

Agnieszka Beata Serwin, Ewa Musiałkowska, Bożena Chodynicka

## OPRYSZCZKA NARZĄDÓW PŁCIOWYCH - NADAL ISTOTNY PROBLEM EPIDEMIOLOGICZNY I KLINICZNY

### GENITAL HERPES - EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ISSUE STILL OF IMPORTANCE

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### STRESZCZENIE

Opryszczka narządów płciowych (onp) jest jednym z najczęstszych zakażeń przenoszonych drogą kontaktu seksualnego, a najczęstszym, będącym przyczyną owrzodzeń narządów moczowo-płciowych. Wywoływana jest przez *herpes simplex virus* typu 1 (HSV-1) lub drugiego (HSV-2). Rośnie rola HSV-1 jako czynnika etiologicznego onp, szczególnie wśród młodzieży w krajach rozwiniętych. Najważniejszą rolę w szerzeniu się onp odgrywa bezobjawowe wydalanie wirusa. Zakażenie HSV, mimo leczenia, pozostaje do końca życia. Dane epidemiologiczne dotyczące onp są w dużym stopniu niepełne, szacuje się, że co najmniej 60% przypadków onp pozostaje nie rozpoznanych, co wynika głównie z niedostatecznej diagnostyki laboratoryjnej. Do najważniejszych konsekwencji i powikłań onp, poza aspektami psychologicznymi, należy synergizm z zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności oraz ryzyko zakażenia płodu i noworodka przez chorą kobietę w ciąży. W pracy przedstawiono najważniejsze i aktualne dane dotyczące aspektów epidemiologicznych, patogenetycznych, klinicznych oraz diagnostycznych i leczniczych dotyczących onp.

**Słowa kluczowe:** opryszczka narządów płciowych, epidemiologia, przebieg, diagnostyka, powikłania

#### ABSTRACT

Genital herpes (gh) is one of the most frequent sexually transmitted diseases and the most frequent cause of genital ulcer diseases. Its etiological agent is *herpes simplex virus* type 1 (HSV-1) or 2 (HSV-2). The role of HSV-1 as a cause of gh is increasing, especially among adolescents in developed countries. The principal route of infection with HSV is asymptomatic viral shedding. The infection is life-long, despite treatment. The data on the prevalence and incidence of gh is incomplete, mainly because of insufficient laboratory diagnostics. The most important consequences of gh are: synergy with the infection with human immunodeficiency virus and the risk of fetal and neonatal infection during pregnancy and delivery. The authors present the most relevant and current data on the epidemiological, pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of gh.

**Key words:** genital herpes, epidemiology, course, diagnosis, complications

#### EPIDEMIOLOGIA OPRYSZCZKI NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

Opryszczkę narządów płciowych (onp) wywołują wolno-replikujące oraz wykazujące tropizm do komórek naskórka, nabłonka i tkanki nerwowej wirusy *herpes simplex* (HSV) typu pierwszego (HSV-1) i drugiego (HSV-2).

Dane epidemiologiczne dotyczące onp są niepełne, co wynika głównie z niedostatecznej diagnostyki i zgłaszalności przypadków. Zwiększa się liczba onp wywołanych przez HSV-1, szczególnie u młodzieży i u kobiet w krajach rozwiniętych (np. Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, krajach skandynawskich), czego przy-

czyną może być, między innymi, inicjacja seksualna w formie kontaktów orogenitalnych (1,2). Zakażenie HSV-1 w populacji ludzi dorosłych występuje od 70% (w krajach rozwiniętych) do 100% ludności (w krajach rozwijających się) (3).

Według danych WHO z 2003 r. zakażonych HSV-2 było na świecie około 536 milionów (mln) osób (315 mln kobiet i 221 mln mężczyzn) w wieku 15 - 49 lat. Częstość zakażeń jest największa około 40 r.ż. i jest najwyższa w krajach rozwijających się. W 2003 r. odnotowano 23,6 mln nowych zakażeń HSV-2 (u 12,8 mln kobiet i 10,8 mln mężczyzn). Tylko 10-25% osób wie o tym, że jest zakażona (4).

