

PL ISSN 0033-2100

PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY

ORGAN
PAŃSTWOWEGO ZAKŁADU HIGIENY
I
POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW
I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH

KWARTALNIK

*

SUPLEMENT 1/2001

TOM 55
PAŃSTWOWY

WARSZAWA
ZAKŁAD

ROK 2001
HIGIENY

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny
Komitet Etiologii i Patogenezy Chorób Zakaźnych Człowieka
Polskiej Akademii Nauk

Sekcja Wirusologiczna Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów

Ogólnopolska Konferencja Naukowa

**ZAKAŻENIA WIRUSOWE PRZENOSZONE
DROGĄ PŁCIOWĄ**

pod redakcją
Bogumiły Litwińskiej

Publikacja zawiera referaty wygłoszone podczas Ogólnopolskiej Konferencji
Naukowej „Zakażenia wirusowe przenoszone drogą płciową”,
która odbyła się 31 maja 2001 w Auli Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

SPIS TREŚCI

Zakażenia wirusowe człowieka. Prof. dr hab. Mirosław Kańtoch, Zakład Wirusologii PZH . . .	1
Klinika wirusowych zakażeń seksualnych. Prof. dr hab. Sławomir Majewski, Instytut Wenerologii AM w Warszawie	9
Metody diagnostyki wirusologicznej. dr hab. Włodzimierz Gut, Zakład Wirusologii PZH . . .	21
Współczesne aspekty chemioterapii zakażeń wirusowych przenoszonych drogą płciową. dr Mirosław Kobus, Zakład Wirusologii AM w Warszawie	25
Immunoprofilaktyka – oczekiwania a rzeczywistość. doc. dr hab. Bogumiła Litwińska, Zakład Wirusologii PZH	33
Zakażenia seksualne i wrodzone wywołane przez Herpeswirusy. dr Agnieszka Trzczińska, Zakład Wirusologii PZH	41
HIV – epidemiologia zakażeń i zachorowań. dr Wanda Szata, Zakład Epidemiologii PZH . . .	47
Udział wirusów zapalenia wątroby w zakażeniach seksualnych. dr Hanna Świdorska, Zakład Immunopatologii PZH	51
Nowe możliwości szczepień w profilaktyce wzw B. Prof. dr hab. Janusz Cianciara, Klinika Chorób Zakaźnych AM w Warszawie	59
Etiopatogeneza raka szyjki macicy. dr Tomasz Szkoda, Zakład Wirusologii PZH, dr Małgorzata Rekosz, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie	63



**NAUKOWA
OFICYNA
WYDAWNICZA**

01 - 026 Warszawa Anielewicza 25 lok. 104

Tel/fax (22) 838 14 88

E-mail: scientia@webmedia.pl

www.webmedia.pl/scientia/

MIROŚLAW KAŃTOCH

ZAKAŻENIA WIRUSOWE CZŁOWIEKA

Zakład Wirusologii PZH w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. med. M. Kańtoch

Współczesna taksonomia obejmuje kilkadziesiąt rodzin wirusów występujących u ludzi, zwierząt i roślin, w tym u 30 rodzin kręgowców.

Ponadto są liczne wirusy, których taksonomiczna lokalizacja jest jeszcze niemożliwa z uwagi na niewystarczające rozpoznanie ich cech i właściwości.

Ta taksonomia posiada kluczowe znaczenie dla wszystkich kierunków badań wirusologicznych, a w szczególności dla diagnostyki, wszelkiego rodzaju profilaktyki, w tym immunoprofilaktyki opartej o szczepionki i preparaty immunoglobulinowe, a także dla chemioterapii zakażeń wirusowych. Z drugiej strony te wszystkie kierunki badań przyczyniają się również dla rozeznania świata wirusów a więc i jego uporządkowania w systemach taksonomicznych.

Jest to więc zależność i korzyści obustronne. Oznacza to, że taksonomia wirusów nie jest jakimś oderwanym, ubocznym produktem, lecz dziedziną, która powinna stanowić zainteresowanie zarówno osób zaangażowanych w badania podstawowe jak i stosowane. Opracowania weryfikujące aktualny stan w tej dziedzinie pojawiają się co kilka lat, ostatnie w roku 2000 (13). Polskie opracowanie (6) pochodzi z roku 1996 i zawiera w zasadzie ogromną większość stale aktualnych informacji.

Praktycznie w każdej z rodzin kręgowców są wirusy już uznane za patogeny człowieka, albo o prawdopodobnym znaczeniu w etiopatogenezie zakażeń u ludzi, lub mogące zakażać człowieka jedynie w pewnych sytuacjach (np. zakażenia laboratoryjne).

W Polsce rozpoznawanych jest wiele zakażeń wirusowych u ludzi. Jednakże brak pełnych danych o znaczeniu tych zakażeń w patologii w Polsce. Jedyne wymierny wgląd w tę problematykę stanowią rejestrowane zachorowania na ostre choroby zakaźne (Tab. I).

Tabela I. Ostre choroby zakaźne o wirusowej i innej etiologii – Polska
(1975.01.01–2000.12.31)

Liczba zachorowań łącznie (tysiące)	O etiologii wirusowej (tysiące)	O innej etiologii (tysiące)
53 370 [100%]	49 973 [93,8%]	3 397 [6,2%]

(wg danych Zakładu Epidemiologii PZH, Ministerstwa Zdrowia i Głównego Inspektoratu Sanitarnego)

Zestawienie to wykazuje istotne znaczenie wirusów. Aczkolwiek jest to zestawienie sugestywne, to jednak uważam, że należy pamiętać o niezadowalającym stanie etiologicznej diagnostyki w Polsce, a szczególnie wirusologicznej. Co oznacza, że szereg rozpoznań może być wątpliwych, jak również szereg zakażeń może być np. o mieszanej etiologii wirusowo-bakteryjnej.

Należy także pamiętać o bezwzględny związek wirusa z komórką (Tab. II) i zakodowaniu cech potomnych generacji w genomie wirusa. Oznacza to w konsekwencji, że wykrycie zarówno wirusa jak i jego elementów strukturalnych, zarówno składników płaszcza białkowego jak i genomu, w komórce stanowi potwierdzenie zakażenia wirusowego. Natomiast związek pomiędzy obecnością wirusa w komórce a obrazem zmian chorobowych i profilem następstw tego zakażenia, to już wymaga oznaczeń dodatkowych, głównie odnoszących się do kinetyki procesów patologicznych i odpornościowych.

