

# Opryszczka narządów płciowych – klinika i epidemiologia

## The clinic and epidemiology of genital herpes

Beata Walkowiak, Jakub Namysł, Janusz Prokop, Ryszard Żaba

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

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 4: 194–201

### Streszczenie

W artykule omówiono klinikę i epidemiologię opryszczki narządów płciowych. Choroba ta jest jedną z najczęściej przenoszonych drogą płciową. Dawniej uważano, że zakażenie HSV-2 wiąże się z lokalizacją na narządach płciowych, a HSV-1 na wargach i śluzówkach jamy ustnej. W wielu krajach doszło jednak do zmian proporcji w częstości występowania obu podtypów, wzrosła genitalna lokalizacja HSV-1. Objawy kliniczne pierwotnego zakażenia HSV-1 i HSV-2 są podobne, rzadziej obserwowano jednak nawroty w genitalnej postaci zakażeń HSV-1. Opryszczka narządów płciowych obejmuje szeroki przekrój objawów klinicznych, od klasycznych bolesnych pęcherzyków aż do bezobjawowego zakażenia. Klinicznie atypowe postaci opryszczki dotyczą zarówno nietypowego umiejscowienia, jak również morfologii. Opryszczka narządów płciowych może też być jedną z przyczyn nierzęczkowych zapaleń cewki moczowej. Wydaje się, że jednoczesne zakażenie HSV-1 z HSV-2 chroni przed nasileniem objawów klinicznych tego drugiego. Zakażenie HSV jest przenoszone przy bliskim kontakcie, a u kobiet ciężarnych istnieje ryzyko przeniesienia opryszczki na noworodka przy porodzie i rozwoju zagrażającego życiu dziecka zakażenia uogólnionego. Opryszczka genitalna stanowi zagrożenie nie tylko dla noworodków, ale również dla osób z obniżoną odpornością i może przyczyniać się do ułatwienia zakażenia wirusem HIV. U chorych we wczesnej fazie zakażenia HSV-2 stwierdzono, na podstawie ostatnich wyników badań, większą wrażliwość na zakażenie HIV, a poziom wirerii HIV-1 u chorych zakażonych HSV-2 jest wyższy. Diagnostyka opryszczki narządów płciowych jest ważna w opiece podstawowej nie tylko dla samych chorych, ale również ich partnerów seksualnych. Duże znaczenie w leczeniu i zapobieganiu przenoszenia wirusa opryszczki ma właściwe użycie leków przeciwwirusowych, które istotnie zmniejszają kliniczne objawy nawrotów choroby.

**Słowa kluczowe:** wirus opryszczki, choroby przenoszone drogą płciową, epidemiologia, leczenie.

### Abstract

The objective of this paper was to describe the clinic and epidemiology of genital herpes. Genital herpes is among the most common sexually transmitted diseases worldwide. Historically HSV-2 has been associated with genital infection, whereas HSV-1 has been associated with oral mucocutaneous disease. However, the proportion of genital HSV-1 has increased in many countries. Symptoms of primary HSV-1 and HSV-2 genital infections are similar; however, recurrence of the infection is less frequent after HSV-1 – related genital infection. Genital HSV infection encompasses a broad spectrum of clinical conditions, from classical painful vesicular eruption to truly asymptomatic infections. Clinically atypical presentations include either unusual sites or atypical morphological forms. Genital HSV can be one of the possible aetiological agents of nongonococcal urethritis. Concomitant HSV-1 infection appeared to protect against symptom expression in subjects coinfecting with HSV-2. HSV infection is transmitted by close body contact and a childbearing woman may transmit the virus to the neonate during birth, resulting in life-threatening herpes neonatorum generalisatus. Genital herpes can cause devastating disease among neonates and immunosuppressed people and facilitates transmission of HIV. Recent studies suggest that HSV-2 infection may elevate viral load during HIV-1 infection and hence lead to accelerated disease progression. HSV-2 infection increases the risk of HIV-1 acquisition. HIV immune suppression increases the rate of HSV-2 reactivation, and HIV acquisition risk is highest among those with a recent incident of HSV-2 infection. In primary care, the diagnosis of genital herpes is important

---

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Janusz Prokop, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

both for the patient and for the patient's sex partners. Appropriate use of antiviral medications can reduce the severity of established outbreaks or prevent future outbreaks and therefore reduce transmission of virus infection from infected patients to their uninfected partners.

**Key words:** *Herpes simplex virus*, sexually transmitted diseases, epidemiology, treatment.

## Wstęp

Wirusy *Herpes* (łac. *Herpes simplex viruses* – HSV) są jednymi z najbardziej rozpowszechnionych ludzkich patogenów, a opryszczka genitalna (łac. *Herpes genitalis*) należy na świecie do najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową (ang. *sexually transmitted diseases* – STD). Mimo wielu badań epidemiologicznych nie jest znana dokładna liczba przypadków *Herpes genitalis*, co wiąże się z niedoskonałymi w wielu krajach systemami zgłaszania choroby, jak też z trudnościami w jej rozpoznaniu i ograniczonymi możliwościami diagnostycznymi. Jak się szacuje, infekcje HSV dotyczą ponad 1/3 populacji światowej, powodując bardzo zróżnicowane obrazy kliniczne schorzenia, od łagodnych, zlokalizowanych i łatwo ustępujących zmian, po infekcje przyjmujące postać ogólną, rozsianą, jak w przypadku *Eczema herpeticum*, i formy przewlekłe, charakterystyczne szczególnie dla pacjentów z upośledzeniami odporności o różnym podłożu. Ocenia się, że co roku w populacji Północnej Ameryki i Europy 5–24 osób na 100 ulega infekcji wirusem HSV-2 [1]. W badaniach zespołów niemieckich wykazano, że seropozytywność w stosunku do różnych typów HSV zmienia się zależnie od wieku badanej grupy pacjentów i może osiągać 88% dla HSV-1 u 40-latków. W tej samej grupie badawczej zakażenia wirusem HSV-2 potwierdzano u 12–15% osób [2]. Nie ulega więc wątpliwości ciągle wzrastające społeczne znaczenie infekcji różnymi typami HSV, przede wszystkim ze względu na bardzo wysoką aktywność epidemiologiczną tychże wirusów oraz nierzadko powikłany i ciężki obraz kliniczny zakażenia.

