na dziecko w czasie porodu może wiązać się z matczyną koinfekcją wirusem opryszczki [24]. Biorąc pod uwagę rezultaty wielu badań klinicznych, Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) zaleca terapię przy użyciu acyklowiru w rejonach,

Tab. 1. Różnicowanie owrzodzeń narządów płciowych w zależności od etiologii GUDs (zmodyfikowane na podstawie Mroczkowskiego)

Wyszczególnienie	Opryszczka narządów płciowych	Owrzodzenie pierwotne w kile	Wrzód miękki
średni okres inkubacji	2–7 dni	2–4 tyg.	3–7 dni
charakterystyka	drobne pęcherzyki, nadżerki, owrzodzenia, mogą zlewać się w większe zmiany, żywoczerwona, lśniąca podstawa	okrągłe lub owalne, zwykle pojedyncze owrzodzenie o twardej konsystencji, nie ulega odkształceniu przy uciśnięciu	powierzchnowe owrzodzenia o podminowanych, nieregularnych brzegach, miękka konsystencja, ulega odkształceniu przy uciśnięciu
bolesność	bardzo bolesne, szczególnie w zakażeniu pierwotnym	niebolesne	różny stopień nasilenia bolesności
węzły chłonne	powiększone, bolesne, głównie w zakażeniu pierwotnym	powiększone, twarde, niebolesne, nie ulegają rozpadowi	powiększone jednostronnie, mogą tworzyć „bubo” i ulegać rozpadowi
objawy ogólne	głównie przy zakażeniu pierwotnym	rzadko	rzadko

gdzie HSV odpowiedzialny jest za przynajmniej 30% przypadków GUDs [25]. Wielu autorów sugeruje, że terapia przeciwoopryszczkowa może być obiecującym narzędziem w kontroli rozprzestrzeniania się HIV [17, 20]. Wyniki niedawno przeprowadzonego przez Celum i wsp. badania wykazały jednak brak efektywności standardowych dawek acyklowiru w redukcji liczby nowych zakażeń HIV-1 wśród kobiet HSV-2-seropozytywnych. Wskazuje to na potrzebę poszukiwania nowych sposobów przerwania interakcji między tymi wirusami [26].

Kiła

Kiła (*syphilis*) jest układową chorobą przenoszoną drogą płciową, wywoływana przez krętka bładego (*T. pallidum*). Przebiega przez wiele lat z naprzemiennymi okresami objawowymi i utajonymi [27]. W pierwszym okresie dochodzi do wytworzenia charakterystycznego owrzodzenia pierwotnego, dlatego wielu autorów zalicza kiłę do GUDs. Cechy szczególne objawu pierwotnego i jego różnicowanie z innymi GUDs przedstawiono w tab. 1.

Ze względu na udowodniony związek owrzodzeń okolicy moczowo-płciowej ze zwiększeniem ryzyka zakażenia HIV-1 kiła jako jeden z reprezentantów GUDs stała się przedmiotem zainteresowania wielu zespołów naukowych. Włoscy badacze zaobserwowali, że u osób z dodatnimi wynikami testów serologicznych w kierunku kiły częściej dochodzi do serokonwersji HIV-1 [28]. Zwiększone ryzyko zakażenia HIV potwierdzono u pacjentów z owrzodzeniem pierwotnym w wywiadzie [29].

Dane z Afryki Zachodniej wskazują na zwiększone ryzyko transmisji HIV-2 u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi przeciwciałami przeciwkrętkowymi [30]. Można wysunąć wniosek, że pacjenci z dodatnimi odczynami serologicznymi należą do grupy ryzyka zarażenia HIV zarówno typu 1, jak i 2. Naukowcy sugerują, że diagnostyka kiły wydaje się istotnym elementem oceny ryzyka zakażenia HIV u osób aktywnych seksualnie [28]. Obecność objawu pierwotnego kiły u matki w momencie porodu nie wiązała się natomiast ze zwiększeniem ryzyka śródporodowej transmisji HIV na noworodka [24]. W innym badaniu zwrócono uwagę na różnicę w wartościach OR do powiązania infekcji HIV z kiłą w wywiadzie (OR = 6) a kiłą potwierdzoną diagnostyką serologiczną (OR = 3,7). Czynniki wpływającymi na różną korelację zależności między zakażeniem HIV a kiłą w wywiadzie lub kiłą seropozytywną są niejednokrotnie problemy z diagnostyką laboratoryjną [8]. Ważnym aspektem współwystępowania *T. pallidum* i HIV jest duże ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych w diagnostyce serologicznej kiły [27]. Ballard i wsp. stwierdzili, że czułość testów RPR (*rapid plasma reagin*) i FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody absorption test*) wynoszą odpowiednio 69,3 i 89,6%, natomiast swoistość testów odpowiednio 86,1 i 58,5%, przy czym towarzyszące zakażenie HIV wpływało negatywnie na wykrycie przeciwciał przeciwkrętkowych u pacjentów

z potwierdzoną za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) obecnością *T. pallidum* w organizmie [31]. Warto tu zwrócić uwagę, że jednoczesne zakażenie HIV i *T. pallidum* przyczynia się do modyfikacji obrazu klinicznego kiły, co powoduje trudności diagnostyczne i lecznicze [32].