Tabela II. Podstawowe cechy wirusów

Wirus: Mały zakaźny patogen składający się z jednej lub szeregu drobin kwasu nukleinowego (RNA lub DNA) otoczony białkową osłonką; niektóre osłonki zawierają lipidy i węglowodany. We wrażliwej komórce wirusowy kwas nukleinowy ukierunkowuje procesy replikacji i syntezy swych składników wykorzystując biosyntetyczne systemy komórki. Uczestniczą w tym enzymy kodowane przez wirusa oraz komórkowe.

Czynnikiem szczególnie istotnym dla zakażenia wirusowego i jego pierwotnej lokalizacji jest droga zakażenia (Tab. III).

Tabela III. Przykłady dominujących dróg zakażeń wirusowych i udziału czynników pośredniczących

Zakażenia wirusami (przykłady)	Drogi zakażeń (dominujące)	Naturalny rezerwuuar wirusa chorobotwórczego dla człowieka
Odry, ospy wietrznej, grypy, rinowirusami, paramyksowirusami	Kropelkowa, oddechowa	Człowiek
Enterowirusami, rotawirusami, wirusowego zapalenia wątroby A	Pokarmowa	Człowiek
<i>Herpes simplex</i> (głównie typ 2), wirusowego zapalenia wątroby B, HIV, papillomawirusy	Kontakt seksualny	Człowiek
HIV, wirusowego zapalenia wątroby B, cytomegalii	Przeszczep, preparaty krwiopochodne	Człowiek
Wścieklizna	Przerwanie powłok skórnych	Zwierzęta (przeniesienie na człowieka)
<i>Herpes simplex</i> typu 1, Epsteina-Barr, cytomegalii	„Usta-usta”, „ręce-usta”	Człowiek
Kleszczowego zapalenia mózgu, Dengue, japońskiego zapalenia mózgu (arbowirusy)	Przenosiciele biologiczni (komary, kleszcze)	Zwierzęta, przenosiciele biologiczni mogą być zarazem rezerwuarem replikującym wirusa

(wg 5)

Z danych epidemiologicznych i diagnostycznych jednoznacznie wiadomo, że najczęściej zakażeń następuje drogą oddechową. W naszym obszarze geograficznym wchodzi w grę zakażenia wirusem grypy (głównie typy A i B), kilkudziesięcioma typami rinowirusów (wirusy katarów i tzw. przeziębienie – common cold), adenowirusami, paramyksowirusami, w tym wirusami odry, parainfluenzy, RS, ale także niektórymi enterowirusami. Np. Tabela IV ilustruje potwierdzenia wirusologiczne zakażeń oddechowych u małych dzieci, wskazując na wirusy parainfluenzy typu 3 i RS jako główne patogeny u małych dzieci; wirusy grypy to drobny odsetek etiologiczny. Oczywiście w sytuacjach i ogniskach epidemicznych profil etiologiczny może ulec całkowitej zmianie (np. w czasie epidemii grypy). Różnie też będzie się kształtować w różnych środowiskach i w różnych grupach wieku.

Na drugim miejscu pod względem częstości idą zakażenia pokarmowe, głównie enterowirusami, ale także i adeno- i rota-wirusami, w tym ostatnim przypadku głównie groźne u małych dzieci.

Szczególą pozycję zajmują zakażenia parenteralne. Z jednej strony w następstwie zabiegów operacyjnych, przeszczepów, transfuzji, ale także przy udziale tak zwanych przenosicieli biologicznych. W tym ostatnim przypadku istnieje uwarunkowanie bio-ekologiczne występowania zwierzęcych rezerwuarów wirusów (głównie tzw. arbowirusów).

Wreszcie zakażenia układów moczowego i płciowego. Szczególne znaczenie mają tu zakażenia określane jako seksualne (10). Wśród zakażeń wirusowych wiodące są zakażenia wirusem wzw typu B, retrovirusowe, herpesowe i wirusami papilloma.

Oczywiście zakażenia te posiadają zróżnicowany zasięg i dotyczą wielu narządów docelowych. W konsekwencji mogą być one rozpatrywane jako zakażenia pierwotne narządów płciowych, w tym rodnych, jak i zakażenia uogólnione i wreszcie docelowe narządów i układów odległych od wrót zakażenia. Nadaje to szczególną rangę zakażeniom narządów płciowych w całej patogenezie schorzeń człowieka o etiologii wirusowej.

Należy więc wyraźnie rozgraniczyć zakażenia wirusowe, które prowadzą poprzez narządy płciowe od zakażeń które umiejscawiają się na narządach płciowych. Zakres tych pierwszych jest rozległy, do drugich należą w zasadzie trzy, a mianowicie herpes simplex (głównie typu 2), wirusy papilloma oraz wirus mięczaka zakaźnego człowieka (*Moluscum contagiosum virus* = MCV). O ile rozeznanie wirusologiczne zakażeń wirusem herpes simplex typu 2 i papillomawirusami jest dobrze opracowane, to etiologiczne, a więc wirusologiczne rozpoznanie zakażeń wirusem mięczaka zakaźnego człowieka dopiero ostatnio staje się możliwe w wyniku zsekwencjonowania jego genomu i pojawienia się możliwości wykrywania i typowania tego wirusa z pomocą PCR (12); dotychczas rozpoznanie było możliwe jedynie klinicznie i histopatologicznie.

Mówiąc o zakażeniach narządów płciowych należy jednak oprócz podkreślenia znaczenia zakażeń seksualnych, wskazać na znaczenie środowisk wodnych powszechnego użytkowania, zwłaszcza basenów (Tab. V).

Od szeregu lat główny nacisk kładziono na ich znaczenie w etiopatogenezie zakażeń dróg oddechowych, pokarmowych, oka, zarówno spojówek jak i rogówki. Potwierdzona obecność w takich środowiskach wodnych, wirusów papilloma jak i adenowirusów oraz herpeswirusów (ta ostatnia znana od dawna zwłaszcza w powiązaniu z zakażeniami ocznymi) ukazuje również i możliwości tego typu zakażeń układów moczowego i płcio-

Tabela IV. Zakażenia oddechowe u małych dzieci potwierdzone laboratoryjnie 1985–1997