W USA od końca lat 70. odsetek osób zakażonych HSV-2 wzrósł o 30 %. Szacuje się, że obecnie na onp choruje w tym kraju 50 mln osób. (5). Wśród krajów rozwijających się najwyższy odsetek zakażonych HSV-2 występuje w Afryce Środkowej (u 30 – 80 % kobiet i 10 – 55 % mężczyzn). W krajach Ameryki Południowej zakażenie HSV-2 stwierdza się u 20 - 40 % kobiet (brak danych dotyczących mężczyzn). W populacji Azji chorobowość wynosi 10 – 30 % i jest największa w regionie Dalekiego Wschodu (4).

W krajach, w których diagnostyka i zgłaszalność onp jest prowadzona systematycznie, współczynniki zachorowalności mają tendencje wzrostowe. W Polsce rejestrację przypadków onp rozpoczęto w 1990 r., współczynnik zapadalności w latach 1990 - 2003 wyniósł poniżej 2 na 100 000 mieszkańców, a liczba zgłoszonych w tym okresie przypadków zmniejszyła się o 27 % (6). W 2007 r. zarejestrowano 193 przypadki onp, o 103 mniej niż w 2006 r. (7).

## BUDOWA WIRUSA OPRYSZCZKI ZWYKŁEJ I PRZEBIEG ZAKAŻENIA

Wirus opryszczki zwykłej ma średnicę około 200 nm, składa się z pojedynczego chromosomu zawierającego dwuniciowy kwas dezoksyrybonukleinowy otoczonego białkowym kapsydem, pokrywają oraz glikoproteinową otoczką. Różnice w materiale genetycznym HSV-1 i HSV-2 wynoszą około 5 %, ale wpływają na znaczące odrębności w przebiegu zakażenia. Najważniejsze dla odmiennej antygenowości są różnice w budowie otoczki (8). Wykazano, że HSV-2, może spowodować transformację nowotworową. Za potencjalnie onkogenne właściwości HSV-2 odpowiada fragment chimerycznego genu, który koduje także podjednostkę wirusowej reduktazy rybonukleotydowej (9).

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

Do zakażenia dochodzi przez bezpośredni kontakt osoby wydalającej cząsteczki wirusa z uszkodzoną skórą lub nieuszkodzonymi błonami śluzowymi drugiej osoby (w tym także dziecka przechodzącego przez kanał rodny lub karmionego piersią). Podczas kontaktu seksualnego ryzyko zakażenia kobiety przez mężczyznę jest ponad czterokrotnie wyższe niż mężczyzny przez partnerkę, co wynika, między innymi, z różnic anatomicznych, częstszego wydalania wirusa przez mężczyznę i wielkości zakażającego *inoculum* (10, 11). Inną drogą jest zakażenie wewnątrzmaciczne. Uważa się, że HSV-1 może być także przeniesiony z cząsteczkami śluzu wydzielanego przez drogi oddechowe a także pośrednio, bytując krótko na skórze rąk i przedmiotach

(12). Prawdopodobieństwo przeniesienia HSV-2 drogą inną niż kontakt seksualny jest minimalne (10). Okres wylegania wynosi zwykle 5 - 7 dni (2 - 20 dni). W reakcji immunologicznej na zakażenie najważniejszą rolę odgrywa odpowiedź typu komórkowego (najwcześniej - limfocyty CD4+, następnie limfocyty cytotoksyczne CD8+ i natural killers - NK), mniejszą - produkcja przeciwciał neutralizujących. Pełna serokonwersja trwa od 2 do 12 tygodni, przeciwciała w klasie IgM mogą być obecne już 5 -10 dni od powstania zmian, w klasie IgG - po 21 dniach. Obecność przeciwciał przeciwko HSV-1 w niewielkim stopniu zabezpiecza przed zakażeniem HSV-2, ale zmniejsza nasilenie objawów, natomiast przeciwciała przeciwko HSV-2 wydają się skutecznie chronić przed zakażeniem HSV-1 (13).

