



Zakażenie wirusem *Herpes simplex* w czasie ciąży i u noworodków: epidemiologia, diagnozowanie, leczenie i zapobieganie

Elena Anzivino,¹ Daniela Fioriti,² Monica Mischitelli,¹ Anna Bellizzi,¹ Valentina Barucca,¹ Fernanda Chiarini,¹ Valeria Pietropaolo*¹

STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej (herpes simplex virus, HSV) jest jedną z najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową na świecie. Pierwotne zakażenie matki może prowadzić do ciężkiej choroby podczas ciąży i może być powikłane przeniesieniem wirusa na płód lub noworodka.

Ryzyko przeniesienia wirusa z matki na płód lub noworodka stało się dużym problemem medycznym ze względu na wzrastającą liczbę zakażeń HSV, szczególnie kobiet w wieku rozrodczym.

W tym artykule przeglądowym zabrano informacje z piśmiennictwa w celu ustalenia epidemiologii, rozpoznawania, leczenia i zapobiegania zakażeniom HSV wśród ciężarnych i noworodków. Szczególny nacisk położono na znaczenie zakażenia narządów płciowych wirusem opryszczki zwykłej u ciężarnych, jak również zapobieganiu tym zakażeniom aby uchronić noworodki przed zakażeniem HSV.

Wprowadzenie

Zakażenie wirusem herpes simplex należy do najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową na świecie.^{1,2} Wirus herpes simplex typu 2 (HSV-2) jest przyczyną większości przypadków opryszczki narządów płciowych i prawie zawsze przenoszony jest drogą płciową. Do transmisji wirusa herpes simplex typu 1 (HSV-1) dochodzi zazwyczaj w dzieciństwie, drogą inną niż kontakty seksualne. Dowiedziono jednak, że HSV-1 jest odpowiedzialny za większość przypadków opryszczki narządów płciowych w niektórych krajach rozwiniętych.^{1,3,4} W Stanach Zjednoczonych HSV-1 stanowi ważny czynnik etiologiczny opryszczki narządów płciowych, szczególnie wśród młodzieży.^{1,5,6}

Najczęściej zakażenie HSV występuje u kobiet w wieku reprodukcyjnym, a ryzyko przeniesienia z matki na płód lub noworodka stało się ważnym problemem medycznym.^{2,7-11}

W ostatnich badaniach stwierdzono, że najważniejszym czynnikiem ryzyka przeniesienia wirusa z matki na płód/novorodka jest pierwotne zakażenie podczas ciąży. Ryzyko przeniesienia wirusa na noworodka jest większe w przypadku, gdy do pierwotnego zarażenia ciężarnej dochodzi w drugiej połowie ciąży, w porównaniu do zarażenia na wcześniejszym etapie. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zakażenia noworodka HSV jest zastosowanie elektrod umieszczonych na skórze głowy płodu i wiek matki poniżej 21 r.ż. Pamięając o tym możemy objąć zakażoną ciężarną specjalną opieką, jak również zapobiegać zakażeniom ciężarnych.⁸

Autorzy tego artykułu poglądowego zebrali informacje z piśmiennictwa medycznego i publikacji specjalistycznych, aby podkreślić problem zakażenia HSV w czasie ciąży i u noworodków. Swoje badanie skupili na epidemiologii genitalnej HSV, ryzyku przeniesienia, jej wykry-

Adres:

¹Department of Public Health Sciences, Sapienza University, Rome, Italy, ²Department of Urology, Sapienza University, Rome, Italy

e-mail:

Elena Anzivino
elena.anzivino@virgilio.it;
Daniela Fioriti
daniela.fioriti@tin.it;
Monica Mischitelli
monicamischitelli@virgilio.it;
Anna Bellizzi
bellizzi.anna@yahoo.com;
Valentina Barucca
valebarucca@inwind.it;
Fernanda Chiarini
fernanda.chiarini@uniroma1.it;
Valeria Pietropaolo
valeria.pietropaolo@uniroma1.it*

* Adres do korespondencji

Virology Journal 2009, 6:40

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(2):45-58



waniu i obecnie stosowanym leczeniu oraz środkach zapobiegawczych. Informacje pochodzą z bazy danych Medline i aktualnych bibliografii.

Epidemiologia zakażeń HSV, zakażeń w czasie ciąży i transmisji matka-płód

HSV-1 i HSV-2 są DNA wirusów należących do podrodziny *Alphaherpesvirinae*, będącej częścią rodziny *Herpesviridae*. Obydwa wirusy dostają się do organizmu przez komórki nabłonka błony śluzowej oraz uszkodzenia skóry, migrują do tkanki nerwowej, gdzie pozostają w stanie utajenia. HSV-1 odpowiada zazwyczaj za opryszczkę zlokalizowaną na twarzy lub w jamie ustnej i znajduje się w stanie utajenia w zwoju nerwu trójdzielnego, a HSV-2 najczęściej znajduje się w zwoju lędźwiowo-krzyżowym. Obydwa wirusy mogą być odpowiedzialne zarówno za opryszczkę narządów płciowych, jak i okolicy twarzy i jamy ustnej.⁷

W ostatnich latach opryszczka narządów płciowych stała się coraz częściej występującą chorobą przenoszoną drogą płciową.^{2,12} W Stanach Zjednoczonych od końca lat 70. XX wieku seropozytywność na obecność HSV-2 wzrosła o 30%, a zarażona jest jedna osoba na pięć.^{2,13}

W krajach rozwijających się wyraźnie większy wskaźnik zakażeń HSV-2 obserwuje się w Afryce Subsaharyjskiej, gdzie u dorosłych wynosi on 30-80% wśród kobiet, 10-50% wśród mężczyzn i ponad 80% wśród prostytutek.¹² W Afryce południowej dane dotyczą zazwyczaj kobiet, u których częstość występowania HSV-2 wynosi 20-40%. W Azji liczba zarażonych osób jest mniejsza i mieści się w granicach 10-30%.^{3,12}

Seropozytywność w kierunku HSV u pacjentów zgłaszających się do poradni wenerologicznych waha się od 17% we Włoszech (6% w populacji ogólnej) do 40% w Australii (14% ciężarnych).^{14,15}

Wiek i płeć są ważnymi czynnikami ryzyka zakażenia narządów płciowych HSV-2. Częstość występowania zakażenia HSV jest bardzo mała w dzieciństwie i we wczesnym okresie dojrzewania, ale rośnie z wiekiem, osiągając maksimum około 40 r.ż.²

Z badań serologicznych wynika, że w większości zakażone są kobiety w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych (23,1% kobiet i 11,2% mężczyzn) i innych krajów, chociaż we Włoszech seropozytywność mężczyzn (6,7%) jest trochę większa niż kobiet (4,9%). Prawdopodobnie jest to spowodowane młodszym wiekiem kobiet i mniejszą liczbą ich partnerów seksualnych.^{7,16,17} Liczba partnerów seksualnych przekłada się na częstość zakażenia HSV-2.

Regiony geograficzne również wpływają na różnice w częstości występowania zakażeń HSV-2.¹⁴ Seropozytywność wśród chorych na choroby przenoszone drogą płciową w północnych Włoszech była mniejsza niż w Stanach Zjednoczonych, Australii i całych Włoszech,

ale porównywalna do populacji Wielkiej Brytanii i Nowej Zelandii.¹⁴ Dodatkowo pochodzenie etniczne, ubóstwo, uzależnienie od kokainy, wczesne rozpoczęcie kontaktów seksualnych, zachowania seksualne oraz bakteryjne zapalenie pochwy mogą zwiększyć ryzyko zakażenia u kobiet przed ciążą.^{1,18,19}

Wśród ciężarnych częstość występowania opryszczki narządów płciowych jest wysoka. We Włoszech wśród ciężarnych dodatnie wyniki uzyskano u 7,6% w Rzymie i podobnie u 8,4% w północnych Włoszech.¹⁷ Ten wskaźnik jest jednak niższy niż w innych krajach.^{3,4,20} Na przykład w Stanach Zjednoczonych prawie 22% ciężarnych zakażonych jest HSV-2, 10% jest w grupie ryzyka zakażenia od zakażonych partnerów seksualnych (w czasie okresu bezobjawowego), a 2% ciężarnych zaraża się w czasie ciąży, narażając na zarażenie HSV noworodka.^{8,10,21} We Włoszech u około 3% ciężarnych dochodzi do zarażenia w czasie ciąży.²² Zakażeniu wirusem opryszczki podczas ciąży towarzyszą samoistne poronienia, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, poród przedwczesny, wrodzone i noworodkowe zakażenie opryszczką.²³ Ryzyko przeniesienia zakażenia na noworodka wynosi 30-50%, jeżeli do zarażenia HSV przez matkę doszło w zaawansowanej ciąży (w III trymestrze). Jeśli doszło do zakażenia na wcześniejszym etapie ciąży, ryzyko to wynosi około 1%.²⁴ Jeśli do pierwotnego zakażenia HSV dochodzi pod koniec ciąży, nie ma wystarczającego czasu na wytworzenie przeciwciał potrzebnych do zahamowania replikacji wirusa przed porodem. Przeniesienie wirusa z matki na płód w czasie ciąży występuje rzadko. W około 85% przypadków dochodzi do tego w okresie śródporodowym.²⁵ Dodatkowo, badania przeprowadzone wśród ciężarnych zakażonych HIV dowiodły, że w przypadku koinfekcji HSV, ryzyko okołoporodowego przeniesienia HIV na noworodka znacząco wzrasta jeśli u kobiety występują kliniczne objawy opryszczki genitalnej.²⁶