Wrzód miękki

Wrzód miękki (*ulcus molle*), nazywany inaczej wrzodem wenerycznym, jest chorobą przenoszoną drogą płciową, występującą głównie w rejonach tropikalnych i subtropikalnych. Schorzenie wywoływane jest przez Gram-ujemną pałeczkę *H. ducreyi*. Cechuje je powstawanie miękkiego, zwykle bolesnego owrzodzenia, zazwyczaj w obrębie narządów płciowych, któremu może towarzyszyć zapalenie węzłów chłonnych pachwinowych z tkliwością, skłonnością do ropienia i formowania „bubo” [33]. Różnicowanie z innymi GUDs przedstawiono w tab. 1.

Wrzód miękki jest potwierdzonym i ważnym kofaktorem w transmisji HIV-1 na drodze heteroseksualnej [34]. Wyniki badań przeprowadzonych w Nowym Jorku wykazują, że pacjenci zakażeni *H. ducreyi* mają 3-krotnie większe ryzyko nabycia HIV-1, co sugeruje istnienie mechanizmów, które ułatwiają zakażenie HIV w obecności wrzodu miękkiego [35]. Ze względu na częstsze występowanie wrzodu wenerycznego w krajach tropikalnych większość prac naukowych pochodzi z kontynentu afrykańskiego. Pepin i wsp. zaobserwowali, że pacjenci z dodatnimi przeciwciałami przeciw *H. ducreyi* lub z GUDs w wywiadzie częściej byli zakażeni HIV-2 niż osoby z ujemnymi testami diagnostycznymi w kierunku wrzodu miękkiego oraz bez GUDs w wywiadzie [30]. W badaniach kohortowych przeprowadzonych w Kenii potwierdzono, że GUDs są niezależnym czynnikiem ryzyka zakażenia HIV u prostytutek. Owrzodzenie narządów płciowych w tej grupie zawodowej, wywołane głównie przez *H. ducreyi*, sprzyja przekazywaniu HIV partnerowi seksualnemu ze względu na większe nagromadzenie wirusów w drogach rodnych kobiety. Stwierdzono ponadto, że im częstsze epizody GUDs, tym większa podatność na infekcję HIV, co wiązało się przede wszystkim z zakażeniem *H. ducreyi* [36]. Z kolei Greenblatt i wsp. sugerują, że – zważywszy na rozpowszechnienie wrzodu miękkiego w rejonie afrykańskim – agresywna kontrola i leczenie zakażeń *H. ducreyi* może być skuteczną i praktyczną drogą, przybliżającą do redukcji częstości przekazywania HIV w czasie kontaktów heteroseksualnych w Afryce [37].

Mechanizmy ułatwiające zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności

Istnieje kilka mechanizmów ułatwiających zakażenie HIV w przebiegu GUDs. Zalicza się do nich: promiskuityzm, uszkodzenie mechaniczne naskórka lub błon śluzowych, migracja komórek układu odpornościowego w miejsce

owrodzenia oraz wzmożona ekspresja koreceptorów umożliwiających wirusowi wnikięcie do komórki.

Promiskuityzm

Liczni partnerzy seksualni i częste współżycie, szczególnie z osobami z grup dużego ryzyka, należą do czynników, które zwiększają prawdopodobieństwo zakażenia zarówno HIV, jak i GUDs [38].

Uszkodzenie naskórka lub błon śluzowych

Uszkodzenia błon śluzowych lub naskórka stanowiących mechaniczną barierę przed zakażeniem, występujące w miejscu owrodzenia, również uważa się za jedną z przyczyn zwiększonego ryzyka zakażenia HIV [39]. Wynika to przede wszystkim z napływu komórek nacieku zapalnego [38]. Zaobserwowano, że zaburzenie integralności błon śluzowych w przebiegu wrzodu miękkiego zwiększało częstość zakażenia HIV, co wiązano z napływem makrofagów i limfocytów CD4 w miejsce uszkodzenia. Wykazano także, że mechaniczne uszkodzenie skóry i iniekcja zabitych bakterii *H. ducreyi* wystarczały do zmiany lokalnego środowiska i rekrutacji komórek odpowiedzi immunologicznej ze zwiększoną ekspresją (*up-regulation*) receptorów wykorzystywanych przez HIV [40].