Podczas długiego czasu wspólnej egzystencji i ewolucji z organizmem człowieka HSV rozwinął skuteczne mechanizmy, umożliwiające unikanie nadzoru immunologicznego gospodarza oraz wpływ na jego układ immunologiczny. Dzięki nim możliwa jest latencja oraz przetrwanie infekcji do końca życia. Za okresy bezobjawowe odpowiedzialny jest fragment genomu wirusa znany pod angielską nazwą *latency - associated transcripts* (14). W czasie latencji genom wirusa nie integruje się z genomem gospodarza ale wirus ulega replikacji, chociaż dostępne metody są zbyt mało czułe aby zbadać do zjawisko.

Na osłabienie odpowiedzi gospodarza w stosunku do HSV mają wpływ wirusowe chemokiny i ich receptory, które powodują niszczenie (poprzez lizę) dopełniacza, osłabienie fagocytozy, prezentacji antygenów w obecności cząsteczek MHC klasy I, cytotoksyczności limfocytów CD8+ i NK (15). Białko wirusa znane jako *infected cell protein* (ICP) 47 hamuje prezentację białek wirusa i, w konsekwencji, tylko niewielka część antygenów HSV jest rozpoznawana przez układ immunologiczny człowieka (16).

Do reaktywacji infekcji dochodzi między innymi pod wpływem czynników miejscowych, w tym urazu (np. zabiegu operacyjnego, promieniowania ultrafioletowego) lub ogólnoustrojowych (immunosupresji, schorzeń przebiegających z podwyższoną ciepłotą ciała, miesiączki), ale większość czynników odpowiedzialnych za reaktywację nie jest poznana.

## KLINICZNY OBRAZ OPRYSZCZKI NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

Szerokie spektrum kliniczne zakażeń przenoszonych drogą kontaktu seksualnego, w tym również onp, obejmuje bezpośrednio objawy zakażenia a także jego powikłania i odległe następstwa. Obraz kliniczny objawowego epizodu onp wywołany przez HSV-1 i HSV-2 jest nie do odróżnienia, natomiast ogólny przebieg

zakażenia jest odmienny. Wykwitami pierwotnymi w skórze są pęcherzyki zgrupowane zwykle na rumieniowym podłożu, w błonach śluzowych – dominują nadżerki lub płytkie owrzodzenia. Objawami onp u kobiet może być zapalenie sromu, pochwy lub szyjki macicy, u mężczyzn – żołądzi, napletka lub skóry łąka i moszny. Do wspólnych objawów onp u obu płci należą m.in. zapalenie jamy ustnej, czerwieni wargowej, gardła, cewki moczowej, odbytu lub odbytnicy, zapalenie skóry w okolicy narządów moczowo-płciowych, a u osób z upośledzoną odpornością – zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, płuc, wątroby, przelyku lub zakażenie rozsiane, w którym śmiertelność może sięgać 50 %. Objawy, ich nasilenie oraz przebieg pierwszego objawowego epizodu onp różnią się w zależności od tego, czy jest to zakażenia pierwotne (u osoby nie posiadającej przeciwciał przeciwko HSV-1 ani HSV-2) czy nawrotowe (u osoby seropozytywnej). Typowa pierwotna objawowa onp poprzedzona jest objawami prodromalnymi (ból, pieczeniem, parestezjami), zwykle towarzyszą jej objawy ogólnoustrojowe (u 70 % kobiet i 40 % mężczyzn) - bóle głowy, mięśni, podwyższona ciepłota ciała, lokalna limfadenopatia, a zmiany skórno-śluzówkowe są symetryczne i bolesne. U 80% chorych kobiet występuje dyzuria. Pierwotna onp wywołana przez HSV-1 jest częstsza u kobiet niż u mężczyzn (17). U 30 % nieleczonych kobiet i 10 % - mężczyzn może w tej fazie dojść do zakażenia mózgu (HSV-1) lub opon mózgowo-rdzeniowych (HSV-2) (18). U około 25 % pacjentów z pierwszym epizodem onp wykrywa się przeciwciała przeciwko HSV-2, co wskazuje, że większość przypadków pierwotnego zakażenia przebiega bezobjawowo lub skąpo-objawowo i pozostaje niezdiagnozowane. Około 70 - 90 % osób zakażonych pierwotnie HSV-2 i 20-25 % - HSV-1, ma nawrotową onp w ciągu 12 miesięcy. Nawroty onp przebiegają łagodniej – bez objawów ogólnoustrojowych, z mniejszymi dolegliwościami podmiotowymi, wykwity lokalizują się jednostronnie i trwają krócej. Zarówno w okresach zakażenia objawowego, jak i bezobjawowego dochodzi do wydalania wirusa. Ocenia się, że bezobjawowe wydalanie wirusa ma miejsce u 7 % kobiet zakażonych HSV-2 i u 2 % - zakażonych HSV-1 ale jest to najważniejsza droga szerzenia się zakażenia (19). Po 10 latach od pierwotnego zakażenia ryzyko wydalania wirusa jest o 70 % mniejsze niż podczas pierwszych 6 miesięcy. Na wydalanie wirusa mają również wpływ jego szczep i pierwotna lokalizacja zakażenia.