## Podstawowe informacje

Wirusy *Herpes* należą do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *Alphaherpesvirinae*, *Herpesviridae*. Mają kształt sferyczny, dużą średnicę (150–200 nm) i zbudowane są z 4 warstw strukturalnych. Wewnętrzny rdzeń (o średnicy 100 nm), składający się z liniowego DNA, okrywa kapsyd o budowie ikozahedralnej, składający się ze 162 kapsomerów. Między kapsydem a ostonką leży warstwa białek tegumentowych, wnikająca między kapsomery [3, 4]. Zewnętrzną część wirusa tworzy otoczka lipidowa z glikoproteinami, które przenikają przez zewnętrzną warstwę ostonki, tworząc wypustki. Mają one kluczowe znaczenie w wiązaniu z receptorem komórkowym (glikoproteiny, tj. gB, gD, gH i gL) oraz stanowią antygeny wiążące swoiste przeciwciała neutralizujące wirusa [5].

Genom wirusa opryszczki zwykłej stanowi jedna cząsteczka liniowego, 2-niciowego DNA (dsDNA), a powstanie infekcyjnych cząstek potomnych wywołuje efekt cy-

topatyczny i śmierć komórki. Wyróżnia się 2 typy wirusów opryszczki zwykłej – *Herpes simplex* typu 1. (*Herpes simplex virus 1* – HSV-1 lub *Human herpes virus 1* – HHV-1) i typu 2. (HSV-2 lub HHV-2). Oba mają wspólną w ok. 50% sekwencję nukleotydów, a różnice dotyczą głównie cech epidemiologicznych. Wspólną i znamioną właściwością herpeswirusów jest zdolność do przechodzenia w fazę latencji i możliwość przetrwania w organizmie gospodarza przez całe jego życie [3, 6].

Na zakażenie wirusami HSV wrażliwe są głównie komórki nabłonkowe lub neurony [3]. HSV-1 przenoszony jest najczęściej przez bezpośredni kontakt z objętą procesem zapalnym skórą i śluzówką chorego lub wydzielinami zawierającymi wirusy – głównie śliną (również w bezobjawowym okresie infekcji). Zmiany chorobowe skóry i błon śluzowych, wywołane przez ten typ wirusa, lokalizują się głównie w obszarze górnej połowy ciała. Natomiast HSV-2 przenosi się głównie drogą kontaktów seksualnych, a zmiany chorobowe dominują w obrębie narządów płciowych. Zakażenie odmatczyne (w życiu płodowym, w czasie porodu lub po nim) jest częstsze w przypadku infekcji matki typem HSV-2, ale możliwe również w przypadku typu HSV-1 [6, 7].

Sugerowany czas dywergencji HSV-1 i HSV-2 to 8–10 mln lat temu. Przypuszcza się, że do wydzielenia obu typów wirusa z pierwotnego HSV potrzebne były odpowiednie warunki. Podstawowym z nich była mikrobiologiczna rozdzielność obszarów narządów płciowych i ust. Preferowanie raczej ustno-ustnych i płciowo-płciowych kontaktów pozwalało zachować 2 kształtujące się szczepy w przypisanych im miejscach i zminimalizować mieszanie się 2 rozchodzących się filogenetycznie szczepów. W takim procesie ewolucyjnym każdy z rodów HSV-1 i HSV-2 zakażył odpowiednio obszar ust i narządów płciowych i zaadaptował się w nim. W tym kontekście zmiana praktyk seksualnych (np. stosunki oralno-genitalne) jest prawdopodobnie czynnikiem odpowiedzialnym za widoczny wzrost liczby zakażeń narządów płciowych powodowanych przez HSV-1. W Japonii przeprowadzono analizy genotypów szczepów HSV-1 w celu określenia, czy konkretny genotyp preferuje jeden z obszarów – okolice płciowe lub pozapłciowe. Zaobserwowano, że 63% szczepów HSV-1 obszarów płciowych i 61% szczepów obszarów pozapłciowych miało wspólne genotypy. Stwierdzono, że tendencja do zasiedlania obszarów pozapłciowych dotyczy genotypów F25 i F35, natomiast obszary płciowe zasiedlał genotyp F45. Jednocześnie dowiedziono, że szczepy genotypu F1 mają większą tendencję do nawrotów [8].

Istnieje prawdopodobieństwo, że odporność nabyta w drodze zakażenia HSV-1, dającego opryszczkę wargo-

wą, zmniejsza możliwość występowania objawowego zakażenia narządów płciowych wirusami obu typów. Wiele badań pokazuje ochronny efekt wcześniejszego zakażenia HSV-1 wobec HSV-2, jednak związek ten nie jest jednoznaczny. Efekt hamujący ujawnienie opryszczki narządów płciowych może zależeć od sposobu nabycia pierwotnego zakażenia HSV-1 czy HSV-2, ponieważ odpowiedź immunologiczna może być skupiona w początkowym miejscu zakażenia. Infekcja narządów płciowych spowodowana przez HSV-1 może mieć nieco inny obraz kliniczny niż infekcja HSV-2 [9, 10].