U noworodków może również dojść do zarażenia HSV-1, który najpewniej odpowiedzialny jest za prawie 1/3 nowych przypadków opryszczki genitalnej.¹ Wzrastający udział HSV-1 w etiologii opryszczki genitalnej jest szczególnie wyraźny wśród młodzieży w wieku 16-21 lat mieszkających na środkowym zachodzie Stanów Zjednoczonych, gdzie odpowiedzialny był za 78% przypadków w 2001 roku (w porównaniu do 31% dekadę wcześniej).⁶ Wynika z tego, że istnieje ryzyko przeniesienia HSV-1 na noworodka u młodych ciężarnych, a seks oralny jest czynnikiem ryzyka zakażenia HSV-1.⁶ Liczba zakażeń HSV-1 w dzieciństwie maleje i dlatego coraz więcej młodzieży i młodych dorosłych jest seronegatywna w kierunku HSV w momencie rozpoczęcia życia płciowego.⁸ To tłumaczy obserwowany wzrost pierwotnych zakażeń narządów płciowych HSV-1 w tej grupie wiekowej.



Opryszczka narządów płciowych: objawy kliniczne

Zakażenie genitalne HSV może być objawowe lub bezobjawowe. Zakażenie objawowe zazwyczaj opisywane jest jako opryszczka narządów płciowych i zaliczamy do niego objawy zakażenia pierwotnego, pierwszego epizodu i nawroty. Pierwotna opryszczka genitalna ma najpoważniejszy przebieg, szczególnie w czasie ciąży, ponieważ może powodować ciężkie choroby u noworodków. Jest traktowana jako pierwszy epizod opryszczki wtedy, gdy u pacjenta nie występują przeciwciała przeciwko HSV-1 i HSV-2.²

Pierwotna objawowa opryszczka genitalna pojawia się po okresie wylegania wynoszącym 2-20 dni, jej przebieg jest długi (do 21 dni) i poważny.^{2,11} U kobiet objawia się pęcherzami i owrzodzeniami na zewnętrznych narządach płciowych, także na szyjce macicy. Towarzyszy im ból sromu, dysuria, upławy i powiększenie lokalnych węzłów chłonnych.⁹ Pęcherze i owrzodzenia mogą być również zlokalizowane na wewnętrznej powierzchni ud, pośladkach, kroczu i skórze okolicy okołoodbytowej. U mężczyzn zmiany typowo lokalizują się na żołądki, ale również na penisie, wewnętrznej powierzchni ud, pośladkach i skórze okolicy okołoodbytowej. U obydwu płci zakażenie pierwotne może być powikłane objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle głowy, bóle mięśniowe (u 38% mężczyzn i 68% kobiet). W sporadycznych przypadkach może dojść do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i neuropatii autonomicznej, objawiającej się zastojem moczu (głównie u kobiet).^{9,11} Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obserwowano w 42% pierwotnych zakażeń HSV-2, 12% pierwotnych zakażeń HSV-1 i w 1% nawrotowych.¹¹ Obecność przeciwciał przeciw HSV-1 może osłabić objawy zakażenia HSV-2.¹ W niektórych przypadkach objawy ogólne mogą być jedynymi w zakażeniu HSV-2, a w ponad połowie przypadków pierwotne zakażenie może zostać niezauważone.⁹

Najgroźniejsze w czasie ciąży jest pierwotne zakażenie genitalne HSV, chociaż u większości kobiet pierwsza opryszczka narządów płciowych w czasie ciąży nie jest pierwotna.⁹

Pierwotne zakażenie u kobiet w ciąży jest dla nich groźniejsze niż dla kobiet nieciążarnych. Zapalenie jamy ustnej, sromu i pochwy ma u nich tendencję do szerzenia się, co może spowodować rozsiane zmiany skórne i zajęcie narządów wewnętrznych powikłane zapaleniem wątroby, mózgu, trombocytopenią, leukopenią i koagulopatią.⁹ Mimo że rozsiane zakażenie HSV w czasie ciąży nie jest częste, to śmiertelność wynosi około 50%. Podwyższone ryzyko rozwoju rozsianego zakażenia HSV występuje u kobiet w trzecim trymestrze ciąży z pierwotnym zakażeniem błon śluzowych. Mogą one zarazić noworodka podczas porodu.⁹

Nawrotowe epizody opryszczki charakteryzują się obecnością przeciwciał przeciw określonemu HSV, mają zazwyczaj łagodny przebieg, mniej objawów ostrych niż w przypadku pierwszego epizodu i trwają 7-10 dni. Objawy prodromalne, takie jak świąd, przeczulica, neuralgia mogą wystąpić kilka godzin lub dni przed nawrotem opryszczki.^{2,27} Za większość przypadków nawrotów opryszczki odpowiada HSV-2, ponieważ podlega reaktywacji zdecydowanie częściej niż HSV-1.^{2,7,9}

Okresy bezobjawowe między epizodami opryszczki są ważne klinicznie, ponieważ HSV może okresowo reaktywować się w zakażonych komórkach zwojów i przemieszczać przez aksony do błony śluzowej narządów płciowych bez żadnych objawów klinicznych. To zjawisko nazwane jest bezobjawowym rozsiewaniem wirusa (asymptomatic virus shedding, AVS).^{2,11} Do większości zakażeń drogą płciową dochodzi właśnie w okresie bezobjawowym, ponieważ chorzy nie są świadomi AVS.²⁸ Do zjawiska bezobjawowego rozsiewania wirusa częściej dochodzi u kobiet zakażonych HSV-2 (7%) niż HSV-1 (2%).²

Chociaż ryzyko transmisji wertykalnej w przypadku opryszczki nawrotowej jest małe, to jest ona traktowana jako najczęstsza przyczyna zakażenia noworodków, a poród drogami natury jako najczęstszy mechanizm zarażenia.⁹ W przypadku objawowej nawrotowej opryszczki ryzyko przeniesienia na dziecko znacznie maleje w przypadku wykonania cięcia cesarskiego.^{10,29} Zarażenie dziecka przez kobietę w okresie AVS ma bardzo duże znaczenie, ponieważ u większości noworodków dochodzi do zakażenia, które nie zostaje rozpoznane.

Postępowanie u ciężarnych z pierwotnym lub wtórnym epizodem opryszczki narządów płciowych

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie zakażenia narządów płciowych HSV często jest trudne ze względu na nieswoisty, nietypowy obraz kliniczny i małe nasilenie objawów. Ponadto zakażenie HSV charakteryzuje się okresami objawowymi i bezobjawowymi, podczas których możliwe jest przeniesienie wirusa. Z tego powodu ważne jest prawidłowe rozpoznanie i diagnozowanie, ponieważ wyniki badań laboratoryjnych mają wpływ na dalsze postępowanie medyczne, konsultacje, leczenie, postępowanie u kobiet w ciąży i określanie ryzyka zarażenia dziecka.^{2,11}

Identyfikacja zakażenia HSV może polegać na wykryciu wirusa lub jednej z jego składowych (tab. 1) lub pośrednio na poszukiwaniu w surowicy swoistych przeciwciał (tab. 2).^{2,30-37}



Tabela 1. Bezpośrednie metody wykrywania HSV

Metoda	Rodzaj badanej próbki	Czułość	Swoistość	Zalety	Wady
Izolacja wirusa z hodowli komórek ¹	Wykwity na skórze/błonach śluzowych (stadium):				Konieczność wykonania w specjalistycznych laboratoriach
	Zawartość pęcherzyka	>90%		Złoty standard	Specjalistyczne podłoże transportowe
	Wrzody	95%	~100%	Łatwe pobrania	Transport musi być bardzo szybki, w chłodnych warunkach, bez dostępu światła
	Strupy	70%		Typowanie wirusa	Wyniki w ciągu 2-7 dni
	Błona śluzowa niezmieniona	30%		Określanie fenotypów opornych	Nieodpowiednia do badania płynu mózgowo-rdzeniowego
		Nieznana			Konieczna współpraca z laboratorium
	Biopsje Wymaz ze spojówki/rogówki Noworodki				
Rozpoznanie cytologiczne (test Tzancka) ³⁵	Wykwit na skórze/błonie śluzowej	73-100%	100%	Łatwy, szybki, powtarzalny, niskie koszty	Optymalne objawy to świeże, niepęknięte pęcherze, występujące 1-3 dni
	Biopsja Wymaz ze spojówki/rogówki				
Immunofluorescencja (wykrywanie zakażonych komórek) ³⁰	Wymazy, próbki tkanek, wymazy z dna pęcherzyka	41-70%	>95%	Szybka metoda (wynik możliwy <4 h), możliwość typowania	Świeże pęcherzyki Specjalistyczne laboratorium Wymagania sprzętowe Metoda niewystandaryzowana