Najważniejsze konsekwencje i możliwe powikłania zakażeń HSV można umownie podzielić na psychospołeczne i medyczne. Wśród tych pierwszych są emocje związane z wiadomością o zakażeniu, które pozostaje niewyleczalne do końca życia: frustracja i agresja w stosunku do obecnego partnera (nie zawsze uzasadnio-

na), stygmatyzacja, obniżona samoocena, obawa przed zakażeniem obecnego lub przyszłych partnerów oraz (szczególnie w przypadku kobiet) - przed zakażeniem płodu lub noworodka. Zakażenie HSV dotyczące narządów moczowo-płciowych może być przyczyną depresji.

Do najważniejszych konsekwencji medycznych należą: możliwość zakażenia płodu i (lub) noworodka przez kobietę ciężarną oraz synergizm z zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV).

Najczęściej do zakażenia dziecka dochodzi w okresie okołoporodowym (podczas przechodzenia przez kanał rodny i kontaktu z obecnymi w jego wydzielinie wirusami), rzadziej wewnątrzmacicznie, oraz podczas karmienia i pielęgnacji. W USA częstość zakażeń płodów i noworodków opryszczką wynosi od 1 na 3000 do 1 na 20 000 żywych urodzeń, a ponad 70 % jest spowodowane przez HSV-2 (20). Przeciwciała przeciwko HSV-2 stwierdza się u 7 – 40 % kobiet ciężarnych. W północnych Włoszech 8,4 % ciężarnych jest zakażonych HSV-2, w Rzymie – 7,6 %. W USA około 22 % ciężarnych jest zakażonych HSV-2, 10 % jest narażonych na ryzyko zakażenia od bezobjawowych partnerów, 2 % kobiet ulega pierwotnemu zakażeniu podczas ciąży (20).

Największe ryzyko dla płodu i noworodka (około 50 %) wiąże się z pierwotną onp u ciężarnej nabytą w trzecim trymestrze ciąży, gdy do czasu porodu nie można wytworzyć odpowiednio wysokiego miana neutralizujących przeciwciał. Przebieg takiego zakażenia u kobiety jest zwykle ciężki. Pomimo niskiego ryzyka, nawrotowa onp, a także bezobjawowe wydalanie wirusa jest jednak najczęstszą przyczyną zakażeń noworodków (20). Zakażenie okołoporodowe w większości rozwija się po 5. dobie życia dziecka, ale może wystąpić w ciągu 4 - 6 tygodni po porodzie (21). Wyróżnia się jego trzy postaci kliniczne: ograniczoną (do skóry, oczu i jamy ustnej), zakażenie ośrodkowego układu nerwowego i rozsianą - z zajęciem narządów wewnętrznych, w której śmiertelność sięga 80% (21).