Migracja komórek układu immunologicznego w miejsce owrodzenia

Dominującymi komórkami nacieku zapalnego w chorobach przebiegających z owrodzeniami są makrofagi oraz limfocyty T. Oprócz pożądanej, mającej na celu walkę z obcym antygenem, funkcji mają one na swojej powierzchni receptory, które są wykorzystywane przez HIV w celu wnikięcia do komórki [1, 41, 42]. Rozważa się rolę dużej liczby limfocytów CD4 w zmianach wywoływanych przez *H. ducreyi*, *T. pallidum* oraz HSV [40].

Ekspresja koreceptorów CCR5 i CXCR4

Aby zrozumieć rolę mechanizmu *up-regulation* koreceptorów CCR5 i CXCR4, potrzebne jest zrozumienie funkcji, jakie pełnią one w zakażeniu HIV. Wirus HIV-1 wykorzystuje CD4 jak receptor do wejścia do komórek. Potrzebuje jednak do tego koreceptora [43–45]. Ze względu na rodzaj wykorzystywanych koreceptorów HIV podzielono na dwa rodzaje. Wirusy R5-zależne (M-tropowe) używają CCR5 [46, 47] i atakują głównie makrofagi, komórki dendrytyczne, aktywowane limfocyty T oraz komórki pamięci. Jest to główny rodzaj wirusa występujący w nasieniu (*semen*) i odpowiadający przede wszystkim za zakażenie na drodze kontaktów płciowych [43, 48–51]. Drugim rodzajem są wirusy X4, mające powinowactwo do receptorów CXCR4 znajdujących się na limfocytach T CD4 [52, 53]. Odpowiadają one przede wszystkim za progresję choroby, natomiast w mniejszym stopniu biorą udział w zakażeniu pierwotnym. Warto zaznaczyć, że homozy-

goty z $\Delta 32$ mutacją CCR5 są odporne za zakażenie [54–57]. Znane są również wirusy wykorzystujące zarówno CCR5, jak i CXCR4. Poznawszy rolę koreceptorów w transmisji HIV, zaczęto interesować się poziomem ich ekspresji w owrodzeniach. Wyniki wielu badań sugerują, że zakażenie HSV, *H. ducreyi* lub *T. pallidum* wiąże się ze wzmożoną ekspresją koreceptorów HIV w miejscu zakażenia [38, 41]. Wykazano, że w warunkach *in vivo* u osób zakażonych *H. ducreyi* dochodzi do zjawiska *up-regulation* koreceptorów CCR5 i CXCR4 na makrofagach oraz CCR5 na limfocytach T CD4 w miejscu owrodzenia. Zjawisko to jest istotne statystycznie w porównaniu z ekspresją CCR5 i CXCR4 w komórkach krwi obwodowej [40]. Wyniki badania przeprowadzonego z *H. ducreyi* w warunkach *in vitro* nie wykazały jednak znacząco zwiększonej ekspresji koreceptorów HIV. Część naukowców uważa, że wysoka ekspresja koreceptorów CCR5 na komórkach może wynikać głównie z selektywnej migracji komórek pamięci i limfocytów efektorowych mających na swojej powierzchni te receptory, a zjawisko *up-regulation* w miejscu docelowym (owrodzeniu) odgrywa znacznie mniejszą rolę [40]. Wyniki badań prowadzonych w warunkach z użyciem *T. pallidum* potwierdzają jednak zwiększoną gęstość koreceptorów HIV na komórkach nacieku zapalnego [58–61].

Inne

MacDonald i wsp. zauważyli, że małe stężenia witaminy A w organizmie zmniejszają ryzyko serokonwersji HIV-1. Szczególne znaczenie ma to u osób z GUDs, u których zmniejszone stężenie retinolu wpływa na różnicowanie makrofagów i limfocytów, co redukuje podatność błony śluzowej na zakażenie HIV-1 [34].

Podsumowanie

Związek GUDs z zakażeniem HIV uznaje się za pewny. Programy promujące higienę życia seksualnego są nieocenionym sojusznikiem w walce z rozprzestrzenianiem HIV na świecie. Szczególny nacisk powinno położyć się na edukację i profilaktykę zakażeń u osób młodych, mających licznych partnerów seksualnych, oraz wśród podróżujących do krajów rozwijających się, gdzie problem GUDs, przede wszystkim wrzodu miękkiego, jest szeroko rozpowszechniony. Niezwykle istotne wydaje się wypracowanie szczególnej czujności wobec osób z GUDs w wywiadzie, celowane leczenie zmian i diagnostyka w kierunku HIV. Stałe pogłębianie wiedzy na temat mechanizmów ułatwiających zakażenie HIV chorych z innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową jest jednym z warunków skutecznej kontroli pandemii AIDS na świecie [61, 62].