Swoiste metody bezpośrednie, takie jak wykrywanie wirusa lub jego antygenów, są najbardziej przydatne u chorych z aktywnymi, pęcherzykowatymi zmianami na lub w okolicy narządów płciowych. W przypadku, gdy wykwity pokryte są strupami lub są niewidoczne, zakażenie HSV-1 lub HSV-2 może być wykryte metodami pośrednimi, polegającymi na poszukiwaniu swoistych IgG przeciwko glikoproteinie G HSV-1 (gG-1), lub glikoproteinie G HSV-2 (gG-2).^{2,30} Metody pośrednie (serologiczne) mogą być przydatne u chorych z objawami, jeśli badania bezpośrednie dały wynik ujemny. Chociaż metody serologiczne nie informują o początku choroby ani nie identyfikują miejsca namnażania wirusa,⁷ pozwalają na wykrycie zakażenia HSV wtedy, gdy metody bezpośrednie są niedostępne lub informacja o serokonwersji jest niezbed-

na.² Ponadto, metody pośrednie przydatne są w określeniu typu nawrotów. Przyjmuje się, że zakażenie narządów płciowych HSV-1 powoduje bardziej nasilone objawy pierwotnego zarażenia, ale mniejszą liczbę nawrotów niż HSV-2.⁷ Swoiste testy różniące HSV-1 od HSV-2 są przydatne, ale nie obligatoryjne, ponieważ leczenie w przypadku obu typów jest takie samo.⁷

LECZENIE

Ciężarne, u których wystąpił pierwszy lub kolejny epizod choroby, mogą być leczone acyklowirem lub walacyklowirem w dawkach rekomendowanych (tab. 3). Ponieważ acyklowir i walacyklowir nie są oficjalnie zarejestrowane do leczenia ciężarnych, chora musi zostać o tym poinformowana i wyrazić zgodę na leczenie przed jego wdroże-

Tabela 1. Bezpośrednie metody wykrywania HSV (cd)

Metoda	Rodzaj badanej próbki	Czułość	Swoistość	Zalety	Wady
Wykrywanie antygenów wirusa metodą ELISA lub EIA ³⁰	Wymazy z wykwitów, zawartość pęcherzyków, wymaz z dna	41-80%	80%	Łatwe pobierania materiału Wykwit nie musi być nienaruszony Metoda szybka (wynik możliwy <4h) Możliwość typowania	Odpowiednia tylko w przypadku świeżych pęcherzyków
Wykrywanie DNA wirusowego metodą PCR ³⁰ lub PCR w czasie rzeczywistym ³¹	Płyn mózgowo-rdzeniowy Ciecz szklista lub wodnista Wykwity na skórze, zawartość pęcherzyków, niezmienniona błona śluzowa	97-98%	~100%	PCR: najczulsza metoda Wynik w ciągu 24-48 h Typowanie wirusa i określanie jego oporności Metoda z wyboru w przypadku badania płynu mózgowo-rdzeniowego PCR w czasie rzeczywistym Szybka amplifikacja Analiza ilościowa Zredukowane ryzyko zanieczyszczenia Metoda z wyboru w badaniu zmian skórnych	Tylko w specjalistycznych laboratoriach Metoda niewystandaryzowana Nieuznana dla wszystkich rodzajów próbek Ryzyko zanieczyszczenia (PCR) Wysoki koszt (PCR w czasie rzeczywistym)

niem.⁹ Nie odnotowano jednak żadnych nieprawidłowości płodu podczas leczenia tymi lekami, ale odległe następstwa nie są znane.³⁸⁻⁴⁰

Randomizowane badania wykazały, że supresyjne leczenie acyklowirem lub walacyklowirem od 36 tygodnia ciąży aż do porodu znacznie zmniejsza częstość klinicznych objawów zakażenia i namnażania wirusa w okresie porodu. Tym samym zmniejsza potrzebę wykonywania cięcia cesarskiego i najprawdopodobniej ryzyko przeniesienia wirusa na noworodka (tab. 3).⁴¹⁻⁴⁵

METODY PORODU

Jeżeli do pierwotnego zakażenia dojdzie w I lub II trymestrze ciąży, należy od 32 tygodnia badać wydzielinę z pochwy w kierunku wirusa metodą hodowli.²² Jeżeli

dwa następujące po sobie wyniki będą ujemne i nie pojawią się wykwity opryszczki na narządach płciowych, poród może odbyć się drogą naturalną (ryc. 1, cześć A1). Jeżeli w momencie porodu występuje pełna serokonwersja, wykonanie cięcia cesarskiego nie jest konieczne, ponieważ ryzyko transmisji HSV na dziecko jest małe, a dziecko będzie chronione przez przeciwciała matczyne.^{9,22}

Nie określono jasnych wytycznych w przypadku, gdy do pierwotnego zakażenia dojdzie w III trymestrze ciąży. Większość wytycznych proponuje wykonanie cięcia cesarskiego u kobiet, u których wystąpiły jawne objawy kliniczne zakażenia w ostatnich 4-6 tygodniach ciąży. W ich przypadku nie jest możliwe uzyskanie pełnej serokonwersji do dnia porodu i zarażenie nowo-

Tabela 2. Pośrednie metody wykrywania HSV

Metoda	Rodzaj badanej próbki	Czułość	Swoistość	Zalety	Wady
Western Blot ²	Surowica	~100%	~100%	Różnicuje wirus HSV-1 z HSV-2 Wykrywa wczesną serokonwersję HSV-2 u osób wcześniej zarażonych HSV-1	Niedostępny w sprzedaży komercyjnej Droga Wynik po 2-3 dniach
EIA ² (metoda immuno-enzymatyczna)	Surowica	93-98%	93-98%	Test dostępny komercyjnie Różnicuje HSV-1 z HSV-2	Mniejsza czułość (niż w testach amplifikacji) ²
Testy POCT	Surowica Krew włośniczkowa ³⁷	96%	87-98%	Tańszy niż Wester-blot ² Szybki wynik (6 min) ³⁷ Łatwy w wykonaniu ³⁷ Wykrywa w 80% serokonwersję w stosunku do HSV-2 w ciągu 4 tyg. od kontaktu z wirusem ³⁷	Komercyjnie dostępny jedynie dla HSV-2 ² Drogi ³⁶ Nie nadaje się do skringu ³⁶ Całościowo mało przydatny (szybki) ³⁶

rodka jest możliwe.^{9,23,30,46-48} Jeżeli poród drogami natury jest nieunikniony, matce i noworodkowi należy podać dożylnie acyklowir, ponieważ ryzyko transmisji jest wysokie (41%) (ryc. 1, część A2).²²

Ciężarnym, u których dojdzie do nawrotu opryszczki narządów płciowych kilka tygodni przed planowaną datą porodu, należy podawać supresyjną dawkę acyklowiru lub walacyklowiru przez ostatnie 4 tygodnie ciąży. Od 36 tygodnia ciąży zalecany jest posiew wydzieliny pochwowo-szyjkowej na obecność wirusa.^{22,47} W przypadku, gdy nie ma klinicznych objawów opryszczki, ale wynik posiewu przed porodem jest dodatni, należy wykonać cięcie cesarskie.^{10,30} Jeśli jednak przed samym porodem wyniki wszystkich posiewów są ujemne i nie ma objawów

