



Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej podczas ciąży

Gianluca Straface,¹ Alessia Selmin,¹ Vincenzo Zanardo,¹ Marco De Santis,² Alfredo Ercoli,¹ Giovanni Scambia²

STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej jest jednym z najczęstszych zakażeń przenoszonych drogą płciową. Stwierdza się je często u kobiet w wieku rozrodczym, co może wiązać się z zakażeniem w czasie ciąży i jego przeniesieniem na płód lub noworodka. Wirus opryszczki pospolitej jest ważną przyczyną zakażeń noworodków, mogącą prowadzić do zgonu lub długotrwałej niesprawności. Do zakażeń noworodków rzadko dochodzi podczas rozwoju wewnątrzmacicznego, są natomiast częste podczas porodu. Największe ryzyko przeniesienia zakażenia na płód i noworodka występuje gdy do zakażenia matki dochodzi w drugiej połowie ciąży. Ryzyko przeniesienia zakażenia wirusem opryszczki pospolitej z matki na płód lub noworodka można zmniejszyć, stosując leki przeciwwirusowe lub, w niektórych przypadkach, uciekając się do rozwiązania ciąży przez cięcie cesarskie. Celem tego artykułu jest prezentacja zaleceń dotyczących leczenia zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u ciężarnych oraz strategii zapobiegania przenoszeniu zakażenia z matki na płód.

¹Department of Obstetrics and Gynecology Policlinico Abano Terme, 35031 Abano Terme (Padua), Włochy

²Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University of Sacred Heart, 00100 Roma, Włochy

Autor korespondujący: Gianluca Straface, e-mail: gianluca.straface@casacura.it

Infect Dis Obstet Gynecol. Volume 2012; Article ID 385697

Dermatologia po Dyplomie 2013;4(1):41-49

Wprowadzenie

Wirus opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus*, HSV) jest należącym do rodziny *Herpesviridae*, powszechnie występującym otoczkowym wirusem zawierającym dwuniciowe DNA. Wirusy te przenikają przez błony śluzowe i nieuszkodzoną skórę, a następnie migrują do układu nerwowego, w którym pozostają w postaci latentnej. Wirus opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) przeważa w zmianach w obrębie jamy ustnej i twarzy, a typowo znajduje się go w zwojach nerwu trójdzielnego, natomiast HSV-2 jest najczęściej stwierdzany w zwojach lędźwiowo-krzyżowych.¹ Wirusy mogą jednak zakażać zarówno okolice jamy ustnej i twarzy, jak i drogi rodne. W niektórych państwach rozwiniętych HSV-1 stał się ostatnio ważną przyczyną zmian w obrębie narządów płciowych. Ten wzrost zapadalności mogą częściowo tłumaczyć zmiany zachowań seksualnych wśród młodych dorosłych.^{2,3}

Pierwsze zakażenie pierwotne rozwija się, gdy dochodzi do ekspozycji podatnej osoby (u której nie występowały wcześniej przeciwciała przeciwko HSV-1 i HSV-2) na HSV.

Pierwszy niepierwotny epizod zakażenia występuje, gdy u osoby, u której stwierdza się przeciwciała przeciwko jednemu z typów HSV (HSV-1 lub HSV-2), dochodzi do pierwszego zakażenia drugim typem HSV.

Do ponownego (nawrotowego) zakażenia dochodzi u osoby, u której obecne są już przeciwciała przeciwko danemu typowi HSV.¹ Zakażenia następujące podczas ciąży mogą być przenoszone na noworodki: zarówno HSV-1, jak i HSV-2 mogą wywoływać zmiany oczne lub skórne, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, rozsiane (uogólnione) zakażenia, a także wady wrodzone płodu.

Epidemiologia

W ostatnich latach opryszczka narządów płciowych staje się coraz częstszym zakażeniem przenoszonym drogą płciową. Od końca lat 70. XX wieku częstość występowania przeciwciał przeciwko HSV-2 zwiększyła się o 30% i obecnie zakażenie to występuje u co piątego dorosłego.^{4,5}

Częstość występowania przeciwciał przeciwko HSV-2 u osób z chorobami przenoszonymi drogą płciową wynosi 17-40% (6% w populacji ogólnej, 14% wśród ciężarnych).^{6,7}

Ważnymi czynnikami ryzyka związanymi z zakażeniami HSV-2 w obrębie narządów płciowych są wiek i płeć. Częstość występowania zakażeń HSV zwiększa się z wiekiem, osiągając maksimum około 40 r.ż.⁴ Wydaje się, że to zakażenie jest związane z liczbą partnerów seksualnych, a u kobiet występuje częściej niż u mężczyzn.^{8,9}

Do czynników mogących zwiększać ryzyko zakażenia kobiet przed zajściem w ciążę należą ponadto pochodzenie etniczne, ubóstwo, nadużywanie kokainy, wcześniejsze rozpoczęcie aktywności seksualnej, a także bakteryjne zakażenia pochwy.^{10,11}