Piśmiennictwo

1. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 3-17.

2. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989; 2: 403-7.
3. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1991; 163: 233-9.
4. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 61-77.
5. Da Costa JB, Domingues D, Castro R, Exposto F. Genital ulcers caused by sexually transmitted diseases: current therapies, diagnosis and their relevance in HIV pandemic. *Acta Med Port* 2006; 19: 335-42.
6. Jessamine PG, Plummer FA, Ndinya Achola JO, et al. Human immunodeficiency virus, genital ulcers and the male foreskin: synergism in HIV-1 transmission. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 69: 181-6.
7. Dickerson MC, Johnston J, Delea TE, et al. The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus. An application of the Bradford Hill criteria. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 429-40.
8. Rompalo AM, Shepherd M, Lawlor JP, et al. Definitions of genital ulcer disease and variation in risk for prevalent human immunodeficiency virus infection. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 436-42.
9. Quinn TC. Association of sexually transmitted diseases and infection with the human immunodeficiency virus: biological cofactors and markers of behavioral interventions. *Int J STD AIDS* 1996; 7 (Suppl 2): 17-24.
10. Morse SA. Etiology of genital ulcer disease and its relationship to HIV infection. *Sex Transm Dis* 1999; 26: 63-5.
11. Clotey C, Dallabetta G. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus, epidemiologic synergy? *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 753-70.
12. Hayes RJ, Schulz KF, Plummer FA. The cofactor effect of genital ulcers on the per-exposure risk of HIV transmission in sub-Saharan Africa. *J Trop Med Hyg* 1995; 98: 1-8.
13. Mastro TD, de Vincenzi I. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS* 1996; 10 Suppl A: S75-82.
14. Mastro TD, Satten GA, Nopkesorn T, et al. Probability of female-to-male transmission of HIV-1 in Thailand. *Lancet* 1994; 343: 204-7.
15. Moore EA, Moore LM. Herpes simplex virus. In: Moore EA, Moore LM. *Encyclopedia of Sexually Transmitted Diseases*. McFarland 2004; 137-8.
16. Bruisten SM. Genital ulcers in women. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3: 288-98.
17. LeGoff J, Weiss HA, Gresenguet G, et al. Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes. *AIDS* 2007; 12: 1569-78.
18. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, et al. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006; 20: 73-83.
19. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002; 185: 45-52.
20. Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et al.; ANRS 1285 Study Group. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. *J Infect Dis* 2008; 198: 241-9.
21. Risbud A, Chan-Tack K, Gadkari D, et al. The etiology of genital ulcer disease by multiplex polymerase chain reaction and relationship to HIV infection among patients attending sexually transmitted disease clinics in Pune, India. *Sex Transm Dis* 1999; 26: 55-62.
22. Chen CY, Ballard RC, Beck-Sague CM, et al. Human immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease in South Africa: the herpetic connection. *Sex Transm Dis* 2000; 27: 21-9.
23. Schacker T, Ryncarz AJ, Goddard J, et al. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 1998; 280: 61-6.
24. Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, et al. Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case control study. *AIDS* 2008; 2: 193-201.
25. World Health Organization. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. WHO, Geneva, Switzerland; 2003.
26. Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2109-19.
27. Mroczkowski TF, Martin DH. *Kita. W: Choroby przenoszone drogą płciową*. Mroczkowski TR (red.). Wydawnictwo Medyczne PZWL, Warszawa 1998; 215-85.
28. Corona R, Caprilli F, Tosti ME, et al. Risk of human immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease among persons attending a sexually transmitted disease clinic in Italy. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 623-30.
29. Hanson J, Posner S, Hassig S, et al. Assessment of sexually transmitted diseases as risk factors for HIV seroconversion in a New Orleans sexually transmitted disease clinic, 1990-1998. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 13-20.
30. Pépin J, Quigley M, Todd J, et al. Association between HIV-2 infection and genital ulcer diseases among male sexually transmitted disease patients in The Gambia. *AIDS* 1992; 5: 489-93.
31. Ballard RC, Koornhof HJ, Chen CY, et al. The influence of concomitant HIV infection on the serological diagnosis of primary syphilis in southern Africa. *S Afr Med J* 2007; 97: 1151-4.
32. Leber A, MacPherson P, Lee BC. Epidemiology of infectious syphilis in Ottawa. Recurring themes revisited. *Can J Public Health* 2008; 99: 401-5.
33. Duś M. Wrzód miękki – obraz kliniczny, współczesna epidemiologia, diagnostyka i leczenie. *Post Dermatol Alergol* 2008; 25: 76-82.
34. MacDonald KS, Malonza I, Chen DK, et al. Vitamin A and risk of HIV-1 seroconversion among Kenyan men with genital ulcers. *AIDS* 2001; 15: 635-9.
35. Telzak EE, Chiasson MA, Bevier PJ, et al. HIV-1 seroconversion in patients with and without genital ulcer disease. A prospective study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1181-6.
36. Piot P, Laga M. Genital ulcers, other sexually transmitted diseases, and the sexual transmission of HIV. *BMJ* 1989; 298: 623-4.
37. Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, et al. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1988; 2: 47-50.
38. Sheffield JS, Wendel GD Jr, McIntire DD, Norgard MV. Effect of genital ulcer disease on HIV-1 coreceptor expression in the female genital tract. *J Infect Dis* 2007; 196: 1509-16.
39. Arora PN, Sastry CV. HIV infection and genital ulcer disease. *Indian J Sex Transm Dis* 1992; 13: 71-73.
40. Humphreys TL, Schnizlein-Bick CT, Katz BP, et al. Evolution of the cutaneous immune response to experimental *Haemophilus ducreyi* infection and its relevance to HIV-1 acquisition. *J Immunol* 2002; 169: 6316-23.
41. Engelkens HJ, ten Kate FJ, Judanarso J, et al. The localization of treponemas and characterization of the inflammatory in-