Lata	Liczba badanych	Łącznie o technologii wirusowej (%)	Odsetek potwierdzonych w kierunku następujących wirusów										Adenowirusy	Zakażenia mieszanane
			Grypa			Parainfluenza				RS				
			Typ A	Typ B	Typ C	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4					
1985–1986	332	41,9	0,3	6,0	n.b.	3,3	2,4	4,8	n.b.	17,5	5,4	2,1		
1986–1987	244	49,6	4,1	3,7	n.b.	2,5	0,8	9,8	n.b.	23,4	1,2	4,1		
1987–1988	233	40,3	1,3	0,9	n.b.	2,1	2,6	5,6	n.b.	24,9	0,0	3,0		
1988–1989	225	48,9	2,2	0,9	0,4	1,3	0,9	16,0	0,9	23,1	1,8	1,3		
1989–1990	245	45,3	0,0	0,0	0,4	1,6	0,0	11,8	0,8	26,9	1,2	2,4		
1990–1991	227	48,5	1,3	0,0	0,0	3,1	0,9	8,4	0,4	33,0	0,4	0,9		
1991–1992	314	41,7	1,9	0,6	0,0	1,0	1,3	4,8	3,3	26,4	2,5	1,0		
1992–1993	361	45,4	0,4	0,7	n.b.	3,0	2,5	6,4	1,7	27,1	2,2	1,4		
1993–1994	231	49,4	1,7	1,3	n.b.	2,2	2,2	2,6	1,3	30,7	4,4	3,0		
1994–1995	371	45,8	0,3	1,9	n.b.	2,4	2,4	3,2	3,2	27,0	3,8	1,6		
1995–1996	438	45,9	1,4	0,9	n.b.	2,7	2,1	6,4	1,8	24,7	4,3	1,6		
1996–1997	389	47,8	1,5	1,0	n.b.	5,7	n.b.	10,0	n.b.	23,9	3,6	2,1		
Łącznie	3610	46,1	1,2	1,4	0,0	2,7	1,6	7,2	1,1	26,1	2,8	2,0		

Tabela V. Wirusy patogenne dla człowieka najczęściej występujące w wodzie

Wirusy	Objawy chorobowe
Polio	Porażenia, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
ECHO	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie dróg oddechowych, biegunki, wysypki
Coxsackie (A i B)	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie dróg oddechowych, zajęcia mięśnia sercowego
Rotawirusy	Biegunki
Adenowirusy	Zakażenia śluzówek, zakażenia oddechowe i pokarmowe
Herpes simplex	Zajęcie rogówki i błon śluzowych
Wzw A	Zakaźne zapalenie wątroby
Papillomawirusy*	Procesy nowotworowe

* wydzielane z moczem

wego. Znaczenie tych zakażeń było niedoceniane, a to głównie za sprawą ograniczonych możliwości ich wykrywania.

Wprowadzenie metod molekularnych, zwłaszcza PCR, pozwala na wykrycie nawet śladowych ilości wirusów, otwiera więc nowe możliwości oceny znaczenia takich zakażeń w patologii człowieka.

Rekapitulując, wirusowe zakażenia wiodą rozmaitymi drogami, w tym również jako zakażenia narządów płciowych. Winny być jednak rozpatrywane zarówno jako zakażenia tych właśnie narządów, lecz również jako zakażenia otwierające wrota dla zakażeń uogólnionych o różnej etiologii. Jest również rzeczą charakterystyczną i zasługującą na wskazanie, że zakażenia te są wywoływane przez wirusy (herpeswirusy, retrowirusy, hepadnawirusy, papillomawirusy, adenowirusy), charakteryzujące się szczególnym oportunistycznym; są to zakażenia przewlekłe i latentne. A to znów stanowi dodatkowy problem mogący wkleść zarówno postępowanie diagnostyczne jak i terapeutyczne oparte o syntetyczne inhibitory replikacji wirusów (1, 3).

Na drodze wszelkich zakażeń, w tym wirusowych, stoi szereg mechanizmów obronnych, które w zależności od ich charakteru można określić jako nieswoiste i wrodzone oraz humoralne i komórkowe o dużym stopniu zróżnicowania (patrz np. 2, 5, 7) i aktywności.

Liczne zakażenia wirusowe w dziewiczych organizmach natrafiają na przekazane matczyne mechanizmy obronne, a następnie same je indukują; w organizmach starszych natrafiają na już istniejące. Mechanizmy te są zróżnicowane (Tab. VI).

Zróżnicowanie to jest znaczne: np. w zakażeniach enterowirusowych, w tym wirusem polio, lub niektórych arbowirusowych jak wirusem kleszczowego zapalenia mózgu, mechanizmy te są proste, sprowadzają się właściwie do aktywności przeciwciał klasy IgG. W innych pojawia się większe zróżnicowanie mechanizmów immunologicznych. I tak np. w zakażeniach wirusem grypy są to różne formy humoralne i komórkowe, których określenie może dopiero obrazować rzeczywisty stan odporności, w tym i po-

Tabela VI. Podstawowe czynniki odpornościowe w wybranych zakażeniach wirusowych

Zakażenia wirusowe	Czynnik odpornościowy
Grypa (wirusy typów A i B)	IgM (w tym sekrecyjne), IgG, interferony, limfocyty cytotoksyczne
Poliomyelitis (typy 1, 2, 3)	IgG
Kleszczowe zapalenie mózgu	IgG
Herpes genitalis (głównie typ 2)	Prawdopodobnie udział IgG w pierwszej fazie zakażenia następnie limfocyty cytotoksyczne
Wirusowe zapalenie wątroby typu B	IgG, interferony, limfocyty cytotoksyczne
Rinowirusy	IgG, interferony, limfocyty cytotoksyczne
Odra	IgA, IgG, limfocyty cytotoksyczne
Papillomawirusy	IgA (?), cytokiny, limfocyty cytotoksyczne

Tabela VII. Istota immunologicznej odpowiedzi na wirusowe szczepionki atenuowane i inaktywowane

Charakter odpowiedzi	Reakcja immunologiczna w zależności od drogi podania i typu szczepionki			
	parenteralna		doustna lub dooddechowa (śluzówki)	
	atenuowana	inaktywowana	atenuowana	inaktywowana
- Immunologiczna odpowiedź podobna jak w zakażeniu naturalnym	±	-	+	
- Powstanie odpowiedzi systemowej	+	+	+	±
- Utrzymanie się odpowiedzi systemowej	+	±	+	
- Wykrycie antygeny wirusowego na powierzchni śluzówki	±	-	+	±
- Powstanie odporności „sekrecyjnej”	±	±	+	±
- Utrzymywanie się odporności „sekrecyjnej”	±	-	+	±
- Wytworzenie się odporności sekrecyjnej na innych śluzówkach i w mleku	+	-	+	±
- Osłona przeciw naturalnym infekcjom śluzówki	±	-	+	+
Osłona przeciw zachorowaniu po naturalnej reinfekcji	+	+	+	+
- Rozwój odporności środowiskowej w następstwie rozprzestrzenienia się szczepionki do kontaktów	-	-	+	-
- Możliwość ciężkich zachorowań po naturalnej reinfekcji	-	-	-	-

+ - zawsze; ± - sporadycznie; - - brak
wg (8)

szczepiennej, lub o różnym znaczeniu czasowym mechanizmów humoralnych i komórkowych jak np. w zakażeniu wirusem herpes simplex typu 2, tak istotnym właśnie wśród zakażeń seksualnych. To zróżnicowanie ma z kolei znaczenie diagnostyczne i dla interpretacji rozwoju procesów patologicznych.