W populacji ciężarnych stwierdza się dużą częstość występowania opryszczki narządów płciowych. Wśród ciężarnych Włoszek częstość występowania przeciwciał przeciwko HSV-2 wynosi 7,6-8,4%,⁹ i jest mniejsza od stwierdzanej w populacji ciężarnych w innych państwach. Na przykład w Stanach Zjednoczonych HSV-2 zakażonych jest w przybliżeniu 22% ciężarnych, a 2% kobiet choruje na opryszczkę narządów płciowych podczas ciąży, co stwarza ryzyko przeniesienia zakażenia opryszczką na noworodka. We Włoszech odsetek kobiet, które ulegają zakażeniu HSV podczas ciąży, wynosi mniej więcej 3%. Wystąpienie opryszczki narządów płciowych u ciężarnej wiąże się z poronieniami samodzielnymi, wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu, porodami przedwczesnymi, a także występowaniem opryszczki wrodzonej i opryszczki noworodków.¹²⁻¹⁴

Ryzyko zakażenia noworodka w przypadku zakażeń HSV, do których dochodzi pod koniec ciąży (w trzecim trymestrze), wynosi 30-50%, natomiast zakażenie we wczesnym okresie ciąży wiąże się z ryzykiem wynoszącym mniej więcej 1%. Kiedy do pierwotnego zakażenia HSV dochodzi pod koniec ciąży, nie ma wystarczająco dużo czasu na to, aby przed porodem w organizmie matki pojawiły się przeciwciała hamujące replikację wirusa. Do około 85% przypadków przeniesienia zakażenia w okresie okołoporodowym dochodzi pod-

czas porodu, natomiast przeniesienie zakażenia HSV z matki na płód w czasie ciąży zdarza się rzadziej. Co więcej, w badaniach przeprowadzonych z udziałem ciężarnych zakażonych HIV stwierdzono, że jednoczesne zakażenie HSV istotnie zwiększa ryzyko przeniesienia zakażenia HIV w okresie okołoporodowym, zwłaszcza u kobiet z klinicznym rozpoznaniem opryszczki narządów płciowych podczas ciąży.¹⁵⁻¹⁷

Noworodek może również ulec zakażeniu HSV-1, będącym przyczyną niemal jednej trzeciej wszystkich nowych rozpoznanych zakażeń HSV w obrębie narządów płciowych.

Rozpoznanie

Pierwotna objawowa opryszczka narządów płciowych, która występuje po okresie inkubacji wynoszącym 2-20 dni, trwa do 21 dni.^{4,18} U kobiet choroba objawia się pęcherzykami i owrzodzeniami w obrębie zewnętrznych narządów płciowych i szyjki macicy, co prowadzi do bólu sromu, dysurii, wycieku z pochwy oraz miejscowego powiększenia węzłów chłonnych.¹⁸ Obserwuje się również zmiany pęcherzykowe i owrzodzenia na wewnętrznych powierzchniach ud, pośladkach, kroczu lub skórze w okolicy odbytu. Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet pierwotne zakażenie może być powikłane objawami ogólnoustrojowymi, takimi jak gorączka, bóle głowy i bóle mięśniowe (u 38% mężczyzn i 68% kobiet), niekiedy zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, a także neuropatią autonomiczną prowadzącą do zatrzymania moczu, głównie u kobiet.^{9,11}

Każde podejrzenie zakażenia wirusem opryszczki powinno być weryfikowane za pomocą badań wirusologicznych lub serologicznych. Rozpoznanie opryszczki narządów płciowych na podstawie samego obrazu klinicznego charakteryzuje się 40% czułością i 99% swoistością, a odsetek wyników fałszywie dodatnich wynosi 20%.¹⁹

Testy wykorzystywane do potwierdzenia zakażenia HSV można podzielić na dwie podstawowe grupy: 1) metody wykrywające wirus oraz 2) metody wykrywające przeciwciała. Głównymi metodami wykrywania DNA wirusa są hodowla wirusa oraz wykrywanie antygeny HSV za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (polymerase chain reaction, PCR). Do metod wykrywających przeciwciała należą testy serologiczne – zarówno laboratoryjne, jak i przyłózkowe – wykrywające obecność przeciwciał przeciwko HSV-1 lub HSV-2. W przypadku metod wykrywających wirus wynik ujemny nie wyklucza zakażenia.²⁰ Rozpoznanie

zakażenia HSV powinno zostać potwierdzone serologicznie lub za pomocą hodowli wirusa. Wyizolowanie HSV w hodowli komórkowej jest preferowanym testem diagnostycznym u pacjentek zgłaszających się do lekarza z owrzodzeniem narządów płciowych lub innych zmian w obrębie błon śluzowych bądź skóry i umożliwia różnicowanie między typami wirusa (HSV-1 lub HSV-2).²¹ Czułość tego testu jest ograniczona pewnymi problemami związanymi z pobieraniem i transportowaniem próbek. Ponadto w miarę gojenia się zmian maleje prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku posiewu.²¹ Dodatni wynik posiewu materiału uzyskanego z narządów rodnych dostarcza zatem przekonującego dowodu zakażenia HSV w obrębie narządów rodnych, natomiast ujemny wynik nie wyklucza obecności zakażenia. Techniki reakcji łańcuchowej polimerazy umożliwiają amplifikację określonych sekwencji DNA lub RNA przed ich wykryciem i dlatego pozwalają oznaczać DNA wirusa w małych stężeniach. W jednym bardzo dużym badaniu prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku PCR było trzy do pięciu razy większe niż prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku posiewu. Prawdopodobieństwo dodatniego wyniku posiewu zwiększało się wraz ze wzrostem stężenia wirusa. Testy wykorzystujące PCR są dostępne na rynku i umożliwiają różnicowanie między HSV-1 a HSV-2. Reakcja łańcuchowa polimerazy pozwala na uzyskanie większej czułości w porównaniu z posiewem i ostatecznie może go zastąpić jako standard postępowania diagnostycznego.²²