Okres wylegania wirusów opryszczki zwykłej wynosi 3–7 dni (przedział zmienności 1–13 dni). Cykl rozwoju HSV-1 trwa 8–16 godz., natomiast dla HSV-2 jest nieco dłuższy. Wirus wywiera na zakażoną komórkę efekt cytotatyczny – dochodzi do zatrzymania syntezy jej białek poprzez destabilizację i degradację mRNA, aktywowanie komórkowej kinazy białkowej, fosforylującej czynniki translacyjne [3, 6]. Najbardziej istotną w obronie organizmu przed zakażeniem HSV jest odpowiedź komórkowa z udziałem limfocytów T pomocniczych, cytotoksycznych i cytokin, takich jak interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) czy interleukiny 2, 12 i 18 (IL-2, IL-12, IL-18). W zakażeniach o przewlekłym przebiegu nasilona odporność komórkowa może prowadzić do zmniejszenia częstości nawrotów choroby, natomiast upośledzenie odporności komórkowej powoduje cięższy przebieg zakażenia i częstsze jego reaktywacje [5]. Odpowiedź humoralna – przeciwciała skierowane przeciwko otoczkowym glikoproteinom wirusa – ma mniejsze znaczenie w obronie przed wirusem, ponieważ wytwarzanie tych przeciwciał nie prowadzi do eliminacji zakażenia i całkowitej ochrony przed infekcją. Poziom przeciwciał może stanowić jedynie wyznacznik stopnia nasilenia zakażenia [3, 11]. Odkryto wiele mechanizmów, dzięki którym wirusy HSV unikają zniszczenia przez układ immunologiczny gospodarza. Wirusy mogą wytwarzać białka hamujące apoptozę zakażonej komórki (gD, gI), białka wiążące składniki dopełniacza (gC), białka wiążące fragment Fc IgG (gE i gI), a także białka wpływające na obniżenie wydajności prezentacji antygenów wirusowych przez MHC klasy I (ICP 47) [5].

Niezwykle istotną dla przebiegu infekcji cechą wirusów opryszczki obu typów jest ich zdolność do przechodzenia w stan latencji oraz reaktywacji zakażenia po długotrwałym nawet uśpieniu. Nie poznano dokładnie mechanizmów tych procesów. Utajenie wirusów HSV zachodzi w neuronach zwojów czuciowych rdzenia kręgowego (najczęściej zwoju nerwu trójdzielnego i nerwów krzyżowych), a także w neuronach czuciowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Latentna forma DNA wirusów HSV, w odróżnieniu od wirusa o pełnej aktywności transkrypcyjnej, cechuje się brakiem wolnych sekwencji końcowych i przybiera formę epistomalną. W każdym zakażonym neuronie może znajdować się 10–30 kopii DNA wirusa. Stan utajenia nie zależy od liczby krążących przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono integracji genomu HSV z materiałem genetycznym zainfek-

owanego, co jest charakterystyczne dla wirusów podlegających odwrotnej transkrypcji – retrowirusów [3]. W stanie latencji nie dochodzi do replikacji wirionów. Aktywność transkrypcyjną zachowuje jedynie region kodujący, tzw. LAT (ang. *latency associated transcript*), którego produktem są 2 stabilne transkrypty mRNA o wielkości 1,8 i 2,3 Kb. Kodowane przez gen LAT białka prawdopodobnie biorą udział w reaktywacji zakażenia, odpowiadając jednocześnie za utrzymanie stanu latencji [5, 12].

Utajony wirus pozostaje w organizmie gospodarza przez całe jego życie, a w sprzyjających sytuacjach ulega okresowo reaktywacji. W procesie ponownego namnażania powstające nukleokapsydy są transportowane do skóry, dając reakcję podobną do zakażenia pierwotnego. Do czynników sprzyjających reaktywacji należą stres, gorączka, zakażenia bakteryjne, immunosupresja miejscowa i ogólna, menstruacja, promieniowanie UV, wszelkiego rodzaju urazy (oparzenia, zranienia, depilacja, dermabrazja, podrażnienia środkami chemicznymi i kosmetykami, również stosunek seksualny). Być może czynniki te wpływają na białka komórkowe bezpośrednio lub pośrednio inicjujące aktywację transkrypcji genomu wirusowego lub hamujące wpływ hipotetycznych inhibitorów replikacji [6].

### Epidemiologia, czynniki ryzyka

Opryszczka genitalna jest jedną z najpowszechniejszych chorób przenoszonych drogą płciową, przy czym istnieją znaczne różnice w częstości jej występowania w zależności od badanej populacji. Badania porównawcze są jednak utrudnione, gdyż nadal nie zostały określone jednolite standardy badań epidemiologicznych w tym zakresie. Epidemiologiczne badania NHANES (ang. *National Health and Nutrition Examination Survey*) na terenie USA wykazały wzrost liczby zakażeń HSV-2 z 16,4% w późnych latach 70. do 21,8% we wczesnych latach 90., w porównywalnej próbie populacji [1, 13].

Na rozpowszechnienie zakażenia HSV-2, a tym samym na częstość występowania opryszczki narządów płciowych, ma wpływ wiele czynników, z których najbardziej istotne to przede wszystkim płeć, wiek, pochodzenie etniczne, status społeczno-ekonomiczny, wykształcenie, zachowania seksualne, a także jakość i dostępność opieki medycznej. W analizach epidemiologicznych bardzo istotny jest prawidłowy dobór osób objętych badaniem – testowana grupa powinna odzwierciedlać sytuację w całej populacji objętej analizą. Należy także pamiętać, że samo stwierdzenie pozytywnego wyniku w badaniach serologicznych nie określa momentu zakażenia ani przebiegu infekcji [1, 9].

Sposób przenoszenia zakażenia powoduje, potwierdzany we wszystkich badaniach, wzrost częstości zakażeń HSV-2 między 18. a 30. rokiem życia, niezależnie od płci. Ponadto zachorowalność jest wyższa wśród części populacji potwierdzającej ryzykowne, zwiększające prawdopodobieństwo zakażenia, zachowania seksualne (pacjenci poradni i klinik STD, prostytutki). Także homoseksualiści

mają wyższe wskaźniki zakażenia HSV-2 niż mężczyźni heteroseksualni. Znamienne jest również, że bez względu na badaną populację i położenie geograficzne przeciwciała HSV-2 znajduje się częściej u kobiet niż u mężczyzn [1]. Ryzyko zakażenia kobiety mającej zakażonego partnera jest zdecydowanie większe (15–30%) niż zakażenie mężczyzny mającego zakażoną partnerkę (5%) [3].