Synergizm z zakażeniem HIV odbywa się w drodze interakcji bezpośredniej, słabo poznanej oraz pośrednio – poprzez wpływ na układ immunologiczny (22). Dane epidemiologiczne wskazują, że onp zwiększa około 3-krotnie ryzyko zakażenia HIV, ryzyko jest jeszcze większe w okresach objawów onp (23). Białka produkowane przez HSV (m.in. ICP 0, ICP 4, ICP 27) nasilają replikację HIV-1 *in vitro* poprzez indukcję czynnika jądrowego NF-κB (24). W błonie śluzowej wokół keratynocytów zakażonych HSV gromadzą się komórki, które są potencjalnym celem dla HIV. Replikacja HSV-2 wiąże się z 10-krotnym zwiększeniem liczby niedojrzałych komórek dendrytycznych i 3-krotnym – ekspresji CCR5 na limfocytach CD4+, nasilając podatność na zakażenie HIV. W fazie reaktywacji infekcji HSV-2

zwiększa się wydalanie HIV-1, liczba wirionów we krwi i przyspiesza się progresja zakażenia retrowirusowego. Objawy onp powodują przerwanie ciągłości skóry i błon śluzowych, otwierając wrota zakażeniu HIV. Z drugiej strony zwiększa się podczas niego częstość reaktywacji onp, nasila się częstość i ilość wydalania HSV, przebieg onp jest cięższy, co może wynikać z dysfunkcji komórek NK. Wirusy opryszki i HIV-1 zakażają *in vivo* te same komórki (25).

## DIAGNOSTYKA I ZASADY LECZENIA OPRYSZCZKI NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

Wydaje się, że prawidłowe rozpoznanie onp nie powinno być trudne, w przypadku obecności typowych zmian klinicznych. Szacuje się jednak, że 60 % przypadków onp pozostaje nierozpoznanych lub rozpoznanych nieprawidłowo (19). Diagnostyka laboratoryjna, pozwalająca na potwierdzenie zakażenia, a także odróżnienie infekcji pierwotnej od nawrotowej oraz zróżnicowanie typu wirusa jest szczególnie ważna u kobiet w ciąży i ich partnerów. W przypadku obecności zmian należy dążyć do wykrycia wirusa, jego antygeny lub materiału genetycznego metodami bezpośrednimi, które są jednak mało czułe lub skomplikowane i kosztowne (tab. I). Diagnostyka serologiczna, wyłącznie taka, która pozwala na odróżnienie HSV-1 od HSV-2, zgodnie z proponowaną w 2010 r. modyfikacją Zaleceń Europejskich, powinna być przeprowadzona w określonych sytuacjach klinicznych: u pacjentów z wywiadem nawrotowych schorzeń okolic narządów moczowo-płciowych (szczególnie, gdy wyniki metod diagnostyki bezpośredniej są ujemne), przy pierwszym epizodzie onp (w celu zróżnicowania opryszczki pierwotnej od nawrotowej), u partnerów chorych z onp, w tym u kobiet w ciąży, nawet bez wywiadu w kierunku onp, szczególnie jeśli chorował na opryszczkę (różnie umiejscowioną) jej partner (26). Wynik badania powinien być zawsze

uzupełniony dokładnym poradnictwem. Przesiewowe badania serologiczne w grupach ryzyka (np. u osób zakażonych HIV, homoseksualistów) nie wydają się być uzasadnione. Najbardziej czułym i swoistym (odpowiednio: ponad 97% i 98%) odczynem serologicznym jest Western blot, ale najczęściej stosowane są odczyny oparte o reakcję immunoenzymatyczną. Serokonwersja może dokonywać się w ciągu 3 miesięcy, dlatego, jeśli jest to uzasadnione sytuacją kliniczną, należy w odpowiednim odstępie czasu ponownie zbadać próbkę surowicy. Wykrywanie swoistych dla HSV-1 i HSV-2 przeciwciał w klasie IgM jest, jak dotąd mało dostępne w rutynowej diagnostyce.