Podczas pierwszej wizyty od ciężarnej należy również zebrać wywiad dotyczący partnera lub partnerów. W przypadku dodatniego wywiadu u męskiego partnera należy zdecydowanie zalecić mu nieodbywanie stosunków płciowych (zarówno oralnych, jak i waginalnych) podczas nawrotu choroby w celu uniknięcia zakażenia kobiety (zwłaszcza w ciągu trzeciego trymestru ciąży). Ponadto, należy zalecić stosowanie prezerwatyw przez całą ciążę w celu zminimalizowania ryzyka przeniesienia wirusa, nawet jeżeli u mężczyzny nie występują aktywne zmiany.²³

Zakażenia wrodzone i okołoporodowe

Konieczne jest rozróżnienie między wrodzonym a okołoporodowym zakażeniem HSV. U dziecka do zakażenia HSV może dojść w okresie płodowym, podczas porodu lub po porodzie. Najczęstszym źródłem zaka-

żenia w dwóch pierwszych z tych sytuacji jest matka. Zakażenia wrodzone, spowodowane transmisją wirusa *in utero*, są rzadkie. W przypadku okołoporodowego zakażenia HSV zmiany pojawiają się po upływie ponad 48 godzin od porodu.^{24,25}

Wewnątrzmaciczne zakażenia HSV odpowiadają za 5% wszystkich zakażeń tym wirusem u noworodków. Największe ryzyko zakażenia wewnątrzmacicznego obserwowano u ciężarnych, u których rozwinęło się uogólnione zakażenie HSV (około 50%), a 90% takich zakażeń wiąże się z obecnością HSV-2. Przyczyną wrodzonego zakażenia może być zarówno pierwotne, jak i nawrotowe zakażenie matki, chociaż ryzyko zakażenia wrodzonego w następstwie nawrotowego jest małe.

Do wewnątrzmacicznej transmisji wirusa, która może być przyczyną poronień, urodzeń martwych i wad wrodzonych, dochodzi najczęściej w ciągu pierwszych 20 tygodni ciąży. Umieralność w okresie okołoporodowym wynosi 50%.²⁴

W przypadku 85-90% okołoporodowych zakażeń HSV do transmisji wirusa dochodzi podczas porodu, a w 5-10% przypadków we wczesnym okresie poporodowym. Wirus HSV-2 jest przyczyną 70-85% okołoporodowych zakażeń HSV, natomiast pozostałe przypadki są wywołane przez HSV-1. Zakażenie HSV-2 wiąże się z gorszym rokowaniem niż zakażenie HSV-1.²⁶

Przeniesienie choroby na noworodka zależy od rodzaju zakażenia w obrębie dróg rodnych u matki w momencie porodu.

Opryszczka noworodkowa jest znacznie częstsza (50%) wśród dzieci urodzonych przez matki z pierwotnym zakażeniem HSV niż wśród dzieci urodzonych przez matki z zakażeniem nawrotowym (<3%). Większość noworodkowych zakażeń HSV (około 70%) wynika jednak z ekspozycji na bezobjawowe zakażenie HSV w drogach rodnych matki, do którego dochodzi krótko przed porodem.²⁷

Czynnikami ryzyka zakażenia okołoporodowego jest długi czas od pęknięcia błon płodowych do porodu.²⁸ Wrodzone zakażenie wewnątrzmaciczne charakteryzuje się pęcherzykami lub zmianami bliznowatymi w skórze, zmianami w obrębie oczu (zapalenie naczyń i siatkówki, małopocze [mikroftalmia] oraz zaćma), uszkodzeniami neurologicznymi (zwapnienia wewnątrzczaszkowe, małogłowie [mikrocefalia], drgawki oraz rozmiękanie mózgu [encefalomalacja]), zahamowaniem wzrostu oraz zaburzeniami rozwoju psychoruchowego. Dzieci zakażone HSV w trakcie porodu lub po urodzeniu można podzielić na trzy główne kategorie:



1. z zakażeniem HSV ograniczonym do skóry, oczu lub ust (skin, eye, and/or mouth, SEM); ten zespół wiąże się z małą śmiertelnością, ale istotną chorobowością, a nieleczony może ulegać progresji do zapalenia mózgu lub uogólnionej choroby;
2. z zapaleniem mózgu wywołanym przez HSV (z zajęciem lub bez zajęcia skóry, oczu lub ust), będącym przyczyną powikłań neurologicznych u większości przeżywających pacjentów;
3. z uogólnionym zakażeniem HSV, które manifestuje się ciężką dysfunkcją wielonarządową (w tym ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, płuc, nadnerczy, skóry, oczu lub ust) i bez leczenia wiąże się ze śmiertelnością przekraczającą 80%.^{27,28}

W momencie rozpoznania poszczególne objawy choroby stwierdza się z następującą częstością: pęcherzyki skórne w 68% przypadków, gorączkę w 39% przypadków, nadmierną senność w 38% przypadków, drgawki w 27% przypadków, zapalenie spojówek w 19% przypadków, zapalenie płuc w 13% przypadków, a rozsiane wykrzepianie wewnątrzmaczyniowe w 11% przypadków. Objawy mogą niekiedy występować już w momencie narodzin, ale u 60% chorych pojawiają się po upływie ponad 5 dni od porodu, a niekiedy występują po 4-6 tygodniach od urodzenia.²¹