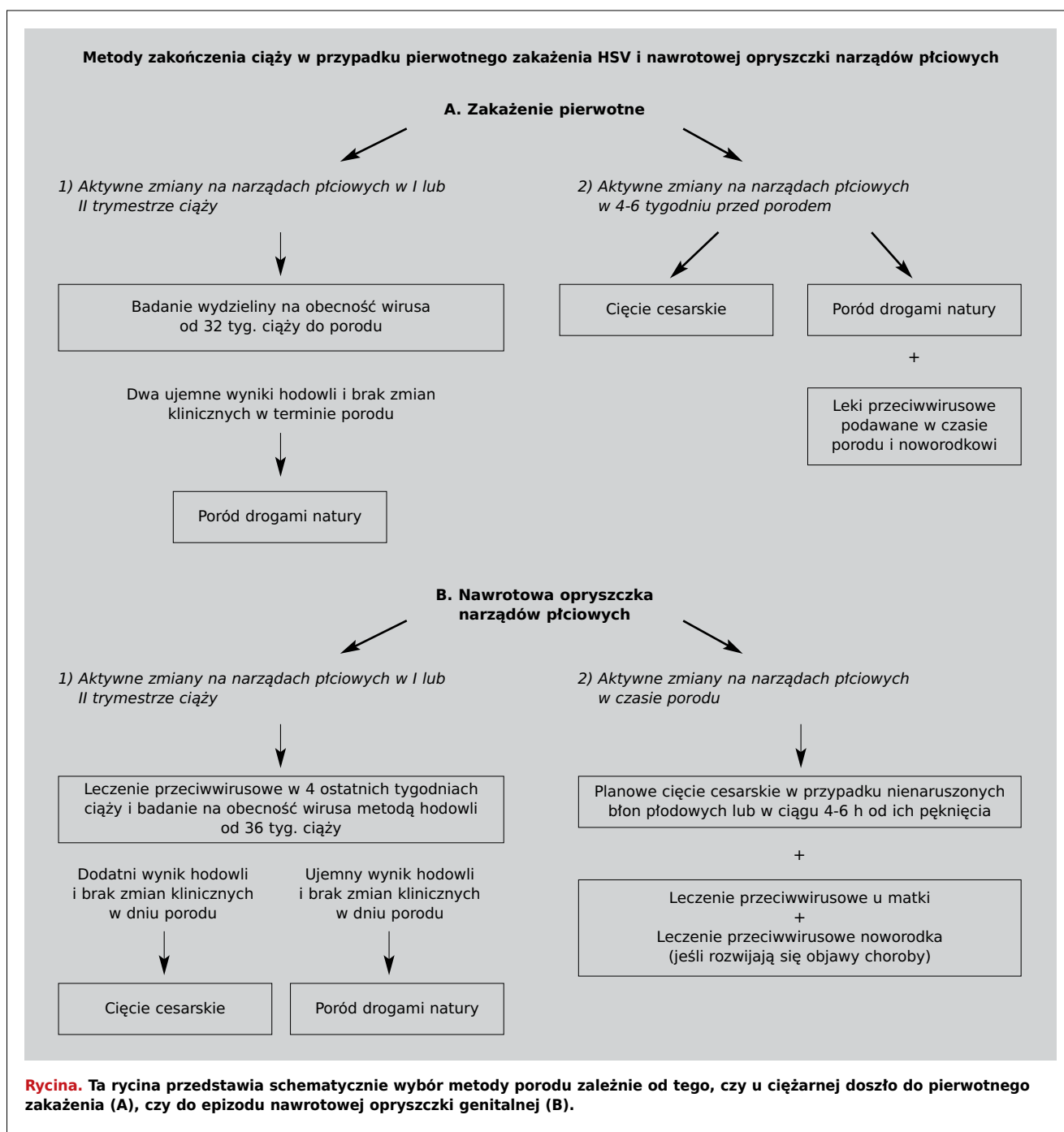
klinicznych, poród może się odbyć drogami natury (ryc. 1, część B1).⁴⁷

W przypadku występowania aktywnych wykwitów opryszczki lub objawów prodromalnych na początku porodu, a ryzyko ekspozycji dziecka jest duże, należy jak najszybciej wykonać cięcie cesarskie w ciągu 4-6 h od pęknięcia błon płodowych, jeśli tylko płuca płodu są dojrzałe.^{22,30,49} Nie ma określonych wytycznych w przypadku, gdy płuca płodu są niedojrzałe.^{9,30}

Wykonanie cięcia cesarskiego przed pęknięciem błon płodowych teoretycznie eliminuje ryzyko śródporodowej transmisji wirusa,^{7,10} w rzeczywistości istnieje pewne ryzyko jego przeniesienia.^{10,50} Leczenie przeciwwirusowe acyklowirem zalecane jest u matki i ewentualnie u noworodka (ryc. 1, część B2).³⁰

Tabela 3. Leczenie przeciwwirusowe opryszczki genitalnej u ciężarnych

Cięża	Pierwszy epizod			Nawroty		
	Leki przeciwwirusowe	Rekomendowana dawka dobową	Czas trwania terapii	Leki przeciwwirusowe	Rekomendowana dawka dobową	Czas trwania terapii
Leczenie krótkotrwałe	Acyklowir	Doustnie: 5 x 200 mg	10 dni	Acyklowir	Doustnie: 5 x 200 mg	5 dni
	Walacyklowir	Doustnie: 2 x 500 mg	10 dni	Walacyklowir	Doustnie: 2 x 500 mg	5 dni
Leczenie supresyjne	Acyklowir	Doustnie: 3 x 400 mg		Acyklowir	Doustnie: 3 x 400 mg	
	Walacyklowir	Doustnie: 2 x 250 mg	Od 36 tygodnia ciąży do porodu	Walacyklowir	Doustnie: 2 x 250 mg	Od 36 tygodnia ciąży do porodu



Zakażenie HSV u noworodków

DROGA ZARAŻENIA I OBJAWY KLINICZNE

Do zarażenia noworodka może dojść w macicy, podczas porodu lub po porodzie. Matka jest najczęstszym źródłem zakażenia w dwóch pierwszych przypadkach.⁵¹

Zakażenie wewnątrzmaciczne zdarza się rzadko i odpowiada za 5% zakażeń noworodków. Zaobserwo-

wano, że wysokie ryzyko transmisji wewnątrzmacicznej (około 50%) występuje u ciężarnych, u których doszło do rozsianego zakażenia, którego czynnikiem etiologicznym w 90% jest HSV-2. Zarówno pierwotne, jak i wtórne zakażenie mogą spowodować choroby wrodzone u dziecka, nawet jeśli ryzyko po przebyciu wtórnego epizodu opryszczki jest małe. Do masowej transmisji wewnątrzmacicznej wirusa dochodzi



w pierwszych 20 tygodniach ciąży i może spowodować poronienie, poród martwego płodu i wady wrodzone u dzieci, które przeżyły.⁹ Umieralność okołoporodowa wynosi około 50%.¹¹

W 85-90% przypadków do zakażenia dziecka dochodzi podczas porodu, a w 5-10% we wczesnym okresie porodzeniowym. Za 70-85% zakażeń odpowiedzialny jest wirus HSV-2, a za pozostałe HSV-1.⁵⁰ Zakażenie HSV-2 ma zazwyczaj cięższy przebieg i gorsze rokowanie niż HSV-1.^{7,52} Zakres występowania zakażenia HSV mieści się w granicach 1/3200-1/20000 żywo urodzonych dzieci.^{10,53-56}

Przeniesienie wirusa na dziecko zależy od klinicznego obrazu choroby u matki podczas porodu. Opryszczka u noworodków urodzonych przez matki, u których doszło do pierwotnego zakażenia, jest dużo częstsza niż gdy u matki wystąpiło wtórne zakażenie (<3%).^{22,57} Do większości zakażeń (około 70%) dochodzi w wyniku przeniesienia wirusa na dziecko z matki z bezobjawową postacią zakażenia w okresie okołoporodowym.⁴³

Późne pęknięcie błon płodowych jest czynnikiem ryzyka zarażenia noworodka.⁵¹ U ciężarnych z aktywnymi zmianami na narządach płciowych zazwyczaj wykonuje się cesarskie cięcie. Nie jest jednak pewne, czy ten zabieg zmniejsza ryzyko zarażenia dziecka HSV.¹⁰ Inwazyjne procedury położnicze i wykonanie elektrokardiogramu płodu z zastosowaniem elektrod umieszczanych na skąplie noworodka w dużym stopniu zwiększa ryzyko zarażenia noworodka, ponieważ otwiera nowe drogi zakażenia.^{54,58-62}

Stan kliniczny zakażonego noworodka, u którego prawie zawsze występują objawy, a często kończy się zgonem, jest adekwatny do nasilenia zakażenia.⁵¹ Wrodzone zakażenie wewnątrzmaciczne zazwyczaj wywołuje objawy w ciągu pierwszych 48 h po urodzeniu i charakteryzujące się pęcherzykami lub bliznami na skórze, zmianami w obrębie gałki ocznej (zapalenie naczyńki i siatkówki, małopocze, zaćma), neurologicznymi (zwapnienia wewnątrzczaszkowe, mikrocefalia, drgawki, encefalopatia), opóźnieniem wzrostu i zaburzeniami psychoruchowymi.⁹ Objawy występujące u dzieci zakażonych śródporodowo i po urodzeniu można podzielić na trzy duże grupy: 1) obejmujące skórę, oczy i jamę ustną, towarzyszy im niska śmiertelność, ale wysoka zachorowalność, istnieje ryzyko zapalenia mózgu i choroby rozsianej w przypadku nieleczenia,⁵⁸ 2) zapalenie mózgu w przebiegu HSV bez lub z zajęciem skóry, oczu i jamy ustnej, które spowoduje zgon większości dzieci,⁶³ 3) postać rozsiana z zajęciem wielu narządów (włączając ośrodkowy układ nerwowy, wątrobę, płuca, mózg, nadnercza, skórę, oczy i jamę ustną). W tej postaci śmiertelność sięga 80% w przypadku niezastosowania leczenia.^{51,58}