Tę sytuację immunologiczną organizmu, kształtowaną przez przekazaną odporność wrodzoną i odporność nabytą w następstwie zakażeń pierwotnych i wtórnych może zmienić celowa interwencja szczepionkowa. Niezależnie od formuły szczepionek wirusowych (Tab. VII) ich podstawowym celem jest osłona organizmu przeciw zachorowaniu po naturalnej infekcji. I ten cel może być osiągnięty niezależnie od tego czy użyto szczepionki atenuowanej czy inaktywowanej i niezależnie od drogi podania. Lecz z punktu widzenia zakażeń wiodących poprzez śluzówki istotne jest pojawienie się przeciwciał sekrecyjnych (wydzielniczych), ich utrzymywanie się i wytwarzanie odporności sekrecyjnej na różnych śluzówkach. A ten stan w zasadzie otrzymuje się głównie po podaniu wirusów atenuowanych. Wydaje się, że jest to także problem istotny dla ewentualnej immunoprofilaktyki zakażeń seksualnych.

Mówiąc o zakażeniach wirusowych nie można pominąć problematyki związanej z różnego typu zmianami w potencjale immunologicznym, zwłaszcza wyrażającym się ich upośledzeniem (9, 11). Upośledzenia te mogą mieć uwarunkowania genetyczne, terapeutyczne i zakaźne, w tym także spowodowane wirusami uznawanymi za istotne w zakażeniach seksualnych (Tab. VIII).

Tabela VIII. Zakażenia wirusowe w niedoborach odporności

Niedobór odporności	Zakażenia wirusowe
Wrodzone niedobory odporności	Enterowirusy*, paramyksowirusy (parainfluenza, RS, odra*), herpeswirusy (cytomegalia, herpes simplex, varicella), adenowirusy, rotawirusy
Choroby nowotworowe (chemio-i radioterapia)	Herpeswirusy (cytomegalia, varicella-zoster, herpes simplex), paramyxowirusy, enterowirusy*
Immunosupresja związana z transplantacjami	Herpeswirusy (cytomegalia, herpes simplex, varicella-zoster, Epsteina-Barr, herpes typu 6), adenowirusy, wzv B, wzv C, parwovirus typu B19
Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS)**	Herpeswirusy (cytomegalia, herpes simplex, varicella-zoster, Epsteina-Barr, herpes typu 8), wzv B, wzv C, adenowirusy, parwovirus typu B19

* dotyczy również atenuowanych szczepów wirusowych obecnych w szczepionkach przeciwko odrze i poliomyelitis.

** czynnikiem etiologicznym jest retrowirus nabytego niedoboru odporności (HIV).

A zatem zróżnicowanie w etiopatogenezie, rozprzestrzenianiu się i lokalizacji wszelkich zakażeń wirusowych pociąga w konsekwencji zróżnicowanie procesów patologicznych i odpornościowych, a więc i zróżnicowane możliwości metodyczne ich diagnozowania, ich profilaktyki i leczenia przyczynowego (3, 4, 11).

Obecna konferencja naukowa ma za zadanie charakterystykę zakażeń wiodących poprzez drogi płciowe, w tym określanych jako zakażenia seksualne, w różnych aspektach – etiologicznych, klinicznych, możliwości diagnostycznych, w tym tak istotnych dla rozpoznania i terapii metod wirusologicznych. Ale także przedstawienie możliwości i perspektyw etiologicznej, a więc wirusologicznej profilaktyki i chemioterapii. Powyższy przegląd głównych zagadnień wirusologicznych ma jedynie wykazać złożoność i wagę zakażeń wirusowych, dla których droga poprzez narządy płciowe jest jedną z najistotniejszych.

PIŚMIENNICTWO

1. Biesiadecka A, Litwińska B, Kańtoch M. Metody oznaczania wrażliwości herpeswirusów na chemioterapeutyki. *Post Mikrobiol* 1993; 32: 5–18.
2. Cruse JM, Lewis RE. *Atlas of immunology*. CRS Press and Springer 1999.
3. Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC. *Antiviral agents and human viral diseases*. Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, Pa, 1997.
4. Gut W, Kańtoch M. Diagnostyczne badania wirusologiczne: aktualne możliwości i problemy. *Post Nauk Med*. 1996, IX, 174–179.
5. Kańtoch M. *Wirusologia Lekarska*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 1998.
6. Malicki K, Toka FN. Present status of classification of viruses of vertebrates. *Arch Immunol Ther Exp* 1996; 44: 283–290.
7. Natanson (Editor-in-chief). *Viral Pathogenesis*. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York 1997.
8. Ogra PL, Garofalo R. Secretory antibody response to viral vaccines. *Progr Med. Virol* 1990; 37: 156–189.
9. Ostrowski K. Infections transferred by transplants. *Pol Acad Sci Warsaw*, 2000.
10. Stanberg LR, Bernstein DI (eds). *Sexually transmitted diseases*. Acad Press 2000.
11. Storch GA. *Essentials of Diagnostic Virology*. Churchill Livingstone USA, 2000.
12. Thompson CH. Identification and typing of molluscum contagiosum virus in clinical specimens by polymerase chain reaction. *J Med. Virol* 1997, 53, 205–208.
13. Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, Maniloff J, Mayo MA, McGeoch DJ, Pringle CR, Wicker RB (eds). *Virus Taxonomy*. Academic Press 2000.

SŁAWOMIR MAJEWSKI

KLINIKA WIRUSOWYCH ZAKAŻEŃ SEKSUALNYCH

Instytut Wenerologii Akademii Medycznej w Warszawie

Do najczęstszych zakażeń wirusowych przenoszonych drogą płciową należą: zakażenia wirusami opryszczki zwykłej, brodawczaka ludzkiego oraz mięczaka zakaźnego. Również zakażenia wirusem HIV są najczęściej przenoszone drogą płciową. Transmisja seksualna odgrywa też istotną rolę w zakażeniach wirusami hepatotropowymi (zwłaszcza hepatitis B) oraz wirusem HHV8 (human herpes virus 8), związanym patogeneptycznie z mięsakiem Kaposi'ego. Od kilkunastu lat liczba zakażeń wirusowych przenoszonych drogą płciową gwałtownie się zwiększa i stanowią one główną przyczynę wizyt w poradniach zajmującymi chorobami zakaźnymi narządów moczowo-płciowych.