Jeśli chodzi o liczbę potwierdzonych infekcji HSV-2, najwyższe wskaźniki odnotowuje się w Afryce, a najniższe w Azji [1, 14, 15]. Rozpowszechnienie zakażenia HSV-2 w ogólnej populacji USA (młodzież i osoby dorosłe) jest wyższe niż w krajach europejskich i szacowane na 45 mln osób. W badaniach na terenie Europy stwierdza się dość znaczne różnice częstości zakażeń HSV-2 w zależności od regionu. Infekcje są też zdecydowanie częściej potwierdzane na północy kontynentu, w porównaniu z jego południową częścią – w krajach skandynawskich rozpowszechnienie zakażenia HSV-2 waha się w granicach 15–35% u kobiet w wieku 25–35 lat. W Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej występowanie HSV-2 jest jednak rzadsze niż w innych krajach Europy Północnej (4,7% kobiet w wieku 20–44 lat). W badaniach serologicznych w Hiszpanii stwierdzono natomiast dość niskie wskaźniki dla HSV-2, dodatnie wyniki testów potwierdzono u 2–6% kobiet i mężczyzn w wieku 14–45 lat. Bardzo niskie wskaźniki odnotowano we Włoszech – zakażenia HSV-2 potwierdzono u 0,1% mężczyzn poborowych w wieku 18–25 lat, u 1,1% pacjentów poradni szczepień w wieku 26 lat oraz u 4,5% pracowników służby zdrowia w wieku 26 lat [1]. Bardzo nieliczne opracowania epidemiologiczne, dotyczące krajów Europy Środkowej i Wschodniej, nie pozwalają, niestety, na wnioskowanie na temat sytuacji epidemiologicznej w tym rejonie oraz zmian częstotliwości zakażeń i typów wirusa w przypadkach opryszczki narządów płciowych [15].

Na obszarze Azji i Pacyfiku najniższe rozpowszechnienie zakażenia HSV-2 stwierdzono w Japonii (ogólnie <7% we wszystkich grupach wiekowych), mimo występujących tam dużych rozbieżności między badanymi grupami – 7% seropozytywnych ciężarnych w Tokio i aż 80% seropozytywnych prostytutek w rejonie Osaki. Z kolei w Australii w badaniach przeprowadzonych w Sydney w latach 1995–1998 rozpoznano zakażenie HSV-2 u 13% kobiet w wieku 28 lat [1].

Wśród krajów rozwijających się najwyższe wskaźniki zakażenia HSV-2 odnotowuje się na terenie Afryki, chociaż typ 2. wirusa opryszczki nie był najczęściej rozpoznawanym mikroorganizmem związanym z owrzodzeniami narządów płciowych (ang. *genital ulcer disease* – GUD). Na południu Sahary częstość infekcji HSV-2 sięgająca 70% u kobiet poniżej 30. roku życia, a u mężczyzn 50%, to zjawisko powszechne. W centralnej i południowej Afryce infekcja HSV-2 u kobiet w wieku 25–39 lat wynosi 30–54%. Podobnie jak w krajach rozwiniętych, częstość zakażenia wzrasta z wiekiem i jest wyższa wśród kobiet [14].

Poza wiekiem i płcią, zwiększone ryzyko zakażenia wirusem HSV-2 bywa najczęściej warunkowane wzmoczoną ekspozycją seksualną, dużą liczbą partnerów seksualnych

w ciągu całego życia, a także występowaniem innych chorób przenoszonych drogą płciową. Zmieniona flora bakteryjna pochwy może być niezależnym zwiastunem seropozytywności na obecność HSV-2. W zdrowej pochwie bakterie *Lactobacillus* wytwarzają kwas mlekowy i nadtlenek wodoru, co pomaga kontrolować mikrośrodowisko i hamować przerastanie potencjalnie chorobotwórczych organizmów. Flora bakteryjna uboga w *Lactobacillus* stanowi czynnik zwiększający ryzyko infekcji HSV-2. Wykazano też, że Gram-ujemne pałeczki beztlenowe związane z *bacterial vaginosis* (BV) produkują mucynazy, sialidazy i inne enzymy, które mogą niszczyć ochronną warstwę śluzu i ułatwiać kontakt wirusa z nabłonkiem. Stwierdzono również związek między zakażeniem HSV-2 a obecnością w pochwie bakterii *Streptococcus* z grupy B (GBS), chociaż nasiloną kolonizacją pochwy bakteriami GBS wśród kobiet HSV-2-seropozytywnych może również odzwierciedlać wzmoczoną ekspozycję seksualną. Możliwe jest także, że opryszczka narządów płciowych zmienia florę bakteryjną pochwy w sposób, który ułatwia wzrost GBS w pochwie. Trudno więc stwierdzić jednoznacznie, czy kolonizacja GBS zwiększa podatność na zakażenie HSV-2 [16].

Innym czynnikiem ryzyka infekcji HSV-2 może być palenie papierosów, chociaż w niewielu badaniach epidemiologicznych odnotowuje się częstsze występowanie zakażenia wirusem HSV-2 wśród palących. Opisano zjawisko niszczenia nabłonka macicy i pochwy w konsekwencji palenia tytoniu (zmiany w DNA), co może stanowić mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną podatność na zakażenie HSV-2 w tej grupie badanej. W analizach epidemiologicznych wykazano, że np. palące Meksykanki w średnim wieku są o 90% bardziej zagrożone zakażeniem wirusem HSV-2 od tych, które nigdy nie paliły [16].

### Owrzodzenia narządów płciowych

Wirusy HSV są najczęstszą przyczyną owrzodzeń narządów płciowych. Różnice kulturowe, obyczaje seksualne w różnych częściach świata i ich zmiany na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat powodują, iż coraz mniejszy jest związek typu wirusa (HSV-1, HSV-2) z lokalizacją zmiany, a opryszczka genitalna, choć głównie wywoływana przez typ 2. HSV, może być również związana z zakażeniem typem 1. wirusa [17, 18]. Zakażenie wirusem HSV-2 może mieć charakter pierwotny lub wtórny nawrotowy. Wirusy początkowo wnikają do komórek nabłonka gospodarza, gdzie ulegają replikacji. Namnożone cząstki wnikają następnie do zakończeń nerwów czuciowych, skąd transportowane są do zwojów nerwowych, gdzie przechodzą w stan latencji [19]. W większości przypadków (ok. 60–75%) przebieg zakażeń HSV-2 jest bezobjawowy, związany jednak z możliwością zakażenia [17]. W pierwotnej postaci *Herpes genitalis* wirusa HSV-1 izoluje się u 10–40% chorych [3].