Zlokalizowane zakażenie stwierdza się u 50% chorych noworodków, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego u 33% pacjentów, a uogólnione zakażenie w 17% przypadków.^{19,23} W kilku badaniach wykazano, że uogólnione zakażenie charakteryzuje się głównie niewydolnością wątroby i nadnerczy, której towarzyszą objawy wstrząsu oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrzmaczyniowe.²⁹⁻³¹ Do innych objawów uogólnionego zakażenia HSV należą: drażliwość, drgawki, niewydolność oddechowa, żółtaczka oraz często charakterystyczna, uważana za patognomoniczną dla tego zakażenia, wysypka pęcherzykowa. U ponad 20% niemowląt z zakażeniem uogólnionym w ciągu całego przebiegu choroby nie pojawiają się pęcherzyki w skórze. Wydaje się, że częstym elementem składowym tej postaci zakażenia jest zapalenie mózgu, które występuje u około 60-75% niemowląt z uogólnionym zakażeniem HSV.

Bez leczenia śmiertelność przekracza 80%.²⁹ Rokowanie u niemowląt z uogólnionym zakażeniem HSV lub objawami neurologicznymi jest złe. Śmiertelność w przypadkach z zajęciem układu nerwowego wynosi mniej więcej 5%, a u 50% dzieci pozostają trwałe następstwa neurologiczne, natomiast wielonarządowy rozsiew choroby wiąże się ze śmiertelnością

wynoszącą 30%, a u 20% pacjentów choroba pozostawia trwałe następstwa.^{28,32}

Leczenie pierwszego zakażenia HSV podczas ciąży

W 2008 roku Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada opublikowało wytyczne dotyczące leczenia zakażeń HSV u ciężarnych.³³

Wydaje się, że ryzyko zakażenia noworodka jest największe, gdy do pierwszego zakażenia matki dochodzi w trzecim trymestrze ciąży. W takim przypadku może nie wystarczyć czasu na to, aby przeciwciała klasy IgG wytworzyły się w organizmie matki i dotarły do płodu, a ryzyko zakażenia noworodka wynosi 30-50%.³⁴

Wydaje się, że jeżeli do zakażenia dochodzi w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się to ze wzrostem częstości występowania poronień samoistnych oraz przypadków wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu. W wyjątkowo rzadkich przypadkach dochodzi do transmisji wirusa przez łożysko, co może prowadzić do bardzo ciężkiego wrodzonego zakażenia z małopłowiem, powiększeniem wątroby i śledziony, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu lub wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu. Stosowanie leków przeciwwirusowych w pierwszym trymestrze ciąży jest dozwolone, jeżeli zakażenie stwierdzone u matki jest szczególnie ciężkie. Aktualne dane pozwalają uznać, że stosowanie acyklowiru u ciężarnych jest bezpieczne.³⁵

Gdy do zakażenia pierwotnego dochodzi podczas pierwszych dwóch trymestrów ciąży, zaleca się seryjne wykonywanie hodowli wirusa w wydzielinie z dróg rodnych, począwszy od 32 tygodnia ciąży.³⁶ Za metody z wyboru u chorych z objawami uważa się zarówno hodowlę wirusa, jak i testy amplifikacji kwasów nukleinowych (nucleic acid amplification test, NAAT). W przeciwieństwie do Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych w wielu krajach Europy Wschodniej nie ma wszechstronnie zweryfikowanych i zaaprobowanych komercyjnych testów umożliwiających wykrywanie HSV. Pewne testy NAAT służące do wykrywania HSV zostały jednak opracowane i są dostępne w Europie Wschodniej, ale nie zweryfikowano ich wartości w porównaniu z testami, które zyskały międzynarodowe uznanie.

Jeżeli jednak wyniki dwóch kolejnych posiewów są ujemne, a w momencie porodu nie stwierdza się aktywnych zmian opryszczkowych w obrębie narządów płciowych, możliwy jest poród drogami natury. Jeżeli

Tabela. Zalecane dawki leków przeciwwirusowych w terapii opryszczki u ciężarnych²⁰

Cięża	Lek przeciwwirusowy	Pierwszy epizod		Nawrotowe epizody		
		Zalecana dawka dobową	Długość terapii	Lek przeciwwirusowy	Zalecana dawka dobową	Długość terapii
Leczenie doraźne	Acyklowir	5 x 200 mg doustnie	10 dni	Acyklowir	5 x 200 mg doustnie	5 dni
	Walacyklowir	2 x 500 mg doustnie	10 dni	Walacyklowir	2 x 500 mg doustnie	5 dni
Leczenie supresyjne	Acyklowir	3 x 400 mg doustnie	Od 36 tyg. ciąży do porodu	Acyklowir	3 x 400 mg doustnie	Od 36 tyg. ciąży do porodu
	Walacyklowir	2 x 250 mg doustnie	Od 36 tyg. ciąży do porodu	Walacyklowir	2 x 250 mg doustnie	Od 36 tyg. ciąży do porodu

w momencie porodu serokonwersja jest ukończona, cięcie cesarskie nie jest wymagane, ponieważ ryzyko przeniesienia HSV na płód jest małe, a noworodek powinien już być chroniony przez przeciwciała matczyne.