OPRYSZCZKA NARZĄDÓW PŁCIOWYCH (herpes progeneralis)

Opryszczkę wywołują wirusy herpes simplex: HSV1 (opryszczka wargowa): HSV2 (opryszczka genitalna). Do zakażenia dochodzi drogą kontaktów seksualnych, ale również drogą kropelkową czy też przez dotyk. Wrotami dla infekcji HSV1 najczęściej są błony śluzowe jamy ustnej lub zmieniona chorobowo skóra twarzy, a dla HSV2 błony śluzowe i/lub skóra okolic narządów płciowych i odbytu. Zmiany obyczajowości seksualnej (kontakty oralno-genitalne) powodują, że coraz mniejszy jest związek typu wirusa z lokalizacją zmian (tzn. czasem opryszczka wargowa może być wywołana przez HSV2, a genitalna przez HSV1). Zakażenie HSV2 wiąże się najczęściej z inicjacją seksualną, a szczyt zakażeń przypada na lata 15–25. Przyjmuje się, że w krajach rozwiniętych, wirusem HSV2 zakażonych jest aż 20–25% osób aktywnych seksualnie. Częściej zakażenie to występuje u osób wykazujących dużą aktywność seksualną (prostytutki, homoseksualiści). Opryszczka stanowi najczęstszą przyczynę owrzodzeń na narządach płciowych i z tego względu stanowi czynnik zwiększający ryzyko zakażenia innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową, w tym HIV/AIDS. Zakażenie HSV2 może mieć charakter pierwotny i nawrotowy.

Zakażenie pierwotne

Przed pojawieniem się zmian na skórze lub błonach śluzowych choroby odczuwają tzw. objawy prodromalne (pieczenie, swędzenie, przeczulica), a po 2–3 dniach pojawiają się małe pęcherzyki wypełnione treścią surowiczą. Pęcherzyki umiejscowione są na podłożu rumieniowo-obrzękowym i wykazują skłonność do grupowania się. Ulegają one szybkiemu przekształceniu w nadżerki (czasami pokryte strupem) gojące się bez pozostawienia blizny. W zakażeniu pierwotnym zmiany utrzymują się około 2–3 tygodni. W porównaniu ze zmianami nawrotowymi, w zakażeniu pierwotnym są one

bardziej rozległe, obrzęk jest bardziej nasilony, a nadżerki głębsze i bardzo bolesne. Różnie zaznaczone są objawy ogólne (gorączka, bóle głowy, dreszcze) oraz limfadenopatia. Zmiany dotyczą najczęściej węzłów chłonnych pachwinowych, pojawiają się zwykle w drugim tygodniu choroby i polegają na ich powiększeniu (najczęściej obustronnym), stwardnieniu i bolesności.

U mężczyzn, w wyniku balanoposthitis (zapalenie żołędzi i napletka), może dojść do powstania częściowej lub całkowitej stulejki. Zajęcie cewki moczowej powoduje bardzo silne bóle podczas mikcji. Zmiany na szyjce macicy mogą być bardzo nasilone (nawet martwicze), ale najczęściej jest to tylko zaczerwienienie i obrzęk tarczy szyjki ze słabo widocznymi nadżerkami. U niektórych kobiet może rozwinąć się zapalenie jamy macicy i jajowodów, u mężczyzn zapalenie prostaty, a u osób mających bierne kontakty analne – zapalenie odbytnicy. W przypadku zapalenia odbytnicy pojawia się śluzowo-krwawa wydzielina, uczucie parcia na stolec, zaparcia oraz bolesność w okolicy odbytu. W rektoskopii widoczne są wówczas nadżerki i stan zapalny błony śluzowej odbytu. Kontakty oralno-genitalne mogą być przyczyną zapalenia gardła. Objawy kliniczne są podobne do objawów zapalenia gardła na innym tle oraz mogą być powiększone węzły chłonne szyjne i podszczękowe. Zmiany związane z zakażeniem HSV2 mogą też dotyczyć okolic pozagenitalnych (np. pośladki, uda, palce rąk).

Faza bezobjawowego zakażenia

Wirus HSV posiada niezwykłą właściwość – zdolność do przemieszczenia się z miejscowych czuciowych zakończeń nerwowych w skórze (w miejscu zakażenia pierwotnego) do zwojów rdzeniowych, gdzie pozostaje w utajeniu. W przypadku opryszczki narządów płciowych są to zwoje krzyżowe (S₂-S₄). Po ustąpieniu objawów pierwotnych następuje okres utajenia trwający różnie (kilka miesięcy, kilka lat, a nawet dłużej). Ważne jest, że w okresie bezobjawowym HSV2 może być obecny także w nabłonkach i ulegać sekrecji z wydzieliną pochwową, szyki macicy, cewki moczowej a nawet z nasieniem oraz śliną. Tak zwani „wydzielacze” odgrywają istotną rolę w szerzeniu się zakażenia tym wirusem. Należy podkreślić, że w około 75% przypadków zakażenie HSV2 od początku ma charakter bezobjawowy, a osoby których dotyczy mogą także wydzielać wirusa i być potencjalnie zakaźne.

Opryszczka nawrotowa

Po różnie długo trwającym okresie bezobjawowym może dojść do reaktywacji utajonego w zwojach czuciowych zakażenia i „powrotu” wirusa drogą włókien czuciowych w miejsce zakażenia pierwotnego (lub w najbliższe sąsiedztwo). Nawroty opryszczki występują częściej w pierwszym roku po zakażeniu i częściej w przypadku HSV2 niż HSV1. Do najważniejszych czynników sprzyjających nawrotom należy:

- współistnienie różnych zakażeń narządów płciowych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i innych),
- miesiączka, zmęczenie, stres, silne oziębienie, mikrourazy skóry i błon śluzowych, podrażnienie środkami chemicznymi, kosmetykami, depilacja, ogólnoustrojowe schorzenia prowadzące do upośledzenia odporności.

Zmiany nawrotowe są zwykle mniej nasilone, ustępują po 7–10 dniach. Często nie występują objawy prodromalne, bolesność jest mniejsza objawy ogólne są niewielkie,

a węzły chłonne są tylko nieznacznie (lub wcale) powiększone. Zwykle liczba wykwitów jest mniejsza, są one mniejsze a miejscowy odczyn jest słabiej nasilony. Nawroty opryszczki narządów płciowych są szczególnie częste u chorych, u których zakażenie pierwotne miało ciężki przebieg.