W wielu badaniach epidemiologicznych dotyczących opryszczki narządów płciowych zaobserwowano, że co-

raz częstszą przyczyną pierwszego wystąpienia objawów choroby jest HSV-1. Wiąże się to prawdopodobnie ze zmianami w zachowaniach seksualnych (kontakty oralno-genitalne) [1, 15, 20]. Na terenie Niemiec stwierdzono HSV-1 w 38,4% wymazów ze zmian chorobowych zlokalizowanych na narządach płciowych, w Szwecji ponad połowa opryszczek narządów płciowych była wywołana przez HSV-1, a w badaniu w Norwegii ten typ wirusa został rozpoznany aż w 90% przypadków opryszczki narządów płciowych. W badaniu niemieckim odnotowano ponadto, że opryszczka zlokalizowana poza okolicami narządów płciowych była spowodowana głównie przez HSV-1 (u 93% mężczyzn i 96% kobiet), a przeciwciała przeciwko HSV-1 występowały u 80–90% wszystkich osób dorosłych [15].

Kliniczne i serologiczne obserwacje zakażeń HSV potączono w epidemiologicznym badaniu HERPIMAX, obejmującym populację Francji. Rozpowszechnienie prawdopodobnej klinicznie opryszczki narządów płciowych oszacowano w nim na 11,8%, z niewielką przewagą zakażeń u kobiet. Najwyższe wskaźniki stwierdzono w śródziemnomorskiej części Francji oraz na miejskich obrzeżach Paryża, gdzie 67% infekcji było wywołanych przez HSV-1, a 17% przez HSV-2. W badanej populacji 9,7% osób było serologicznie pozytywnych na oba typy wirusa, 5,8% tylko na HSV-2 i 55,9% tylko na HSV-1. W badaniu HERPIMAX tylko 1/4 przypadków zakażenia HSV-2 miała postać klinicznie objawowych chorób, jednocześnie aż 74% badanych nie było świadomych, że objawy u nich występujące są typowe dla opryszczki genitalnej [10].

Podobnie jak na innych kontynentach, także w badaniach przeprowadzonych w Melbourne (w Australii) w latach 1980–2003 zarejestrowano wzrost liczby przypadków infekcji narządów płciowych powodowanych wirusem HSV-1. Stwierdzono też, że kobiety leczyły się częściej niż mężczyźni. Nie odnotowano jednak, czy było to spowodowane bardziej objawowym przebiegiem zakażenia wśród kobiet. Analiza obejmowała długi okres, dlatego nieokreślone zmiany zachowań prozdrowotnych w badanej populacji mogły mieć wpływ na otrzymane wyniki [20].

## Diagnostyka

W rozpoznawaniu i potwierdzaniu zakażeń wirusami HSV stosuje się wiele zróżnicowanych metod diagnostycznych. Zastosowanie współczesnych technik, polegających na wykrywaniu przeciwciał, antygenów czy też materiału genetycznego wirusów *Herpes*, pozwala na wykrycie zakażenia, zróżnicowanie poszczególnych typów wirusa i ilościowe określenie poziomu wirēmii. Odpowiedni dobór technik diagnostycznych i stosowanych testów powinien być ściśle uzależniony od przebiegu, obrazu klinicznego i nasilenia zakażenia.

Do podstawowych metod stosowanych w diagnostyce zakażeń HSV należą m. in.:

- izolacja wirusa z materiału klinicznego przez hodowlę – do niedawna metoda referencyjna, *złoty standard*

diagnostyczny; daje możliwość określenia wrażliwości szczepu na stosowany chemioterapeutyk; izolację wirusa przeprowadza się, zakażając badanym materiałem zarodki kurze, myszy (domózgowo), hodowle komórkowe (diploidalne ludzkie fibroblasty – WI-38, MRC-5, komórki nerki noworodka chomika BHK-21, komórki nowotworu nabłonkowego szyjki macicy HeLa); po upływie 1–3 dni pojawiają się charakterystyczne zmiany cytopatyczne, tj. wtręty i komórki olbrzymie wielojądrowe (syncytia);

- badanie mikroskopowe rozmazów komórkowych barwionych hematoksyliną-eozyną lub metodą Giemzy (test Tzancka) na obecność komórek olbrzymich wielojądrowych;
- badanie immunofluorescencyjne z użyciem przeciwciał monoklonalnych dla HSV;
- badania serologiczne stosowane w badaniach epidemiologicznych;
- wykazanie wirionów badaniem mikroskopii elektronicznej (wynik w ciągu kilku godz.);
- metoda PCR (ang. *polimerase chain reaction*) mająca na celu wykrycie swoistych sekwencji kwasów nukleinowych; szczególne znaczenie w potwierdzeniu etiologii *meningitis herpetic*, *encephalitis herpetic* i *herpes neonatalis*; czułość i swoistość przewyższająca metody hodowlane.

Istniejące czynne zakażenie wirusowe zostaje potwierdzone, gdy stwierdza się antygen lub swoiste przeciwciała w klasie IgM albo występuje serokonwersja dla przeciwciał IgG i 4-krotny wzrost w kolejnym badaniu (badane pary surowic w odstępach 10–14 dni). Do wykrywania obecności przeciwciał dla HSV w surowicy stosuje się odczyn wiązania dopetniacza (CF), zahamowania hemaglutynacji (HI), test neutralizacji (NT), immunofluorescencji pośredniej (IIF) oraz metody immunoenzymatyczne (EIA). Metodą CF i NT wykrywa się przeciwciała w zakażeniach pierwotnych między 4. a 21. dniem od zakażenia. Metody EIA wykorzystuje się również do badania obecności w materiale antygenów wirusowych [3, 4, 11].