Do najczęstszych objawów zakażenia należą (zgodnie z częstością występowania): pęcherze na skórze 68%, gorączka 39%, ospałość 38%, drgawki 27%, zapalenie spo-

jówek 19%, zapalenie płuc 13%, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) 11%. Objawy tylko czasami występują zaraz po urodzeniu, zazwyczaj rozwijają się w ciągu 5 dni od urodzenia, ale mogą pojawić się nawet w 4-6 tygodniu życia.^{30,63}

U 50% zarażonych noworodków dochodzi do miejscowego zakażenia, u 33% do zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a w 17% jest to rozsiane zakażenie.^{9,30} W kilku badaniach zaobserwowano, że rozsiane zakażenie charakteryzuje się głównie niewydolnością wątroby i nadnerczy, z towarzyszącymi objawami wstrząsu i rozszanym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym.^{51,52,54} Do innych objawów postaci rozsianej należą drażliwość, drgawki, zespół zaburzeń oddechowych, żółtaczka i często charakterystyczna osutka pęcherzykowa, uznawana za objaw patognomoniczny. U ponad 20% noworodków z postacią rozsianą nie dochodzi jednak do rozwoju osutki. Zapalenie mózgu jest częstym powikłaniem rozsianego zakażenia HSV i występuje w 60-75% przypadków. Śmiertelność w przypadku nieleczenia wynosi 80%.⁵¹

Pomimo dostępności leczenia przeciwwirusowego u noworodków zakażonych HSV, wyniki nie są dobre, szczególnie u dzieci z postacią rozsianą i zajęciem OUN.⁵⁵ Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, z towarzyszącą lub nie postacią rozsianą, charakteryzuje się krwotoczno-martwiczym zapaleniem mózgu objawiającym się ospałością, drgawkami (uogólnionymi i ogniskowymi), drażliwością, drżeniem, brakiem apetytu, spadkiem lub wzrostem temperatury, objawami piramidowymi, uwypukleniem ciemiączka.^{9,51} Mimo że śmiertelność noworodków z zapaleniem mózgu wynosi tylko 5%, to u 50% powstają poważne ubytki neurologiczne. Śmiertelność w postaci rozsianej z zajęciem wielu narządów wynosi około 30%, a u 20% powstają poważne ubytki neurologiczne.⁵⁵ Po przebyciu zakażenia HSV u noworodka może dojść do nawrotowych epizodów opryszczki.⁶⁵ Przebieg choroby zależy od jej postaci i rodzaju wirusa. U dzieci z zakażeniem skóry, oczu i jamy ustnej wywołanym przez HSV-1 nie dochodzi do powikłań, natomiast przy zakażeniu HSV-2 u 3% noworodków dojdzie do powikłań neurologicznych. W przypadku dzieci z zapaleniem mózgu o etiologii HSV-1 rokowanie jest dużo lepsze niż w przypadku HSV-2. HSV-1 powoduje ostre objawy neurologiczne u 25% noworodków, a HSV-2 u 50%. W przypadku postaci rozsianej jest odwrotnie. U 70% dzieci z postacią rozsianą wywołaną przez HSV-1 dochodzi do śmierci lub ciężkich ubytków neurologicznych, w porównaniu do 50% takich powikłań w przypadku HSV-2.⁵⁵

DIAGNOSTYKA

Jeżeli wiemy o okołoporodowej ekspozycji na HSV, należy wykonać wymaz ze spojówek, części ustnej gardła

**Tabela 4. Leczenie przeciwwirusowe zakażenia HSV u noworodków**

Noworodki	Leki przeciwwirusowe	Rekomendowana dawka dobową	Długość terapii
Leczenie zakażenia HSV u noworodków	Acyklowir	Dożylnie: 3 x 10-20 mg/kg	Zakażenie miejscowe: 14 dni Zakażenie rozsiane lub zajęcie OUN: 21 dni
Supresyjne leczenie nawrotów opryszczki po zakażeniu HSV u noworodków	Acyklowir	Doustnie: 2-3 x 300 mg/m ²	Od kilku tygodni do miesięcy

Źródło: Swiss Herpes Management Forum, 2004

i odbytu noworodka w ciągu 24-48 h po urodzeniu. Ponadto, należy monitorować takie dzieci przez 4-6 tygodni. Jeżeli na podstawie objawów klinicznych podejrzewamy u noworodka zakażenie, należy wykonać posiew moczu, krwi i wymazów z pęcherzyków, spojówek, części ustnej gardła i odbytu/stolca w kierunku wirusa. Dodatkowo powinno się wykonać badanie HSV-PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego, podstawowe badania laboratoryjne, komputerowe mózgu i okulistyczne (tab. 1).

LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE I ROKOWANIE

U wszystkich noworodków podejrzanych lub zdiagnozowanych w kierunku zakażenia HSV należy wprowadzić dożylnie leczenie acyklowirem w dawce 60 mg/kg/24 h. Od szybkiego wprowadzenia leczenia w dużym stopniu zależy rokowanie, szczególnie w postaci rozsianej. Zakażenie wirusem HS ograniczone do skóry, oczu i jamy ustnej wymaga leczenia przez 14 dni, a w przypadku postaci rozsianej lub zajęcia ośrodkowego układu nerwowego leczenie należy kontynuować przez 21 dni (tab. 4).^{9,30,50}

Supresyjne leczenie przeciwwirusowe należy wprowadzić u dzieci, u których wystąpiła nawrotowa opryszczka po przebyciu zakażenia HSV (tab. 4).^{9,30,66} Należy zwrócić szczególną uwagę na dzieci z opryszczką, aby zapobiec wirusowemu zapaleniu rogówki.³⁰

Mimo iż dowiedziono, że wysokie dawki dożylnie stosowanego acyklowiru przez odpowiednio długi czas są skuteczne,^{30,67} nadal występuje wysoka śmiertelność i zachorowalność noworodków. Wynika to z faktu, że acyklowir może działać jedynie supresyjnie na HSV, nie eliminując go w pełni z organizmu.⁵⁰

Zlokalizowana postać choroby ustępuje bez szkodliwych następstw, natomiast zajęcie ośrodkowego układu nerwowego jest przyczyną zgonu 6% chorych, a u 69% wywołuje trwale późne następstwa. Uogólnione zakażenia powodują zgon 31% chorych, a wystąpienie późnych następstw u 17%.^{30,67}

Zapobieganie zakażeniu HSV u noworodków

Zapobieganie zakażeniu u noworodków jest trudne ze względu na dużą liczbę niezdiagnozowanych lub bezobjawowych zakażeń u kobiet.⁷ Bardzo ważne jest określenie czynników ryzyka zakażenia u matki. Pierwszym i najważniejszym krokiem jest określenie jej statusu serologicznego w celu ustalenia podatności na zakażenie w pierwszych miesiącach ciąży.⁸ Wytyczne American College of Obstetrician and Gynecology (ACOG) obowiązujące w Stanach Zjednoczonych nie uwzględniają wykonywania uniwersalnych testów, ponieważ w obecnym czasie swoiste testy serologiczne nie są szeroko dostępne, a ich wiarygodność jest kwestionowana.^{8,50} Najlepszym działaniem prewencyjnym jest unikanie ekspozycji noworodka na wirusa podczas pierwotnej opryszczki genitalnej u kobiety w ostatnim trymestrze ciąży. W przypadku nawrotowej opryszczki ryzyko zakażenia noworodka jest małe.⁹ Podczas pierwszej wizyty ciężarnej u ginekologa należy zapytać ją i jej partnera o zakażenie HSV w przeszłości.^{47,50,68} Kobietom z ujemnym wywiadem w kierunku opryszczki, a zwłaszcza tym, których partnerzy chorują na opryszczkę, należy zalecić unikanie kontaktów seksualnych podczas nawrotów choroby w celu uniknięcia zakażenia (ma to największe znaczenie w trzecim trymestrze ciąży).^{9,50} Należy również rekomendować ciężarnym używanie prezerwatyw przez cały okres ciąży aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, nawet jeśli u partnerów nie występują aktywne ogniska opryszczki.^{9,50} Trzeba jednak pamiętać, że prezerwatywy nie zapewniają pełnej ochrony przed zarażeniem.⁷ Wszystkim ciężarnym z aktywną opryszczką przed porodem lub z częstymi nawrotami, należy zalecić profilaktyczne przyjmowanie acyklowiru lub walacyklowiru w III trymestrze ciąży.^{7,8,41-43,50,69} U wszystkich kobiet, u których podejrzewamy zakażenie HPV, przed porodem należy przeprowadzić ostrożne badanie sromu, pochwy i szyjki macicy. Powinno się unikać przypadkowego przebiccia błon płodowych.^{8,50} U wszystkich



ciężarnych z aktywnym zakażeniem lub objawami prodromalnymi zaleca się wykonanie cięcia cesarskiego, nawet jeśli błony płodowe są całe.⁵⁰ Jeżeli nie występują aktywne zmiany opryszczkowe poród może przebiegać drogami natury, ale wszystkie obecne wykwyty muszą być przed porodem zaopatrzone opatrunkiem okluzyjnym.^{47,50} Kleszczy, próżności i monitoringu z zastosowaniem elektrod umieszczonych na skądle noworodka należy używać tylko wtedy, gdy są niezbędne, ponieważ ich zastosowanie zwiększa ryzyko zakażenia HPV.^{8,50}