U chorych zakażonych wirusem HIV, zwłaszcza w przypadku dużego upośledzenia odporności lub w innych stanach przebiegających z immunosupresją, opryszczka narządów płciowych może mieć bardzo ciężki przebieg, nawet z głębokimi owrzodzeniami i trwać przez wiele tygodni.

Opryszczka płodu i noworodka

Wirus HSV-2 stanowi duże zagrożenie dla płodu i noworodka. Zakażenia wertykalne w I i II trymestrze ciąży mogą prowadzić do poronień lub nieprawidłowego rozwoju płodu. Największe ryzyko zakażenia płodu występuje w przypadku istnienia pierwotnej infekcji HSV2, gdy brak jest jeszcze ochronnych przeciwciał neutralizujących u kobiety ciężarnej. Wczesne pęknięcie błon płodowych sprzyja wstępującemu zakażeniu jeszcze przed porodem. Najgroźniejsze jest zakażenie dziecka w trakcie porodu drogą naturalną, gdyż dochodzi wówczas do bezpośredniego kontaktu z wirusem w kanale rodzinnym.

Dlatego uważa się, że obecność zakażenia pierwotnego u ciężarnej na narządach płciowych stanowi wskazanie do rozwiązania ciąży za pomocą cięcia cesarskiego.

Zakażenie okołoporodowe noworodka może doprowadzić do:

- osutki pęcherzykowej na skórze
- zapalenia jamy ustnej, zapalenie rogówki (tzw. keratitis dendritica), zapalenia opon mózgowych i mózgu,
- rozsianych zmian wielonarządowych: w OUN, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, płucach, które zwykle źle rokują.

ZMIANY WYWOŁANE PRZEZ WIRUSY BRODAWCZAKA

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, human papillomavirus) są bardzo rozpowszechnione, również w krajach rozwiniętych. Także w Polsce od kilkunastu lat zauważa się stały wzrost zapadalności na choroby związane z zakażeniem HPV. Kłykciny kończyste (tzw. brodawki płciowe) stanowią jedno z najczęstszych rozpoznań stawianych przez lekarzy zajmujących się zakaźnymi chorobami narządów moczowo-płciowych. Ocenia się, że kłykciny kończyste i inne zmiany związane z zakażeniem HPV można stwierdzić u ponad 1% osób aktywnych seksualnie. U około 4-5 % tej populacji można natomiast wykryć infekcję subkliniczną (stosując np. kolposkopię lub tzw. próbę z kwasem octowym). Badania molekularne pozwalają na wykrycie DNA HPV na błonach śluzowych u około 15-20% osób bez cech klinicznych zakażenia. U ponad 50% aktywnych seksualnie stwierdza się swoiste przeciwciała przeciw białkom otoczki (kapsydu) wirusa. Zatem tylko ok. 25% ludzi nie ma cech klinicznych wirusologicznych ani immunologicznych zakażenia tzw. genitalnymi typami HPV.

Podobnie jak w przypadku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, ryzyko zakażenia HPV wzrasta wraz z liczbą partnerów seksualnych. Istotne znaczenie ma również fakt ilu innych partnerów ma dany partner. Innym czynnikiem ryzyka jest młody wiek inicjacji seksualnej.

Wirus HPV jest tzw. wirusem proliferacyjnym, tzn. namnaża się tylko w komórkach proliferujących. Dlatego też współistniejące stany zapalne w obrębie narządów płciowych oraz czynniki drażniące, zwiększając proliferację nabłonka, ułatwiają również infekcję i namnażanie się wirusa HPV. Zakażenia genitalnymi typami HPV występują szczególnie często u chorych z immunosupresją (np. u biorców przeszczepów, osób leczonych cytotatykami) oraz u kobiet w ciąży (wzmoczona wydzielina z dróg rodnych, często współistniejąca drożdżyca). Zmiany dysplastyczne (przednowotworowe) oraz rak szyjki macicy, wywoływane przez tzw. „onkogenne” typy HPV stanowią kryteria rozpoznawania AIDS, odpowiednio kategorii B oraz C.

Zmiany wywoływane przez genitalne typy HPV

* typy „nieonkogenne” (HPV6, 11, 42, 43, 44 i inne):

- kłykciny kończyste
- brodawczaki krtani
- kłykciny gigantyczne Buschke-Loewensteina

* typy „onkogenne” (HPV16, 18, 31, 33, 66 i inne):

- rak szyjki macicy
- raki okolicy ano-genitalnej
- część raków głowy i szyi (head and neck cancers)

Genitalne typy HPV wywołują głównie łagodne zmiany brodawczakowate. Oprócz kłykciny kończystych wirusy HPV6 i HPV11 wywołują młodzieńcze brodawczaki krtani. W tym przypadku do zakażenia dochodzi w trakcie porodu drogami natury, gdy u ciężarnej występują rozległe zmiany (kłykciny) na narządach płciowych. Brodawczaki krtani stanowią bardzo duży problem terapeutyczny. U osób z immunosupresją kłykciny kończyste wywołane przez HPV6 HPV11 mogą przekształcić się w tzw. kłykciny gigantyczne Buschke-Loewensteina, które są w istocie odmianą raka brodawczakowego. Onkogenne typy HPV (najczęściej HPV16) wywołują zmiany przedrakowe oraz raki w szyjce macicy i zewnętrznych narządów płciowych.

Do przeniesienia zakażenia najczęściej dochodzi na drodze kontaktów seksualnych (genitalno-genitalnych, oralno-genitalnych i analno-genitalnych). Udowodniono, że do zakażenia może dojść także w czasie ciąży (poprzez łożysko). Matka pielęgnująca małe dziecko, mająca kłykciny kończyste, może przenieść zakażenie HPV6/11 poprzez palce rąk. Dzieci mające brodawki skórne na rękach mogą w drodze autoinokulacji przenieść zakażenie w okolice narządów płciowych, co prowadzi do powstania kłykciny (w tym przypadku często stwierdza się w kłykcinach DNA HPV2). Do zakażenia dziecka może dojść również w wyniku masturbowania seksualnego przez dorośłych.

* Kłykciny kończyste:

Okres wylegania: średniy wynosi od kilku tygodni do 1/2 miesiący (średnio 3-6 miesięcy). 1/3 z nich trwa: trwale lub różowe wykwity, zwykle uszczelnione z brodawkowatymi powierzchniami.

U mężczyzn kłykciny kończyste występują głównie na brzegu żołądki, okolicy wędzidełka oraz na wewnętrznej blaszce napletka, rzadziej w cewce oraz na skórze moszny i w pachwinach. Czasem na trzonie prącia wykwyty mogą być płaskie.