W serologicznych badaniach epidemiologicznych na obszarze USA najczęściej używaną metodą diagnostyczną był test Western blot, wykrywający obecność przeciwciał wobec glikoprotein gG1 lub gG2 wirusa HSV (badania *National Health and Nutrition Examination Survey* – NHANES, 1984–1996). W porównywalnych badaniach prowadzonych w Europie częściej stosowano testy wykorzystujące techniki immunoenzymatyczne (ELISA) [1].

## Rozpoznanie

Zmiany chorobowe wywołane przez wirusa opryszczki typowo lokalizują się na granicy skóry i błon śluzowych. Obraz kliniczny pierwotnego zakażenia narządów płciowych przez typ 1 i 2. HSV jest podobny, natomiast nawroty notuje się częściej w przypadku zakażenia typem 2. [17]. W przypadku zakażenia pierwotnego przed pojawieniem się obja-

wów skórno-słuzówkowych występują objawy prodromalne w postaci świądu, pieczenia, uczucia napięcia, parestezji. Po okresie wylegania (2–7 dni) na skórze i słuzówkach narządów płciowych pojawiają się pęcherzyki z treścią surowiczą, osadzone w zapalnie zmienionym podłożu, z tendencją do grupowania się. Przekształcają się one następnie w nadżerki, pokryte zazwyczaj strupem oraz powierzchowne owrzodzenia. Mogą wystąpić objawy ogólne w postaci gorączki, osłabienia, bólów głowy. Regionalne węzły chłonne (pachwinowe) ulegają niekiedy obustronemu powiększeniu, są twarde i bolesne. W zakażeniu pierwotnym zmiany utrzymują się 2–3 tyg., natomiast w przypadku nawrotów są mniej nasilone i trwają 7–10 dni [6, 17, 18]. Reaktywacja infekcji HSV-2 najczęściej następuje z wirusów utajonych w zwojach rdzeniowych nerwów krzyżowych (S2–S4), a sam okres utajenia trwać może od kilku miesięcy do kilku lat, a nawet dłużej [6, 18]. W okresie bezobjawowym wirus HSV-2 może być obecny w nabłonkach i ulegać sekrecji z wydzieliną pochwy, szyjki macicy, cewki moczowej, z nasieniem czy też śliną [19].

U kobiet zmiany chorobowe lokalizują się w obrębie sromu i pochwy (łac. *vulvovaginitis*), szyjki macicy (łac. *cervicitis*), cewki moczowej (łac. *urethritis*), w okolicy krocza i odbytu (łac. *proctitis*). Zmianom towarzyszy ból, pieczenie i śluzowo-ropna wydzielina w pochwie. U mężczyzn natomiast zakażenie wirusem HSV-2 występuje na żołądździ i wewnętrznej blaszce napletka (łac. *balanoposthitis herpetica*), na skórze prącia, w odbytnicy czy też w cewce moczowej, dając wodnisto-śluzowy wyciek i objawy dysurii. Może również mieć miejsce zapalenie prostaty [17, 18]. Kontakty oralno-genitalne u obu płci mogą powodować zapalenie gardła (łac. *Pharyngitis herpetica*). Zmiany związane z zakażeniem HSV-2 dotyczą również okolic pozagenitalnych, np. pośladków czy palców rąk (łac. *Paronychia herpetica*, *Herpetic whitlow*). Typ 2. wirusa opryszczki może być także czynnikiem etiologicznym aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [11].

Istotnym problemem jest częsty brak właściwego rozpoznania opryszczki genitalnej. W badaniu na terenie USA pokazano, że u 88,1% pacjentów z zakażeniem HSV-2 nie rozpoznano opryszczki narządów płciowych. Wiele infekcji pojawia się w nietypowych postaciach – nietypowa może być lokalizacja zmian lub ich morfologia. Przykładem zmian o nietypowym obrazie może być np. pęknięcie sromu, prącia i okolic odbytu, nawracające zmiany rumieniowe okolic płciowych, powracający ból korzonkowy i dolnej części pleców, zapalenie pęcherza moczowego i cewki moczowej, upławy bez wyraźnych zmian narządów płciowych. Duża część mało charakterystycznych owrzodzeń, nadżerek czy ognisk rumieniowych jest często mylona z innymi dolegliwościami (infekcje dróg moczowych, drożdżakowe infekcje pochwy, zapalenia ropne, urazy). Pacjent bez typowych klinicznie objawów najczęściej bywa niewłaściwie badany w kierunku wykrycia zakażenia HSV. W ok. 20–30% przypadków NGU patogen pozostaje niezidentyfikowany. W powracającym i przewlekłym

zapaleniu cewki moczowej nie zawsze przyczyną są zdefiniowane, a wirus opryszczki narządów płciowych może być jednym z czynników etiologicznych. Zakażenie HSV-2 może być też połączone z różnymi innymi dolegliwościami urologicznymi. Przykładem jest zastój moczu z towarzyszącą wysypką na narządach płciowych lub występującą bez żadnych widocznych opryszczkowych zmian narządów płciowych lub odbytu. W takich przypadkach przyczyną retencji moczu mogą być zaburzenia neurogenne spowodowane zapaleniem odcinka krzyżowego rdzenia kręgowego w wyniku infekcji HSV-2 [21]. Już ponad 70 lat temu Elsberg opisał zespół ostrej retencji moczu z dysfunkcją rdzenia kręgowego i pleocytozą w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *syndrome Elsberg*). Takie objawy mogą mieć właśnie etiologię wirusową HSV-2 [22]. W opiece podstawowej diagnoza opryszczki narządów płciowych jest ważna dla pacjenta, gdyż może zapobiegać przeniesieniu zakażenia na partnerów lub potomstwo [13].