Jeżeli pierwotne zakażenie narządów rodnych nastąpi w trzecim trymestrze ciąży, optymalne postępowanie nie jest określone. W większości wytycznych proponuje się cięcie cesarskie u kobiet, u których jawne klinicznie zakażenie pierwotne nastąpiło w ciągu ostatnich 4-6 tygodni ciąży, ponieważ przed porodem nie zdąży się już dokonać serokonwersja, a więc możliwe jest zakażenie noworodka. Kiedy poród drogami natury jest nieodwracalny, ze względu na duże ryzyko pionowej transmisji wirusa (41%) u matki i noworodka zaleca się dożylnie leczenie acyklowirem.³⁷⁻³⁹

Leczenie nawrotowego zakażenia HSV podczas ciąży

U kobiety w ciąży ze zmianami wynikającymi z zakażenia HSV, która pierwsze zakażenie przeżyła w przeszłości, występują krążące przeciwciała klasy IgG przechodzące przez łożysko i docierające do płodu. Dlatego w takiej sytuacji zakażenie płodu HSV zdarza się rzadko. Jeżeli w momencie porodu zmiany opryszczkowe są obecne w skórze narządów płciowych, ryzyko zakażenia dziecka wynosi 2-5%.²⁸

Natomiast u kobiet z okresową reaktywacją wirusa, u których w momencie porodu nie występują objawy, ryzyko uwalniania wirusa do wydzieliny pochwy jest małe (1%), a więc ryzyko zakażenia płodu jest jeszcze mniejsze (0,02-0,05%).²⁸

W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie leków przeciwwirusowych od

36 tygodnia ciąży zmniejsza ryzyko rozsiewu wirusa przy braku jawnych klinicznie zmian opryszczkowych, a także ryzyko reaktywacji wirusa, co umożliwia zmniejszenie odsetka ciąż rozwiązywanych przez cięcie cesarskie.²¹

Stosowanie leków przeciwwirusowych jest dozwolone przed 36 tygodniem ciąży w przypadku bardzo ciężkich incydentów u matki, a także w razie zwiększonego ryzyka porodu przedwczesnego.

Leczenie polega na podawaniu acyklowiru (tabletki 400 mg trzy razy dziennie lub 200 mg cztery razy dziennie) od 36 tygodnia ciąży do porodu. Wymagane są również posiewy wirusa w wydzielinie z szyjki macicy i pochwy, począwszy od 36 tygodnia ciąży. Najnowsze badania wskazują również na możliwość stosowania walacyklowiru w dawce 200 mg dwa razy dziennie.

Jeżeli w momencie porodu nie ma jawnych klinicznie zmian opryszczkowych, ale wyniki posiewów wirusa są dodatnie, zaleca się cięcie cesarskie. Natomiast jeżeli wszystkie posiewy są ujemne, to w przypadku braku jawnych klinicznie zmian wskazany jest poród siłami natury.

Wreszcie, w przypadku obecności jawnych klinicznie zmian wywołanych przez HSV, które występują w obrębie narządów rodnych w momencie rozpoczęcia się porodu, jeżeli można założyć, że płuca płodu są dojrzałe, to po pęknięciu błon płodowych należy jak najszybciej (w ciągu 4-6 godzin) wykonać cięcie cesarskie.^{20,21,34}

Leczenie

Ciężarne z pierwszym klinicznym epizodem zakażenia lub jego nawrotem mogą być leczone acyklowirem lub walacyklowirem w zalecanych dawkach (tabela).

Ponieważ acyklowir i walacyklowir nie zostały oficjalnie zarejestrowane do leczenia ciężarnych, przed podaniem leku należy informować o tym chore i użytkownika od nich świadomą zgodę na leczenie.²⁰ Nie opisano jednak wzrostu częstości występowania wad u płodów, które można by przypisywać takiemu leczeniu, chociaż długoterminowe wyniki terapii nie były oceniane.²⁰

Leczenie acyklowirem lub walacyklowirem prowadzone od 36 tygodnia ciąży do porodu zmniejsza częstość występowania klinicznych przejawów zakażenia, pionowej transmisji wirusa oraz uwalniania wirusa podczas porodu, dzięki czemu możliwe jest zmniejszenie odsetka cięć cesarskich (tabela).²⁸

Podsumowanie

Opryszczka narządów płciowych jest przewlekłą chorobą, której można zapobiegać. Chociaż większość zakażeń HSV przybiera postać subkliniczną, jawna klinicznie choroba może wiązać się z istotną chorobowością zarówno somatyczną, jak i psychospołeczną. Objawy kliniczne zakażenia mogą być różne, dlatego podejrzenie zakażenia HSV należy potwierdzić testami laboratoryjnymi. Postępowanie w przypadku opryszczki narządów płciowych powinno być indywidualizowane i obejmować poradnictwo dotyczące różnego wyglądu zmian w naturalnym przebiegu choroby, edukację w kwestiach zapobiegania transmisji oraz związków między HSV a HIV, a także przedyskutowanie psychoseksualnych skutków choroby. Leki przeciwwirusowe są bezpieczne i skuteczne zarówno przy terapii doraźnej, jak i w celu przewlekłej supresji HSV.

W piśmiennictwie jest wiele informacji o przeniesieniu wirusa opryszczki z mężczyzny na jego ciężarną partnerkę, a także sposobów transmisji z matki na noworodka, głównie w następstwie pierwszego zakażenia matki w trzecim trymestrze ciąży.