Kłykciny kończyste w okolicy odbytu występują częściej u mężczyzn niż u kobiet. W przypadku kontaktów analnych brodawki mogą być zlokalizowane w kanale odbytu (lub głębiej), gdzie można je wykryć za pomocą badania rektoskopowego.

U kobiet kłykciny kończyste umiejscowione są najczęściej na wargach sromowych (okolice łechtaczki) w obrębie krocza i w okolicy odbytu. Nierzadko zmiany te występują na błonie śluzowej pochwy, w cewce moczowej oraz na szyjce macicy. Szczególnie duże, przerosłe brodawki szybko rozwijające się mogą występować u kobiet w ciąży oraz w przebiegu immunosupresji. Na szyjce macicy brodawki występują w postaci tzw. kłykcin płaskich (condylomata plana colli uteri) jako białawo-różowe ogniska pogrubiałego nabłonka w okolicy ujścia zewnętrznego szyjki macicy. Wykazano, że aż u 50% kobiet z kłykcynami zewnętrznymi narządów płciowych współistnieją kłykciny szyjki macicy.

Kłykciny kończyste występują w pierwszych latach życia (średnio ok. 5 r.ż.), głównie u dziewczynek. Zmiany najczęściej stwierdza się w okolicy odbytu (czasem również w kanale odbytu). Jak już wspomniano, do zakażenia może dojść w wyniku autoinokulacji lub molestowania seksualnego, a także w czasie pielęgnacji dziecka.

* Kłykciny olbrzymie Buschkego-Loewensteina

W przypadku wieloletniego utrzymywania się kłykcin kończystych lub upośledzenia odporności mogą się one przekształcić w kłykciny olbrzymie, czyli w odmianę tzw. raka brodawkowego. Zmiany mogą być wówczas bardzo duże i wykazują zdolność do miejscowego niszczenia podścieliska, natomiast nie dają przerzutów (tylko w przypadku naświetlania guzów promieniami rtg może dojść do tworzenia przerzutów).

* Bowenoid papulosis (BP)

Zmiany występują zwykle u młodych, aktywnych seksualnie osób. Polegają one na występowaniu drobnych grudek: u mężczyzn – głównie na żołądki, u kobiet – na wargach sromowych większych i mniejszych, w okolicy odbytu, w pachwinach. U kobiet zmiany są często przebarwione i grudki mają tendencję do zlewania się. BP wywołane jest przez HPV16, rzadziej HPV33 i HPV34. U kobiet z BP aż w 75% przypadków stwierdza się zmiany dysplastyczne szyjki macicy związane z zakażeniem onkogennymi typami HPV. U młodych osób BP często ustępuje spontanicznie (np. po biopsji, po porodzie), ale u osób starszych lub w stanie immunosupresji może ulegać progresji do raka kolczystokomórkowego.

* Choroba Bowena jest histologicznie rakiem kolczystokomórkowym in situ. Jest to zwykle pojedyncze dobrze odgraniczone ognisko, płaskie, czerwone, czasem nieco przebarwione (np. na skórze prącia). Erytroplazja Queyrata histologicznie przypomina chorobę Bowena (rak in situ), występuje na błonach śluzowych, najczęściej na żołądki prącia. Jest to zwykle ostroodgraniczona, czerwona, lśniąca (jakby polakierowana) zmiana na żołądki, czasem przechodząca na wewnętrzną blaszkę napletka. U kobiet występuje rzadko. Wykazuje zwykle powolny wieloletni wzrost i nie ustępuje samoistnie. W przypadku stwardnienia podstawy, pojawienia się nadżerek, krwawienia, powiększe-

nia zmiany należy brać pod uwagę możliwość progresji do raka inwazyjnego. Zmiany wywołane są przez HPV16, 18, 31, 33, 35 (typy onkogenne).

* Rak kolczystokomórkowy narządów płciowych

Raka sromu stwierdza się stosunkowo rzadko. Występuje w formie endofitycznej (wzrost naciekowy, częste owrzodzenia i przerzuty) oraz egzofitycznej (zmiany przerostowe). Obecnie przyjmuje się, że onkogenne typy HPV związane są przyczynowo nie tylko z rakiem szyjki macicy, ale także z rakami zewnętrznych narządów płciowych i odbytu. DNA wirusa HPV16 (i pokrewnych) stwierdza się w 95% przypadków raka szyjki macicy oraz w zmianach typu erytroplazji Queyrata i w bowenoid papulosis. Należy jednak podkreślić, że u około 15% zdrowych kobiet i 5% zdrowych mężczyzn można wykryć DNA onkogennych typów HPV. Dlatego też przyjmuje się oprócz HPV inne czynniki mogą odrywać tu ważną rolę (np. zakażenie HSV2, stan odporności ustroju, czynniki hormonalne, palenie tytoniu etc.).

Diagnostyka zakażeń HPV

W większości przypadków rozpoznawanie zmian wywołanych przez HPV w okolicy narządów płciowych i opiera się na charakterystycznym obrazie klinicznym. W przypadkach wątpliwych rozstrzygające znaczenie ma wynik badania histologicznego.

W celu rozpoznania zmian subklinicznych stosuje się kolposkopię (optyczny układ powiększający z torem sztucznego światła) lub tzw. próbę z 5% kwasem octowym (zmleczenie zakażonego miejsca na błonach śluzowych, po 1–2 min aplikacji kwasu). W diagnostyce zakażeń szyjki macicy przydatna jest cytologia, w której można stwierdzić obecność koilocytów, tzw. komórek nabłonka z rąbkami przejaśnienia cytoplazmy wokół jądra lub tzw. komórek dyskeratocytynych.

Spośród wielu badań wirusologicznych, w diagnostyce klinicznej zakażeń HPV stosuje się metodę hybrydyzacji wirusowego DNA (Hybrid Capture), która pozwala na ilościowe określenie DNA onkogennych i nieonkogennych typów HPV.

U każdej kobiety, u której stwierdza się na zewnętrznych narządach płciowych zmiany wywołane przez wirusy HPV (lub jeśli partner kobiety ma tego typu zmiany), należy zbadać szyjkę macicy. Badanie szyjki macicy obejmuje badanie cytologiczne, kolposkopowe oraz – jeśli są wskazania – histologiczne. Badanie kolposkopowe, zwłaszcza po uprzednim zastosowaniu 5% kwasu octowego, pozwala na wykryciu zmian subklinicznych. Obecnie przyjmuje się, że badanie wirusologiczne (wykrywanie DNA HPV z wyszczególnieniem typów onkogennych i nieonkogennych) ma znaczenie uzupełniające i musi być interpretowane razem z wynikami innych badań. Nierzadko stwierdza się obecność DNA HPV16 (np. u młodych kobiet) bez jakichkolwiek cech patologii w obrębie narządów płciowych. W przypadku typowych kłykcin kończystych badanie wirusologiczne nie jest wskazane.