- filtrate in skin biopsies from patients with primary or secondary syphilis, or early infectious yaws. *Genitourin Med* 1993; 69: 102-7.
42. McBroom RL, Styles AR, Chiu MJ, et al. Secondary syphilis in persons infected with and not infected with HIV-1. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 432-41.
 43. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4₊ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-73.
 44. Maddon PJ, Dagleish AG, McDougal JS, et al. The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986; 47: 333-48.
 45. Holmes KK, Sparling PF, Mårdh PA, et al. Immunology of human immunodeficiency virus. Sexually transmitted diseases. McGraw-Hill, New York 1999; 231-49.
 46. Qin S, Rottman JB, Myers P, et al. The chemokine receptors CXCR3 and CCR5 mark subsets of T cells associated with certain inflammatory reactions. *J Clin Invest* 1998; 101: 746-54.
 47. Campbell JJ, Brightling CE, Symon FA, et al. Expression of chemokine receptors by lung T cells from normal and asthmatic subjects. *J Immunol* 2002; 166: 2842-8.
 48. Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996; 85: 1135-48.
 49. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major coreceptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-6.
 50. Anderson DJ, Fichorova R, Haimovici F, et al. B-chemokines and their receptors in the lower female genital tract. *J Soc Gynecol Investig* 1997; 4: 201A.
 51. Rottman JB, Ganley KP, Williams K, et al. Cellular localization of the chemokine receptor CCR5: correlation to cellular targets of HIV-1 infection. *Am J Pathol* 1997; 151: 1341-51.
 52. Wu L, Paxton WA, Kassam N, et al. CCR5 levels and expression pattern correlate with infectability by macrophage-tropic HIV-1, in vitro. *J Exp Med* 1997; 185: 1681-91.
 53. Bleul CC, Wu L, Hoxie JA, et al. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1925-30.
 54. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996; 2: 1240-3.
 55. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382: 722-5.
 56. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996; 273: 1856-62.
 57. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367-77.
 58. Sellati TJ, Bouis DA, Kitchens RL, et al. *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytic cells via a CD14-dependent pathway distinct from that utilized by lipopolysaccharide. *J Immunol* 1998; 160: 5455-64.
 59. Theus SA, Harrich DA, Gaynor R, et al. *Treponema pallidum*, lipoproteins, and synthetic lipoprotein analogues induce human immunodeficiency virus type 1 gene expression in monocytes via NF-kappaB activation. *J Infect Dis* 1998; 177: 941-50.
 60. Sellati TH, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent *treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2000; 181: 283-93.
 61. Sellati TJ, Waldrop SL, Salazar JC, et al. The cutaneous response in humans to *Treponema pallidum* lipoprotein analogues involves cellular elements of both innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2001; 166: 4131-40.
 62. Ryszard Żaba. Ocena stanu immunologicznego osób zakażonych HIV. *Seksuologia* 1995; 17: 21-9.