Ze względu na zwiększającą się częstość zakażeń narządów płciowych HSV, a także obserwowany wzrost zapadalności na opryszczkę noworodków autorzy skoncentrowali się na zapobieganiu transmisji wirusa z matki na płód, a także leczeniu zakażonych ciężarnych i noworodków. Konieczne są dalsze badania w celu monitorowania zmieniających się trendów dotyczących HSV-1 i HSV-2, a także opracowania skutecznych strategii zapobiegania zakażeniom HSV. Na koniec należy zauważyć, że obecnie opracowywane zasadnicze strategie szczepień powinny uwzględniać trzy ważne cechy wirusów opryszczki: latencję wirusa, jego

ucieczkę immunologiczną, a także dużą częstość występowania przeciwciał przeciwko HSV.

Copyright © 2012 Gianluca Straface et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Piśmiennictwo

1. R. Gupta, T. Warren, and A. Wald: Genital herpes. *The Lancet*, vol. 370, no. 9605, pp. 2127–2137, 2007.
2. G. Paz-Bailey, M. Ramaswamy, S. J. Hawkes, and A. M. Geretti: Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sexually Transmitted Infections*, vol. 83, no. 1, pp. 16–22, 2007.
3. C. M. Roberts, J. R. Pfister, and S. J. Spear: Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 30, no. 10, pp. 797–800, 2003.
4. M. Cusini and M. Ghislanzoni: The importance of diagnosing genital herpes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 47, no. 1, pp. 9–16, 2001.
5. H. Weiss: Epidemiology of herpes simplex virus Type 2 infection in the developing world. *Herpes*, vol. 11, supplement 1, pp. 24A–35A, 2004.
6. M. Cusini, M. Cusan, C. Parolin et al.: Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 infection among attendees of a sexually transmitted disease clinic in Italy. *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 27, no. 5, pp. 292–295, 2000.
7. A. L. Cunningham, F. K. Lee, D. W. Ho et al.: Herpes simplex virus type 2 antibody in patients attending antenatal or STD clinics. *Medical Journal of Australia*, vol. 158, no. 8, pp. 525–528, 1993.
8. J. S. Smith and N. J. Robinson: Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, supplement 1, pp. S3–S28, 2002.
9. B. Suligoj, M. Cusan, P. Santopadre et al.: HSV-2 specific seroprevalence among various populations in Rome, Italy. *The Italian herpes management forum. Sexually Transmitted Infections*, vol. 76, no. 3, pp. 213–214, 2000.
10. T. L. Cherpes, L. A. Meyn, M. A. Krohn, J. G. Lurie, and S. L. Hillier: Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, no. 3, pp. 319–325, 2003.
11. S. L. Gottlieb, J. M. Douglas Jr., D. S. Schmid et al.: Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, no. 10, pp. 1381–1389, 2002.
12. M. Arvaja, M. Lehtinen, P. Koskela, M. Lappalainen, J. Paavonen, and T. Vesikari: Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections in pregnancy. *Sexually Transmitted Infections*, vol. 75, no. 3, pp. 168–171, 1999.
13. A. Ciavattini, M. Vichi, A. Rinci, and D. Tsiroglou: Infezioni virali in gravidanza: gestione e raccomandazioni. *La Colposcopia in Italia*, vol. 2, pp. 11–16, 2007.
14. Z. A. Brown, S. Selke, J. Zeh et al.: The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, no. 8, pp. 509–515, 1997.
15. Centers for Disease Control and Prevention Website, Sexually transmitted disease guidelines, <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/rr5511.pdf>.
16. A. M. Enright and C. G. Prober: Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. *Seminars in Neonatology*, vol. 7, no. 4, pp. 283–291, 2002.