Noworodki urodzone przez kobiety z aktywnymi zmianami na narządach płciowych, z potwierdzonym zakażeniem HPV lub z jego podejrzeniem, należy izolować. Powinno zachować się należyte środki ostrożności, aby uniknąć bezpośredniego kontaktu z wykwitami na skórze i błonach śluzowych, wydzielinami i płynami ustrojowymi dziecka. Konieczne jest jak najszybsze podanie noworodkowi acyklowiru dożylnie.^{9,50} Ponieważ noworodki mogą zarazić się HSV również po urodzeniu, należy ograniczyć kontakt z nimi pielęgniarce, członkom rodziny, matce i wszystkim innym osobom, jeżeli występują u nich aktywne zmiany opryszczkowe w jamie ustnej, na skórze lub piersiach.⁹

Badania nad szczepionką

Rozwój szczepionek przeciw HSV ma duże znaczenie zarówno dla populacji osób immunokompetentnych, jak i pozbawionych odporności przeciwko wirusowi. Ponieważ HSV może powodować zakażenie latentne z okresami reaktywacji, szczepionka ma znaczenie lecznicze i profilaktyczne.

Profilaktyczne działanie szczepionki polega na zapobieganiu zakażeniu lub szybszemu zdrowieniu. Szczepienia mogą zmniejszać liczbę zakażeń HSV-2, nawrotów, jak również rozprzestrzenianie się wirusa. W niektórych przypadkach może jednak dojść do zwiększenia liczby zakażeń HSV-2, ponieważ szczepionka powoduje redukcję objawów, ale nie hamuje rozprzestrzeniania się wirusa. Szczepionka Chiron-gD2gB2-MF59 zapewnia jedynie kilkumiesięczną ochronę przed wirusem, a szczepionka GlaxoSmithKline (GSK)-gD2-alum-MPL nie ma zastosowania u mężczyzn lub kobiet zarażonych HSV-1, jednak redukuje ryzyko zarażenia i rozwoju zakażenia HSV-2 u zdrowych kobiet. Dalsze badania nad działaniem szczepionki GSK przeciw HSV-1 ciągle trwają.⁷⁰

Prowadzonych jest wiele badań nad nowymi szczepionkami, z użyciem szczepionek podjednostkowych, peptydowych, z użyciem wektorów wirusowych, wirusowego DNA. Przyczyniają się one do rozwoju wiedzy nad profilaktyką i leczeniem, kilka nowych terapii zostało użytych w opanowaniu choroby i jej rozprzestrzeniania, ale wyniki nie są w pełni zadowalające

lub preparaty nie działają na wirusa w formie przetrwałej.⁷¹

Zastosowanie szczepionek wzrasta, głównie ze względu na szybki rozwój mikrobiologii molekularnej i genetyki inżynieryjnej. Stosuje się szczepionki z żywymi lub atenuowanymi wirusami oraz podjednostkowe z rekombinowanymi glikoproteinami wirusowymi podłączonymi do adjuwantów.⁷²

Mimo że badania przeprowadzane na zwierzętach z użyciem szczepionek mających zapobiec zakażeniu narządów płciowych i noworodków dają obiecujące wyniki, to badania kliniczne u ludzi z użyciem szczepionki przeciw HSV-2 nie przyniosły korzystnych rezultatów. W obecnie prowadzonych badaniach nad szczepionką z użyciem glikoproteiny D wirusa HSV-2 i alummorfoliny (MPL) jako adjuwantu wykazano protekcję przed rozwojem objawów klinicznych u 73% badanych i zahamowanie przeniesienia wirusa w 40% przypadków.⁷³ Działanie protekcyjne szczepionki MPL występowało jedynie u kobiet seronegatywnych w stosunku do HSV-1 i HSV-2, bez działania ochronnego u mężczyzn i kobiet HSV-1 seropozytywnych.³

Mimo że wynaleziono wiele szczepionek o działaniu ochronnym i terapeutycznym, żadna nie jest w pełni skuteczna.

Podsumowanie

W piśmiennictwie można znaleźć wiele danych na temat zarażeń wirusem ciężarnej od jej partnera, jak również na temat przeniesienia wirusa z matki na dziecko, szczególnie podczas pierwotnego zakażenia w trzecim trymestrze ciąży.

Ponieważ liczba przypadków opryszczki narządów płciowych i zakażeń u noworodków ciągle wzrasta, uwaga autorów skupiła się na zapobieganiu przeniesienia wirusa z matki na płód, jak również na postępowaniu z zarażoną matką lub noworodkiem. Konieczne są dalsze badania nad HSV-1 i HSV-2 oraz nad wynalezieniem skutecznych środków, które pozwolą uniknąć zarażenia wirusami. Badania nad szczepionką powinny skupić się na trzech podstawowych problemach: latencją wirusa, ucieczką immunologiczną wirusa i jego wysoką seroprewalencją.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Wkład autorów: EA, DF, MM, AB, VB, FC i VP są pomysłodawcami badania, mieli udział w jego tworzeniu i koordynowali je. Pozostali autorzy przeczytali i zaakceptowali tekst końcowy.

Podziękowania dla Ministero dell'Università e della Ricerca (MIUR), Włochy.

© 2009 Anzivino et al.; licensee BioMed Central Ltd.

Ten artykuł ma charakter otwarty, na warunkach Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), które pozwalają na jego powielanie, publikowanie, dystrybucję pod warunkiem, że jest cytowany zgodnie z oryginałem.