Opisywano także prawdopodobny związek infekcji HSV z komplikacjami ze strony układu krążenia. Możliwe, że zakażenie HSV-2 stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i miażdżycy, obok takich przyczyn, jak palenie tytoniu, nadwaga, dyslipidemia czy cukrzyca. Wirusy *Herpes* mogą mieć znaczenie patogenetyczne w każdym okresie aterosklerozy, chociaż najbardziej istotne wydają się być w powstawaniu wczesnych zmian miażdżycowych, uszkadzając komórki śródbłonka [12, 23].

Możliwości postawienia właściwej diagnozy w trudnych, nietypowych przypadkach są dzisiaj znacznie większe, szczególnie w ośrodkach dysponujących diagnostyką molekularną, a w szczególności nowoczesnymi technikami opartymi o metodę PCR.

### Zakażenia HSV a ciąża

Niepokojące są przypadki zakażenia wirusem HSV-2 u kobiet w czasie ciąży. W niemieckim badaniu dodatnie wyniki serologiczne uzyskano u 8,9% kobiet w ciąży, z kolei w Szwecji w ciągu 20 lat stwierdzono wzrost liczby infekcji z 17 do 33% [15]. Niewiele jest dokładnych danych liczbowych dotyczących częstości opryszczki płodu i noworodka. W USA częstość neonatalnych zakażeń HSV szacuje się na 1/1800 do 1/8700 przypadków żywych urodzeń [7]. Opryszczka genitalna u kobiet w okresie ciąży jest szczególnie niebezpieczna dla płodu. Do odmatczywego zakażenia wirusem HSV-2 lub HSV-1 dochodzi najczęściej w czasie porodu (85%), może to jednak nastąpić jeszcze w życiu płodowym (5–8%) lub po urodzeniu (8–10%). Do zakażenia wewnątrzmacicznego może dojść w przypadku pierwotnej oraz wtórnej opryszczki narządów płciowych, jak również w przypadku infekcji bezobjawowej u matki. Zakażenie płodu nie jest równoznaczne z jego uszkodzeniem. Infekcja wewnątrzmaciczna (zakażenie przezłożyskowe lub wstępujące) może zakończyć się urodzeniem zdrowego dziecka, poronieniem, porodem przedwczesnym albo objawami wrodzonego za-

każenia HSV. Transmisja wirusa do płodu we wczesnym etapie ciąży zwiększa ryzyko zakażenia objawowego [7]. Herpeswirusy uszkodzają płód w wyniku bezpośrednich uszkodzeń cytopatycznych i zapalnych w obrębie zakażonych organów, a patologia wrodzonego zakażenia może obejmować ośrodkowy układ nerwowy (zapalenie mózgu oraz wodogłowie lub małogłowie), wątrobę (martwicze zapalenie wątroby), śledzionę, płuca, oczy (zapalenie naczyńki, siatkówki, rogówki) czy skórę (pęcherzyki, owrzodzenia). Zakażenie w czasie porodu lub po nim powoduje najczęściej zmiany ograniczone do skóry, oczu (łac. *keratoconjunctivitis herpetica*, *chorioretinitis*), jamy ustnej (łac. *gingivostomatitis herpetica*), jak też zapalenia mózgu (łac. *encephalitis herpetica*) czy zakażenia rozsiane z zajęciem narządów wewnętrznych, gdzie najczęstszą przyczyną śmierci jest zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) i zapalenie płuc. Wirusy HSV-1 i HSV-2 są odpowiedzialne za ok. 80% zmian patologicznych o etiologii zakaźnej, wykrywanych w mózgu noworodków i niemowląt [7, 24].

### Jednoczesne zakażenie HSV i HIV

Wiele badań epidemiologicznych wskazuje na związek infekcji HSV-2 i epidemii zakażeń wirusem HIV. Choroby związane z owrzodzeniami narządów płciowych, których najczęstszą przyczyną są wirusy HSV-2, powodują wzrost ryzyka seksualnej transmisji HIV. Replikacja HIV-1 jest wyższa u osób zainfekowanych HSV-2, natomiast przebieg kliniczny infekcji HSV-2 bywa bardziej dotkliwy u osób jednocześnie zakażonych wirusem HIV-1. Ryzyko nabycia HIV jest najwyższe w przypadku świeżej infekcji HSV-2. Z kolei im dłużej chorzy mają owrzodzenia okolicy narządów płciowych, tym większa bywa infekcyjność HIV w przypadkach zakażenia 2 wirusami. Badania *in vitro* potwierdzają obserwacje epidemiologiczne. Istnienie opryszczki genitalnej wywołuje przepływ aktywowanych limfocytów CD4, które dostarczają dodatkowych celów do uwiązania HIV-1 i wchodzą w obszar genitalny podczas reaktywacji infekcji HSV-2. Test stwierdzający infekcję HSV-2 powinien być wykonany u wszystkich pacjentów HIV-pozytywnych, a kurację antywirusową acyclovirem, walacyklowirem lub famcyklowirem należy zastosować w przypadku koinfekcji HSV-2 i HIV, tym bardziej że nie stwierdzono istotnych interakcji tych leków z terapią antyretrowirusową (HAART). Problem, czy supresja zakażenia HSV w przypadku osób HSV/HIV-pozytywnych zmniejszy transmisję wirusa HIV, wymaga dalszych badań, jednak znaczenie infekcji HSV w dynamice zakażenia HIV sugeruje, że terapia anty-HSV powinna być wzięta pod uwagę jako komponent nadrzędnej strategii w celu zapobiegania infekcji HIV [25, 26].

Z pełnoobjawowym obrazem AIDS związane są tzw. choroby wskaźnikowe. Należy do nich m.in. rak inwazyjny szyjki macicy. Głównym czynnikiem etiologicznym raka szyjki macicy jest niewątpliwie wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, głównie typ 16. i 18.), jednak dane epide-

miologiczne wskazują na istnienie dodatkowych czynników, które mogą ułatwić onkogenezę. Do tej grupy, tzw. kokancerogenów, w przypadku raka szyjki macicy można zaliczyć wirusy opryszczki genitalnej, chociaż wyniki różnych badań nad udziałem HSV-2 w procesie nowotworzenia nie są jednoznaczne [11, 27–29].