17. K. T. Chen, M. Segú, L. H. Lumey et al.: Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstetrics and Gynecology*, vol. 106, no. 6, pp. 1341-1348, 2005.
18. U. Desselberger: Herpes simplex virus infection in pregnancy: diagnosis and significance. *Intervirolology*, vol. 41, no. 4-5, pp. 185-190, 1998.
19. A. Sauerbrei and P. Wutzler: Herpes simplex and varicellazoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Medical Microbiology and Immunology*, vol. 196, no. 2, pp. 89-94, 2007.
20. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 55, no. RR-11, pp. 1-94, 2006, Published erratum appears in *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 55, pp. 997, 2006.
21. A. Berardi, L. Lugli, C. Rossi et al.: Neonatal herpes simplex virus. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 24, supplement 1, pp. 88-90, 2011.
22. M. Domeika, M. Bashmakova, A. Savicheva et al.: Guidelines for the laboratory diagnosis of genital herpes in eastern European countries. *Eurosurveillance*, vol. 15, no. 44, Article ID 19703, 2010.
23. S. Büchner, P. Erni, J. Garweg et al.: Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection of the neonate. *Swiss Medical Weekly*, vol. 134, no. 15-16, pp. 205-214, 2004.
24. D. Money and M. Steben: Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 104, no. 2, pp. 167-171, 2009.
25. R. J. Whitley and J. W. Gnann Jr.: Herpes simplex virus. in *Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases*, S. K. Tyring and A. Yen-Moore, Eds., pp. 69-117, Informa Health Care, New York, NY, USA, 2002.
26. M. Avgil and A. Omoy: Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reproductive Toxicology*, vol. 21, no. 4, pp. 436-445, 2006.
27. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, vol. 109, no. 6, pp. 1489-1498, 2007.
28. E. Anzivino, D. Fioriti, M. Mischitelli et al.: Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology Journal*, vol. 6, no. 6, article 40, 2009.
29. R. J. Whitley and J. W. Gnann Jr.: Herpes simplex virus. in *Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases*, S. K. Tyring and A. Yen-Moore, Eds., pp. 69-117, Informa Health Care, New York, NY, USA, 2002.
30. A. Meerbach, A. Sauerbrei, W. Meerbach, H. J. Bittrich, and P. Wutzler: Fatal outcome of herpes simplex virus type 1- induced necrotic hepatitis in a neonate. *Medical Microbiology and Immunology*, vol. 195, no. 2, pp. 101-105, 2006.
31. D. S. Greenes, D. Rowitch, G. M. Thorne, A. Perez-Atayde, F. S. Lee, and D. Goldmann: Neonatal herpes simplex virus infection presenting as fulminant liver failure. *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 14, no. 3, pp. 242-244, 1995.
32. R. Whitley: Neonatal herpes simplex virus infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 17, no. 3, pp. 243-246, 2004.
33. D. Money and M. Steben: Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Journal*, vol. 30, no. 6, pp. 514-519, 2008.
34. C. Gardella and Z. Brown: Prevention of neonatal herpes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 118, no. 2, pp. 187-192, 2011.
35. L. Corey and A. Wald: Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 14, pp. 1328-1385, 2009.
36. A. Ciavattini, M. Vichi, A. Rinci, and D. Tsiroglou: Infezioni virali in gravidanza: gestione e raccomandazioni. *La Colposcopia in Italia*, vol. 2, pp. 11-16, 2007.
37. C. M. Rudnick and G. S. Hoekzema: Neonatal herpes simplex virus infections. *American Family Physician*, vol. 65, no. 6, pp. 1138-1142, 2002.
38. J. M. Kriebs: Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. *Journal of Midwifery and Women's Health*, vol. 53, no. 3, pp. 202-208, 2008.
39. A. Meerbach, A. Sauerbrei, W. Meerbach, H. J. Bittrich, and P. Wutzler: Fatal outcome of herpes simplex virus type 1- induced necrotic hepatitis in a neonate. *Medical Microbiology and Immunology*, vol. 195, no. 2, pp. 101-105, 2006.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.
Anita Hryncewicz-Gwóźdź
 Katedra i Klinika Dermatologii,
 Wenerologii i Alergologii
 Uniwersytetu Medycznego
 we Wrocławiu

Wirusy opryszczki pospolitej (HSV) są zawierającymi DNA wirusami należącymi do rodziny *Herpesviridae*. Wyróżnia się dwa typy wirusów opryszczki pospolitej: typ 1 i 2. Zakażenie następuje przez błonę śluzową lub skórę podczas bezpośredniego kontaktu. Źródłem zakażenia są wykwity

chorobowe na skórze i błonach śluzowych chorego, a także wydzieliny błon śluzowych jamy ustnej lub dróg moczowo-płciowych, gdyż nawet w okresie bezobjawowym mogą znajdować się w nich cząstki wirusów. Powstawania cząstek potomnych wirusa w zakażonych komórkach prowadzi do efektu cytotopatycznego. Wirusy opryszczki pospolitej po zakażeniu pierwotnym przechodzą w fazę latencji, co umożliwia im przetrwanie przez całe życie gospodarza. Zakażeniu ulegają głównie komórki nabłonkowe i układu nerwowego. Pierwotna i nawrotowa infekcja dotyczy komórek nabłonka. W formie latentnej wirusy bytują w zwojach nerwowych. Typ 1 HSV najczęściej wywołuje zakażenia: czerwieni wargowej, jamy

ustnej, górnej części ciała. Rozpowszechnienie wirusa typu 1 na całym świecie jest bardzo duże (nawet 90% populacji), zakażenie następuje w dzieciństwie. Typ 2 HSV jest przyczyną jednego z najczęstszych zakażeń przenoszonych drogą płciową. Prowadzone na całym świecie badania epidemiologiczne oparte na testach serologicznych wskazują na stopniowy wzrost liczby zakażeń przenoszonych drogą płciową wywołanych przez HSV typu 2. Ponadto zmiana zachowań seksualnych spowodowała lokalizowanie się zakażeń typem 1 wirusa również w okolicach anogenitalnych. Zakażenia typem 2 HSV występują u młodych dorosłych rozpoczynających życie seksualne, głównie między 18 a 30 r.ż. Do zakażenia łatwiej dochodzi u kobiet niż mężczyzn. Najwyższy odsetek zakażonych HSV-2 w populacji stwierdza się w Afryce (nawet do 70% kobiet poniżej 30 r.ż i 50% mężczyzn w regionie południowosaharyjskim). W Stanach Zjednoczonych te zakażenia (ok. 22% populacji w latach 90. ub. wieku) są częstsze niż w Europie. Częstość zakażeń genitalnych wywołanych przez HSV-2 w różnych państwach europejskich jest także zróżnicowana – większa w krajach skandynawskich (15-35% u młodych kobiet) niż południowo-europejskich (2-6% u młodych dorosłych w Hiszpanii). Niestety, w krajach Europy Środkowej przeprowadzono niewiele badań epidemiologicznych. Zwiększone ryzyko zakażenia HSV-2 wiąże się z płcią, wiekiem, ale także: dużą liczbą partnerów seksualnych, występowaniem innych chorób przenoszonych drogą płciową, zmianą flory bakteryjnej w pochwie (zmniejszenie ilości *Lactobacillus*), wymienia się również palenie tytoniu. Obraz kliniczny pierwotnego i nawrotowego zakażenia genitalnego wywołanego przez HSV może być zróżnicowany: od bezobjawowego, przez typowe zmiany rumieniowe i pęcherzykowe, nadżerki, owrzodzenia okolicy genitalnej. Szczególnie u osób z obniżoną odpornością (zakażonych HIV) obserwuje się długo utrzymujące się owrzodzenia niepoddające się leczeniu. Bardzo ważna dla rozprzestrzeniania się zakażenia jest możliwość występowania cząstek wirusów na powierzchni błony śluzowej w okresie bezobjawowym. Ze względu na różnorodność objawów w ustaleniu rozpoznania pomocne jest wykonanie dodatkowych badań. Badania wykrywające obecność wirusa to: mikroskopowe z treści pęcherzyków (test Tzancka) z uwidocznieniem komórek olbrzymich, immunofluorescencyjne z użyciem przeciwciał dla HSV, mikro-