Piśmiennictwo

- Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, Berman SM, Markowitz LE: Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296:964-973.
- Cusini M, Ghislanzoni M: The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:9-16.
- Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes SJ, Geretti AM: Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sex Transm Infect* 2007;83:16-22.
- Gupta R, Warren T, Wald A: Genital herpes. *Lancet* 2007, 22:2127-2137.
- Smith PD, Roberts CM: American college health association annual pap test and sexually transmitted infection survey: 2006. *J Am Coll Health* 2009;57:389-394.
- Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ: Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003;30:797-800.
- Kriebs JM: Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. *J Midwifery Womens Health* 2008;53:202-208.
- Baker DA: Consequences of herpes simplex virus in pregnancy and their prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:73-76.
- Sauerbrei A, Wutzler P: Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007;196:89-94.
- Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203-209.
- Desselberger U: Herpes simplex virus infection in pregnancy: diagnosis and significance. *Intervirology* 1998;41:185-190.
- Weiss H: Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 2004;11:24A-35A.
- Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, St Louis ME: Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337:1105-1111.
- Cusini M, Cusan M, Parolin C, Scioccati L, Decliva I, Mengoli C, Suligoi B, Palù G: Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 infection among attendees of a sexually transmitted disease clinic in Italy. *Italian Herpes Forum. Sex Transm Dis* 2000;27:292-295.
- Cunningham AL, Lee FK, Ho DW, Field PR, Law CL, Packham DR, McCrossin ID, Sjögren-Jansson E, Jeansson S, Nahmias AJ: Herpes simplex virus type 2 antibody in patients attending antenatal or STD clinics. *Med J Aust* 1993;158:525-528.
- Smith JS, Robinson NJ: Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus type 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2002;186:S3-S8.
- Suligoi B, Cusan M, Santopadre P, Palù G, Catania S, Girelli G, Pala S, Vullo V: HSV-2 specific seroprevalence among various populations in Rome, Italy. *The Italian Herpes Management Forum. Sex Transm Infect* 2000;76:213-214.
- Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA, Lurie JG, Hillier SL: Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003;37:319-325.
- Gottlieb SL, Douglas JM Jr, Schmid DS, Bolan G, Iatesta M, Malotte CK, Zenilman J, Foster M, Barón AE, Steiner JF, Peterman TA, Kamb ML, Project RESPECT Study Group: Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *J Infect Dis* 2002;186:1381-1389.
- Arvaja M, Lehtinen M, Koskela P, Lappalainen M, Paavonen J, Vesikari T: Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections in pregnancy. *Sex Transm Infect* 1999;75:168-171.
- Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L: Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:845-856.
- Ciavattini A, Vichi M, Rinci A, Tsiroglou D: Infezioni virali in gravidanza: gestione e raccomandazioni. *La Colposcopia in Italia* 2007;2:11-16.
- Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, Watts DH, Bery S, Herd M, Corey L: The acquisition of herpes simplex during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509-515.
- Centers for Disease Control and Prevention Website: Sexually transmitted disease guidelines. [<http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/rr5511.pdf>].
- Enright AM, Prober CG: Neonatal herpes infection: Diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002;7:283-291.
- Chen KT, Segú M, Lumey LH, Kuhn L, Carter RJ, Bulterys M, Abrams EJ, New York City Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (PACTS) Group: Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2005;106:1341-1348.
- Whitley RJ: Herpes simplex viruses. In *Fields Virology* 3rd edition. Lippincott-Raven, Philadelphia; 1996;2297-2342.
- Dickson N, van Roode T, Herbison P, Taylor J, Cunningham A, Paul C: Risk of herpes simplex virus type 2 acquisition increases over early adulthood: Evidence from a cohort study. *Sex Transm Infect* 2007;83:87-90.
- Hollier LM, Wendel GD: Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD004946.
- Swiss Herpes Management Forum: Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection in the neonate. *Swiss Med Wkly* 2004;134:205-214.
- Reil H, Bartlime A, Drerup J, Grewing T, Korn K: Clinical validation of a new triplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection and discrimination of Herpes simplex virus types 1 and 2. *J Mol Diagn* 2008, 10:361-367.
- Scouler A, Gillespie G, Carman WF: Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78:21-25.
- Coyle PV, Desai A, Wyatt D, McCaughey C, O'Neill HJ: A comparison of virus isolation, indirect immunofluorescence and nested multiplex polymerase chain reaction for the diagnosis of primary and recurrent herpes simplex type 1 and type 2 infections. *J Virol Methods* 1999;83:75-82.
- Slomka MJ, Emery L, Munday PE, Moulds M, Brown DW: A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol* 1998;55:177-183.
- Folkers E, Oranje AP, Duivenvoorden JN, Veen JP van der, Rijlaarsdam JU, Emsbroek JA: Tzanck smear in diagnosing genital herpes. *Genitourin Med* 1988;64:249-254.
- Current and emerging technologies of sexually transmitted diseases. National Coalition of STD Directors October 5, 2007; New Orleans, Louisiana.
- Ashley RL, Eagleton M, Pfeiffer N: Ability of a rapid serology test to detect seroconversion to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G soon after infection. *J Clin Microbiol* 1999;37:1632-1633.
- Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, Andrews EB: Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir in pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:201-207.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation: a reference guide to foetal and neonatal risk* Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2002.
- Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB: Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:159-163.
- Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R: Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:774-781.
- Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, Laibl VR, Roberts SW, Sanchez PJ, Wendel GD Jr: Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:141-147.
- Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD: Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396-1402.
- Major CA, Towers CV, Lewis DF, Garite TJ: Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1551-1555.
- Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, Corey L: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:836-843.
- Patel R, Barton SE, Brown D, Cowan FM, Kinghorn GR, Munday PE, Scouler A, Timmins D, Whittaker M, Woolley P, Herpes Simplex Virus Special Interest Group of the Medical Society for the Study of Venereal Diseases, United Kingdom, European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization: European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001;12:34-39.



47. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:165-173.
48. Clinical Effectiveness Group: National guideline for the management of genital herpes. *Sex Transm Infect* 1999;75:S24-S28.
49. American Academy of Pediatrics: Herpes simplex. In *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases* 26th edition. Edited by: Pickering LK. Elk Grove Village, IL; 2003;344-353.
50. Rudnick CM, Hoekzema GS: Neonatal herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2002;6:1138-1142.
51. Whitley RJ, Gnann JW Jr: Herpes simplex virus. In *Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases* Edited by: Tyring SK, Yen-Moore A. Informa Health Care, USA; 2002;69-117.
52. Meerbach A, Sauerbrei A, Meerbach W, Bittrich HJ, Wutzler P: Fatal outcome of herpes simplex virus type 1-induced necrotic hepatitis in a neonate. *Med Microbiol Immunol* 2006;195:101-105.
53. Mahnert N, Roberts SW, Laibl VR, Sheffield JS, Wendel GD Jr: The incidence of neonatal herpes infection. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:55-56.
54. Brown Z: Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes* 2004;11 Suppl 3:175A-186A.
55. Whitley R: Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:243-246.
56. Marques AR, Straus SE: Herpes simplex type 2 infections – an update. *Dis Mon* 2000;46:327-359.
57. Kesson AM: Management of neonatal herpes simplex virus infection. *Paediatr Drugs* 2001;3:81-90.
58. Arvin AM, Whitley RJ, Gutierrez KM: Herpes simplex virus infections. In *Infectious Diseases of the Foetus and Newborn Infant* Elsevier Saunders, Philadelphia, PA; 2006: 845-865.
59. Goldkrand JW: Intrapartum inoculation of herpes simplex virus by foetal scalp electrode. *Obstet Gynecol* 1982;59:263-265.
60. Guill MA, Aton JK, Rogers RB: Neonatal herpes simplex associated with foetal scalp monitor. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:408-409.
61. Kaye EM, Dooling EC: Neonatal herpes simplex meningoencephalitis associated with foetal monitor scalp electrodes. *Neurology* 1981; 31:1045-1047.
62. Parvey LS, Ch'ien LT: Neonatal herpes simplex virus infection introduced by foetal-monitor scalp electrodes. *Pediatrics* 1980;65:1150-1153.
63. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, Rathore M, Bradley JS, Diaz PS, Kumar M, Arvin AM, Gutierrez K, Shelton M, Weiner LB, Sleasman JW, de Sierra TM, Soong SJ, Kiell J, Lakeman FD, Whitley RJ, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group: Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223-229.
64. Greenes DS, Rowitch D, Thorne GM, Perez-Atayde A, Lee FS, Goldmann D: Neonatal herpes simplex virus infection presenting as fulminant liver failure. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:242-244.
65. Kimura H, Futamura M, Ito Y, Ando Y, Hara S, Sobajima H, Nishiyama Y, Morishima T: Relapse of neonatal herpes simplex virus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:483-486.
66. Kimberlin D, Powell D, Gruber W, Diaz P, Arvin A, Kumar M, Jacobs R, Van Dyke R, Burchett S, Soong SJ, Lakeman A, Whitley R: Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: results of a phase I/II trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:247-254.
67. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, Rathore M, Bradley JS, Diaz PS, Kumar M, Arvin AM, Gutierrez K, Shelton M, Weiner LB, Sleasman JW, de Sierra TM, Weller S, Soong SJ, Kiell J, Lakeman FD, Whitley RJ, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group: Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001, 108: 230-238.
68. American Academy of Pediatrics: Committee on Infectious Diseases. In *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases* 25th edition. Edited by: Pickering LK. Elk Grove Village, IL;2003:309-318.
69. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): ACOG Clinical Practice Bulletin No. 57: Gynecologic herpes simplex virus infections. *Obstet Gynecol* 2004;104:1111-1117.
70. Freeman EE, White RG, Bakker R, Orroth KK, Weiss HA, Buvé A, Hayes RJ, Glynn JR: Population-level effect of potential HSV2 prophylactic vaccines on HIV incidence in sub-Saharan Africa. *Vaccine* 2009;27:940-946.
71. Ramachandran S, Kinchington PR: Potential prophylactic and therapeutic vaccines for HSV infections. *Curr Pharm Des* 2007;13:1965-1973.
72. Jennings R, Green T, Kinghorn GR: Herpesvirus vaccines: an update. *BioDrugs* 1998, 10: 257-264.
73. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, Bernstein DI, Mindel A, Sacks S, Tyring S, Aoki FY, Slaoui M, Denis M, Vandepapeliere P, Dubin G, Glaxo-SmithKline Herpes Vaccine Efficacy Study Group: Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652-1661.