U chorych leczonych immunosupresyjnie (także zakażonych wirusem HIV) zmiany chorobowe w przebiegu infekcji HSV-2 są bardziej nasilone. Na skórze i błonach śluzowych występują rozległe, także martwicze owrzodzenia, drążące do głębszych warstw tkanek. Przebieg jest zwykle przewlekły, wielotygodniowy, w zaawansowanych postaciach AIDS – dożgonny [2].

### Podsumowanie

Propagowanie społecznej świadomości możliwych skutków infekcji wirusami HSV i klinicznych następstw opryszczki genitalnej jest uzasadnionym środkiem profilaktycznym nie tylko w procesie transmisji wirusów *Herpes*, ale również w epidemii AIDS i w walce z chorobami nowotworowymi narządów płciowych. Konieczne wydaje się więc większe uwrażliwienie na problem opryszczki narządów płciowych w podstawowej opiece medycznej, gdyż błędnie zdiagnozowane zakażenie niepotrzebnie prowadzi do groźnych konsekwencji zarówno dla pacjentów, jak i ich partnerów oraz utrudnia wysiłki podejmowane w celu zahamowania rozprzestrzeniania się choroby na całym świecie.

### Piśmiennictwo

- Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes* 2004; 11 (Suppl 1): 2A-23A.
- Wutzler P, Doerr HW, Farber I, et al. Seroprevalence of herpes simplex type 1 and type 2 in selected German populations – relevance for the incidence of genital herpes. *J Med Virol* 2000; 61: 201-7.
- Juszczyk J. Leczenie chorób wirusowych. Volumed, Wrocław 2000: 182-8.
- Zaremba M, Borowski J. Mikrobiologia lekarska. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997: 570-7.
- Młynarczyk B, Majewski S. Zakażenia wirusami *Herpes simplex* i *Varicella zoster* – patogeneza i leczenie. *Przeg Dermatol* 2002; 2: 133-8.
- Figlerowicz M. Pierwotne i wtórne zakażenia wirusami *Herpes simplex* – problemy kliniczne i terapia. *Zakażenia* 2004; 6: 64-7.
- Klepacki A, Chodyncka B. Odmatczyne zakażenia wirusem opryszczki zwykłej. *Przeg Dermatol* 2003; 3: 199-204.
- Umene K, Kawana T. Molecular epidemiology of herpes simplex virus type 1 genital infection in association with clinical manifestations. *Arch Virol* 2000; 145: 505-22.
- Looker K, Garnet G. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 103-7.
- Malvy D, Halioua B, Lancon F, et al. Epidemiology of genital herpes simplex virus infections in a community-based sample in France: results of the HERPIMAX study. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 499-505.

11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H i wsp. W: Dermatologia. T. 1. Braun-Falco O (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002: 59-68.
12. Szkaradkiewicz A, Jopek A, Bogaczyńska-Staniewicz J. Aterogenność Herpes wirusów. Nowiny Lekarskie 1997; 66: 32-7.
13. Leone P, Fleming D, Gilsenan A, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus-2 suburban primary care offices in the United States. Sex Transm Dis 2004; 31: 311-6.
14. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. Herpes 2004; 11 (Suppl 1): 24A-35A.
15. Buxbaum S, Geers M, Gross G, et al. Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: what has changed? Med Microbiol Immunol 2003; 192: 177-81.
16. Cherpès TL, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Risk factors for infection with herpes simplex virus type 2: role of smoking, douching, uncircumcised males and vaginal flora. Sex Transm Dis 2003; 30: 405-10.
17. Rostelski T, Kaszuba A, Seneczko M i wsp. Etiologia i klinika nierzeźączkowych zapaleń narządu moczowo-płciowego. Nowa Klinika 2003; 10: 1175-81.
18. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005: 103-5, 485-9.
19. Wysocki J, Salamon-Stowińska D. Zakażenia wirusami *Herpes simplex* – postaci kliniczne i ich leczenie. Zakażenia 2003; 3: 62-7.
20. Tran T, Druce JD, Catton MC, et al. Changing epidemiology of genital herpes simplex virus infection in Melbourne, Australia, between 1980 and 2003. Sex Transm Infect 2004; 80: 277-9.
21. Uusküla A, Raukas E. Atypical genital herpes: report of five cases. Scand J Infect Dis 2004; 36: 37-9.
22. Eberhardt O, Küker W, Dichgans J, Weller M. HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome). Neurology 2004; 63: 758-9.
23. Sun Y, Pei W, Wu Y, et al. Herpes simplex virus type 2 infection is risk factor for hypertension. Hypertens Res 2004; 27: 541-4.
24. Trzcińska A. Zakażenia seksualne i wrodzone wywołane przez herpeswirusy. Przegląd Epidemiologiczny 2001; 55 (Supl. 1): 41-6.
25. Barton S, Celum C, Schacker TW. The role of anti-HSV therapeutics in the HIV-infected host and in controlling the HIV epidemic. Herpes 2005; 12: 15-22.
26. Blower S. Modelling the genital herpes epidemic. Herpes 2004; 11 (Suppl 3): 138A-46A.
27. Szkoda M, Rekosz M, Litwińska B i wsp. Wirusy *Papilloma* i *Herpes* oraz wybrane czynniki ryzyka w etiopatogenezie raka szyjki macicy. Zastosowanie PCR do wykrywania DNA wirusów brodawczaka człowieka i *Herpes simplex*. Med Dośw Mikrobiol 1998; 50: 393-7.
28. Denys A. Latencja wirusów onkogennych. Standardy Medyczne 2003; 4: 1397-401.
29. Behrendt M, Kamińska J, Cymerys Z i wsp. Częstość występowania infekcji wirusowych brodawczaka ludzkiego, opryszczki płciowej, cytomegalii oraz *Chlamydia trachomatis* w narządach płciowych partnerów seksualnych. Gin Pol 1998; 69: 389-93.