Leki stosowane w onp (acyklowir, walacyklowir, famcyklowir) wpływają na złagodzenie i skrócenie objawów, nie eliminując wirusa ani nie zmieniając naturalnego przebiegu zakażenia. Aby leczenie było skuteczne, należy je zacząć w ciągu 5 dni od początku objawów lub w trakcie tworzenia się wykwitów (26). U pacjentów z liczbą nawrotów onp co najmniej 6 w ciągu roku należy rozważyć ciągłe (trwające rok) leczenie zapobiegające nawrotom.

Leczenie onp ciężarnych budzi kontrowersje, ponieważ żaden z powyższych leków nie został zarejestrowany do stosowania w ciąży. W leczeniu epizodu pierwotnej onp u kobiet ciężarnych nabytej podczas dwóch pierwszych trymestrów zaleca się stosowanie acyklowiru. Nie należy stosować farmakoterapii nawrotowej onp we wczesnej ciąży (26). U wszystkich pacjentek z wywiadem onp trzeba rozważyć stosowanie acyklowiru od 36. tygodnia ciąży do porodu, co może zmniejszyć częstość objawowych epizodów onp i bezobjawowego wydalania wirionów, a tym samym - ryzyko zakażenia okołoporodowego. Najistotniejszą rolę w profilaktyce zakażeń odmatczyń pełni wiedza o najważniejszych drogach zakażenia i świadomość ryzyka, jakie infekcja może nieść dla płodu i noworodka. Ciężarna, której partner ma, także w wywiadzie, onp (różnie umiejscowioną) powinna utrzymywać abstynencję seksualną

Tabela I. Metody laboratoryjnej diagnostyki bezpośredniej opryszczki narządów płciowych (wg 20)

Table I. Direct laboratory diagnostic methods in genital herpes (acc. to 20)

Metoda	Badany materiał	Czułość %	Zalety	Wady
Hodowla swoistość ok.100% (komórki nerki embrionów ludzkich lub króliczych)	Zmiany skórne lub śluzówkowe, śluzówka bez zmian, wymaz ze spojówki	70-95 30 >90	„Złoty standard”, typowanie, ocena oporności na leki	Trudna technicznie, wynik po 2-7 dniach
Test Tzanka swoistość ok. 100%	Zmiany skórne lub śluzówkowe Wymaz ze spojówek	73-100	Szybka, prosta, tania	Czułość zależy od czasu utrzymywania się zmian
Wykrywanie antygenów wirusa (np. metodą ELISA) swoistość ok.80%	Zmiany skórne lub śluzówkowe	41-80	Łatwa, szybka, typowanie wirusa	Wymaga obecności świeżych zmian
Wykrywanie DNA wirusa (PCR, real-time PCR) swoistość ok. 100%	Płyn mózgowo-rdzeniowy, zmiany skórne i śluzówkowe, niezmieniona błona śluzowa	97-98	Najczulsza, wyniki w ciągu 1-2 dni, typowanie	Brak standaryzacji, wysoki koszt

ELISA – metoda immunoenzymatyczna, PCR – polimerazowa reakcja łańcuchowa

(także w formie kontaktów oro- i ano-genitalnych) podczas epizodów opryszczki u partnera oraz koniecznie w trzecim trymestrze. Stosowanie prezerwatyw może zmniejszyć ryzyko infekcji. Rozwiązanie ciąży cięciem Cesarskim należy rozważyć u wszystkich pacjentek, które uległy zakażeniu podczas trzeciego trymestru, szczególnie jeśli w ciągu 6 tygodni przed porodem obserwuje się u nich objawy kliniczne onp (26).