KOMENTARZ

Dr hab. n. med. Agnieszka B. Serwin

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Opryszczka narządów płciowych (ONP) jest jednym z najczęstszych zakażeń przenoszonych drogą płciową a zdecydowanie najczęstszym, które powoduje schorzenia przebiegające z owrzodzeniami narządów moczowo-płciowych. Czynnikiem etiologicznym ONP są wirusy należące do rodziny *Herpesviridae*, podgrupy alfa – wolno replikujące i mające tropizm do komórek naskórka i nabłonka oraz tkanki nerwowej wirusy opryszczki zwykłej (*herpes simplex virus*): HSV-1 i HSV-2. Ostatnie dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) podają, że na świecie zakażonych HSV-2 jest ponad 23 miliony ludzi, w niektórych regionach Afryki – ponad 50% mężczyzn i 50-80% kobiet. W krajach, w których diagnostykę i rejestrację przypadków ONP prowadzi się systematycznie, współczynniki zachorowalności na ONP mają tendencję wzrostową.

Genom HSV-1 zawiera 152 tysięcy par zasad, a HSV-2 155 tysięcy par zasad, zostały one zsekwenconowane, odpowiednio w 1988 i 1998 r. Z 84 genów – 37 koduje białka niezbędne dla przeżycia wirusa, 47 – białka modulujące odpowiedź gospodarza na zakażenie. Różnice w materiale genetycznym HSV-1 i HSV-2 są mniejsze niż 20%, a zdaniem części autorów niż 5%, tym niemniej na tyle istotne, że wpływają na znaczące różnice przebiegu zakażenia. Wykazano, że HSV-2, w przeciwieństwie do HSV-1, może wywołać transformację nowotworową w komórkach ludzkich i zwierzęcych.

Zakażenie HSV trwa do końca życia i przebiega w czterech fazach: inkubacji, zakażenia pierwotnego, okresów bezobjawowych oraz reaktywacji i nawrotów opryszczki.

Do zakażenia dochodzi przez bezpośredni kontakt osoby wydalającej wirusa z uszkodzoną skórą lub nieuszkodzonymi błonami śluzowymi drugiej osoby (w tym także dziecka przechodzącego przez kanał rodny lub karmionego piersią). Możliwe jest zakażenie wewnątrzmaciczne. Podczas kontaktu seksualnego ryzyko zakażenia kobiety przez mężczyznę jest ponad czterokrotnie wyższe niż mężczyzny przez partnerkę. Najważniejszą rolę w zakażeniu odgrywa bezobjawowe wydalanie wirusa (w piśmiennictwie anglojęzycznym określane jako viral shedding).

Podczas długiego czasu wspólnej egzystencji i ewolucji z organizmem człowieka HSV rozwinął bardzo

skuteczne mechanizmy umożliwiające unikanie nadzoru immunologicznego gospodarza oraz wpływające na jego układ immunologiczny. Dzięki nim możliwa jest latencja oraz przetrwanie infekcji do końca życia. Za utrzymywanie okresów bezobjawowych odpowiedzialny jest fragment genomu wirusa znany pod angielską nazwą latency-associated transcripts (LATs), kontrolowany przez wirusowy kwas rybonukleinowy.

Konsekwencje ONP można podzielić na psychosocjalne i medyczo-epidemiologiczne. Do tych pierwszych należy złożyć w stosunku do obecnego partnera (nie zawsze uzasadniona), frustracja, wstyd i stygmatyzacja związana ze świadomością, że zakażenie pozostaje do końca życia, strach przed zakażeniem aktualnego lub przyszłych partnerów oraz, szczególnie w przypadku kobiet, dziecka. Do najważniejszych konsekwencji medyczo-epidemiologicznych należy synergizm z zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) oraz zagrożenie, jakie niesie ONP u ciężarnej dla płodu i noworodka. Ten właśnie problem, niezwykle ważny i z pewnością wciąż mało doceniany w naszym kraju, poruszają w swoim artykule Anzivino i współautorzy. Jak podali, częstość występowania zakażenia HSV u noworodków szacuje się w zależności od regionu świata na od 1/3200 do 1/20 000 żywych urodzeń. Autorzy bardzo dokładnie przedyskutowali obraz kliniczny ONP w czasie ciąży oraz zakażenia HSV noworodka, przedstawili także algorytmy postępowania położniczego u kobiety z ONP. Podkreślili, że największe zagrożenie (ryzyko rzędu 30-50%) dla dziecka rodzącego się drogami natury wiąże się z pierwotną ONP u matki, szczególnie nabytą w trzecim trymestrze ciąży, w przypadku opryszczki nawrotowej jest mniejsze od 1%. Należy pamiętać, że pierwotna ONP najczęściej, a szczególnie w czasie ciąży, przebiega nietypowo lub bezobjawowo, dlatego najwięcej chorych noworodków rodzonych jest przez kobiety, które nie są świadome swego zakażenia i wydają wirusy bezobjawowo. Ten fakt, zdaniem autorów, uzasadnia potrzebę poprawy diagnostyki ONP w czasie ciąży przez zastosowanie metod diagnostyki laboratoryjnej. W przypadku opryszczki objawowej, najważniejszą rolę powinny odgrywać metody diagnostyki bezpośredniej: hodowla, wykrywanie antygenów wirusa technikami immunofluorescencyjnymi lub immunoenzymatycznymi, test Tzanka lub badanie



cytologiczne oraz reakcja łańcuchowa polimerazy, umożliwiająca wykrycie materiału genetycznego HSV w wydzielinie, nawet przy braku objawów klinicznych. Diagnostyka serologiczna jest przydatna w rozpoznaniu zakażenia jeśli badanie bezpośrednie wypada ujemnie, umożliwia różnicowanie typu wirusa a ponadto rozróżnienie opryszczki pierwotnej od nawrotowej. Ma zatem kluczowe znaczenie dla oceny ryzyka zakażenia dziecka i postępowania położniczego. Aż 70-85% zakażeń noworodków wirusami opryszczki wywołanych jest przez HSV-2. Niewątpliwie ten aspekt diagnostyki zakażeń HSV jest w Polsce niedoceniany, co przyczynia się do niepełnej znajomości sytuacji epidemiologicznej. Zarówno zalecenia europejskie (opracowane i zaakceptowane przez International Union against Sexually Transmitted Infections i Europejskie Biuro WHO), jak i zalecenia opracowane przez Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dotyczące postępowania w ONP, nie zalecają rutynowego badania serologicznego kobiet ciężarnych w kierunku zakażenia HSV (głównie ze względów ekonomicznych), uznając jednak przydatność jego wykonania w szczególnych sytuacjach klinicznych (np. przed przyjęciem decyzji o sposobie rozwiązania ciąży).

Kolejnym zagadnieniem, poruszonym w komentowanym artykule, jest leczenie ONP u ciężarnych. Budzi ono wciąż kontrowersje wśród niektórych ginekologów-położników. Chociaż żaden preparat przeciwwirusowy nie jest zarejestrowany do stosowania u kobiet w ciąży, to zarówno zalecenia europejskie, jak i, opracowane przez CDC postulują potrzebę leczenia epizodów ONP w czasie ciąży acyklowirem według tych samych schematów terapeutycznych, jak u nieciężarnych oraz, dodatkowo, od 36 tygodnia do końca ciąży, co

ma zapobiec nawrotom opryszczki i zmniejszyć wydalanie wirusa podczas porodu. Rekomendowanie tylko acyklowiru wynika przede wszystkim z jego dłuższej obecności na rynku i, tym samym, liczniejszych obserwacji i doświadczeń dotyczących profilu bezpieczeństwa leku. Zdaniem autorów komentowanego artykułu, przed rozpoczęciem terapii należy uzyskać świadomą zgodę pacjentki na leczenie, czego nie wymagają jednoznacznie ani zalecenia europejskie, ani amerykańskie. Również niezgodne z obecnymi zaleceniami jest podawanie walacyklowiru u czasie ciąży, co jednak rekomendują autorzy publikacji. Kolejnym, kontrowersyjnym i sprzecznym z zaleceniami europejskimi, fragmentem artykułu są skomplikowane algorytmy diagnostyczno-położnicze, szczególnie dotyczące opryszczki nawrotowej oraz pierwotnej, nabytej w pierwszych dwóch trymestrach ciąży, gdzie – zdaniem autorów – należy wykonać systematyczne hodowle, aby móc podjąć decyzję o konieczności wykonania cięcia cesarskiego. W warunkach codziennej praktyki położniczej wydaje się to niezwykle trudne do realizacji i należy je potraktować jako autorskie. Potrzebę takiego postępowania zdecydowanie neguje się w zaleceniach europejskich.

Podsumowując, w świetle danych epidemiologicznych o rosnącej liczbie przypadków ONP, uzyskiwanym w dużej mierze dzięki coraz lepszej diagnostyce (w tym laboratoryjnej) tych przypadków, artykuł jest bardzo interesującą publikacją. Przypomina szczegółowo patogenезę, klinikę i zasady zapobiegania i leczenia ONP u kobiet w ciąży i urodzonych przez nie noworodków, zwracając uwagę na niedocenianą skalę problemu. Mimo niektórych kontrowersyjnych stwierdzeń wartość edukacyjna tej pracy jest bezsprzeczna.