skopia elektronowa, hodowla, metoda amplifikacji DNA wirusa (PCR). Badania serologiczne służą do wykrywania przeciwciał swoistych dla HSV-1 lub -2 i są stosowane w badaniach epidemiologicznych. W Polsce dostępne są badania z użyciem nowoczesnej metody PCR. Cechują się dużą swoistością i czułością. Wykonanie badania metodą PCR dla ustalenia prawidłowego rozpoznania jest szczególnie przydatne u chorych z obniżoną odpornością i nietypowym przebiegiem klinicznym opryszczki oraz u kobiet ciężarnych. Zakażenia HSV u ciężarnych, jak podkreślano w artykule, są znaczącym problemem klinicznym. Zakażenie płodu i noworodka jest obciążone ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań (poronienia, przedwczesne porody, powikłania neurologiczne, oczne i narządowe u dzieci). Zakażenie wewnątrzmaciczne (przezłożyskowe lub wstępujące) może wystąpić w przebiegu pierwotnej lub nawrotowej infekcji HSV u ciężarnej. Cięższy przebieg zakażenia płodu obserwuje się u ciężarnych z pierwotną infekcją HSV typu 2 (szczególnie nabytą w trzecim trymestrze ciąży). Natomiast u ciężarnych, u których do zakażenia doszło przed ciążą i u których wystąpiła serokonwersja (powstały przeciwciała przeciwwirusowe), może dochodzić do zakażenia noworodka w okresie okołoporodowym (w czasie porodu lub zaraz po nim). Zakażeniu noworodka sprzyja obecność zmian opryszczkowych na narządach rodnych matki. Należy jednak pamiętać, że zakażenie jest możliwe w rezultacie obecności wirusów na powierzchni niezmięnionej błony śluzowej. Zapobieganie wystąpieniu zakażeń wertykalnych (dziecka od matki) jest niezmiernie ważne. Autorzy artykułu zwracają uwagę przede wszystkim na kontrolę obecności wirusa HSV na błonach śluzowych dróg rodnych ciężarnych podających w wywiadzie opryszczkę genitalną (hodowla wirusa lub metoda PCR), wykonywanie cięcia cesarskiego, gdy w momencie porodu występują zmiany opryszczki genitalnej, stosowania leczenia przeciwwirusowego od 36 tygodnia ciąży, co zmniejsza możliwość reaktywacji wirusów i ich obecności na niezmięzionych błonach śluzowych. Ponadto bardzo duże znaczenie ma zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego partnera seksualnego ciężarnej i zaniechanie współżycia płciowego w okresie aktywnych zmian opryszczkowych u partnera oraz stosowanie prezerwatywy jeżeli partner podaje okresowe występowanie opryszczki nawrotowej. Ważnym środkiem profilak-

tycznym jest także propagowanie wiedzy w społeczeństwie na temat zakażenia HSV okolicy genitalnej i jego skutków. W celu ograniczenia liczby zakażeń HSV w populacji podejmowano badania w kierunku opracowania szczepionek zabezpieczających przed zakażeniami i ograniczających nawroty infekcji oraz obecność wirusów na powierzchni błon śluzowych, a zatem zmniejszających rozprzestrzenianie się infekcji. Jednak szczepionki zawierające: glikoproteiny kapsydu wirusa, atenuowane żywe wirusy HSV-2 i DNA wirusa nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Wciąż są prowadzone badania nad szczepionką z żywych nieprawidłowo replikujących wirusów.

Zalecane piśmiennictwo:

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, et al.: W: Dermatologia. T. 1. Braun-Falco O (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002: 59-68.
- Griffith-Bauer K, O'Hearn M, Ehst B: Chronic Ulcerative Herpes Simplex Virus Infection of the Vulva. *Case Rep Dermatol.* 2012, 4(3): 192-196.
- Jabłońska S, Majewski S: Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005: 103-105, 485-489.
- Walkowiak B, Namysł J, Prokop J, Żaba R: Opryszczka narządów płciowych – klinika i epidemiologia; *Post Dermatol Alergol* 2007; XXIV, 4: 194-201.
- World Health Organization. Initiative for vaccine research (ivr). Sexually transmitted diseases. Dostępne: www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_std/en/index3.html. Accessed 2012 Mar 1.
- Zaremba M, Borowski J: Mikrobiologia lekarska. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997: 570-577.