Podsumowując, opryszczka narządów płciowych jest bardzo istotnym i, na pewno w Polsce, w dużym stopniu niedocenianym problemem zdrowotnym. Niedostateczna jest przede wszystkim diagnostyka laboratoryjna, co przyczynia się do tego, że nie jest rozpoznawana w większości przypadków i, w konsekwencji, sprzyja to szerzeniu się zakażeń, niosąc zagrożenia szczególnie dla kobiet w wieku rozrodczym.

## PIŚMIENNICTWO

- 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.
- Manavi K, McMillan A, Ogilvie M. Herpes simplex virus type 1 remains the principal cause of initial anogenital herpes in Edinburgh, Scotland. *Sex Transm Dis* 2004;31:322-324.
- Nahmias A, Lee F, Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis* 1990;69:19-36.
- Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/10/07-046128/en/print/html>
- Fleming D, McQuillan G, Johnson R, i in. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;177:1069-1072.
- Rudnicka I, Majewski S. Sexually transmitted infections situation is a cause for concern in Poland. *Euro Surveill*. 2005;10(20):ppi=2706. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2706>
- Rudnicka I, Majewski S. Choroby przenoszone drogą płciową w Polsce w 2007 r. *Przegl Epidemiol* 2009;63:289-291.
- Lycke E. Virological aspects on herpesvirus infection. *Scand J Infect Dis* 1985;(Suppl 1): S71-77.
- Aurelian L. Herpes simplex virus type 2: unique biological properties include neoplastic potential mediated by the PK domain of the large subunit of ribonucleotide reductase. *Front Biosci* 1998;3:237-249.
- Wald A. Herpes simplex virus type 2 transmission: risk factors and viral shedding. *Herpes* 2004;11(Suppl 3):130A-137A.
- Mertz G., Benedetti J, Ashley R., i in. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116: 197-202.
- Knipe DM, Roizman B. Herpes simplex viruses and their replication. W: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, i in., red. *Fields virology* Wyd.4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 2399-2460.
- Looker KJ, Garnett GP. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect* 2005; 81:103-107.
- Croen KD, Ostrove JM, Dragovic L, i in. Latent herpes simplex virus in human trigeminal ganglia: detection of an immediate early gene "anti-sense" transcript by in-situ hybridization. *N Engl J Med* 1987;317:1427-1432.
- Mégret F, Prehaut C, Lafage M, i in. Modulation of HLA-G and HLA-E expression in human neuronal cells after rabies virus or herpes simplex type 1 infections. *Human Immunol* 2007;68:294-302.
- Hill A, Jugovic P, York I, i in. Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity. *Nature* 1995;375:411-415.
- Lafferty W. The challenging epidemiology of HSV-1 and HSV-2 and implications for serological testing. *Herpes* 2002;9:51-55.
- Corey L, Adams H, Brown Z, i in. Genital herpes simplex infection: clinical manifestations, course and complications. *Ann Intern Med* 1983;98:958-972.
- Cusini M, Ghislanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:9-16.
- Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, i in. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology* 2009; 6:40. <http://www.virologyj.com/content/6/1/40>
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, i in. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223-229.
- Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, i in. Herpes simplex virus and HIV-1 : deciphering viral synergy. *Lancet* 2008;8:490-497.
- Freeman EE, Wiess HA, Glyn JR, i in. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006;20:73-83.
- Margolis DM, Rabson AB, Straus SE, i in. Transactivation of the HIV-1 LTR by HSV-2 immediate-early genes. *Virology* 1992;186:788-791.
- Heng MC, Heng SY, Allen SG. Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1. *Lancet* 1994; 343:255-258.
- Patel R, Alderson S, Geretti A, i in. 2010 European guideline for the management of genital herpes. [http://iusti.org/regions/europe/Draft\\_Euroguideline%20\\_2010\\_herpes.pdf](http://iusti.org/regions/europe/Draft_Euroguideline%20_2010_herpes.pdf)

Otrzymano: 25.03.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 11.05.2010 r.

### Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Agnieszka B. Serwin  
Klinika Dermatologii i Wenerologii UMB  
Ul. Żurawia 4, 15-540 Białystok  
e-mail: agabser@amb.edu.pl