MIĘCZAK ZAKAŻNY (*Molluscum contagiosum*)

Jest to zakaźna choroba skóry i błon śluzowych, wywoływana przez wirusa z grupy ospy (MCV, molluscum contagiosum virus). Najczęściej zakażenia występują u małych dzieci (poniżej 5 r.ż.) oraz u młodych osób dorosłych (16 – 30 r.ż.). W przypadku dzieci

zakażenie przenosi się za pomocą przedmiotów codziennego użytku, ręczników, ubrań, bezpośredniego kontaktu cielesnego (np. podczas zabawy).

Również dorośli mogą się zakażać w podobny sposób, ale w tej grupie wiekowej najczęściej dochodzi do zakażenia w wyniku kontaktów płciowych. Mięczak zakaźny częściej występuje także u osób, które wykazują w życiu płciowym promiskuitizm oraz u osób poddanych leczeniu immunosupresyjnemu lub w stanie immunosupresji z innych powodów (AIDS, nowotwory złośliwe).

Okres wylęgania choroby wynosi ok. 1–3 miesiące (czasem dłużej). Zmiany skórne polegają na występowaniu grudek lub małych guzków z charakterystycznym zagłębieniem w części środkowej. Guzki mają barwę masy perłowej, czasem dominuje kolor cielisty lub żółty. Po przekłuciu i uciśnięciu guzka wydobywa się z niego biała, kaszowata wydzielina. Początkowo wykwity są bardzo małe, rosnąc powoli osiągają wielkość około 3–5 mm, wyjątkowo tylko większe rozmiary. Czasami mogą występować w grupach a nawet zlewać się w większe wykwity. Zwykle występuje kilkanaście-kilkadziesiąt wykwitów różnej wielkości. W przypadku upośledzonej odporności np. w AIDS guzki mają większą średnicę (nawet do 2 cm) a ich liczba wynosi wówczas nawet kilkaset.

Najczęstsza lokalizacja guzków mięczaka zakaźnego u dorosłych to:

- skóra członka, owłosione części,
- warg sromowych, wżgórek łonowy, wewnętrzna powierzchnia ud, pachwiny, szpara międzypośladowa,
- błony śluzowe narządów płciowych (rzadko).

U chorych z AIDS wykwity zlokalizowane są głównie na:

- twarzy, owłosionej skórze głowy i szyi, klatce piersiowej oraz okolic narządów płciowych.

Zmianom z reguły nie towarzyszą objawy podmiotowe, czasem tylko niewielki świąd. Wykwity utrzymują się przez kilka miesięcy, po czym ustępują, często po mikrourazie lub wtórnym nadkażeniu bakteryjnym, co jest prawdopodobnie związane z pobudzeniem miejscowych mechanizmów immunologicznych. Niekiedy jednak zmiany utrzymują się przez kilka lat. Ze względu na dużą zakaźność oraz możliwość rozsiewu zmiany powinny być usuwane jak najwcześniej po rozpoznaniu.

WYBRANE ASPEKTY DERMATOLOGICZNE ZAKAŻENIA HIV I AIDS

Podstawową drogą szerzenia się zakażenia HIV są kontakty płciowe. Początkowo dominowały kontakty wśród homoseksualistów, obecnie równie istotna jest droga heteroseksualna. W Polsce i w niektórych innych krajach do zakażenia HIV najczęściej (w ponad połowie przypadków) dochodzi w wyniku stosowania dożylnych środków odurzających. Stosunkowo rzadsza transmisja seksualna zakażenia HIV w Polsce może być związana między innymi z faktem że, w ostatnich kilkunastu latach (do roku 1998) w naszym kraju była bardzo korzystna sytuacja epidemiologiczna w zakresie chorób przenoszonych drogą płciową, których obecność jak wiadomo sprzyja zakażeniu HIV.

Największe ryzyko zakażenia HIV drogą seksualną występuje w przypadku biernych kontaktów analnych, ze względu na urażalność nabłonka kanału odbytu i odbytnicy oraz obecności wirusa w nasieniu. Ryzyko to w przypadku kontaktów orogenitalnych jest znacznie mniejsze, ale istnieje (również ze względu na obecność cząsteczek HIV w nasieniu). W ślinie w warunkach fizjologicznych u osoby zakażonej jest tylko ślodo-

wa ilość cząsteczek HIV. Niebezpieczeństwo wzrasta, gdy w ślinie znajduje się domieszka krwi (np. w chorobach jamy ustnej). Duże ryzyko zakażenia HIV występuje w przypadku obecności na narządach płciowych innych chorób, zwłaszcza przebiegających z tworzeniem się nadżerek i owrzodzeń (np. opryszczka, kiła) oraz w przypadku stosunków płciowych w czasie miesiączki (kontakt z krwią).

O możliwości zakażenia HIV należy pamiętać w każdym przypadku rozpoznania choroby przenoszonej drogą płciową (zwłaszcza w przypadku nadżerek i owrzodzeń) i proponować pacjentowi badanie na obecność przeciwciał przeciw wirusowi HIV. Na każdym etapie zakażenia HIV (nie tylko w AIDS) występują różne zmiany na skórze i błonach śluzowych.

Pierwotna, ostra choroba retrowirusowa

Pierwsze objawy zakażenia HIV pojawiają się po kilku – kilkunastu tygodniach (średnio 4 tygodnie). Objawy te związane są z ostrą wiremą, dotyczą 50–90% zakażonych i trwają od kilku dni do kilku tygodni. Mimo, iż objawy kliniczne występują w większości przypadków, ze względu na ich całkowicie nieswoisty charakter lekarz rzadko podejrzewa zakażenie HIV. Zmiany skórne są nie charakterystyczne i polegają na występowaniu osutek plamistych, plamisto-grudkowych i grudkowych.

Uogólnione, przetrwałe powiększenie węzłów chłonnych

Występuje po kilku miesiącach od zakażenia. Kryterium rozpoznania przetrwałej limfadenopatii związanej z zakażeniem HIV to: powiększenie węzłów chłonnych (o średnicy > 1 cm) przynajmniej w 2 okolicach (poza pachwinami), trwające ponad 3 miesiące. Węzły nie są bolesne, nie są zrośnięte ze sobą z podłożem ani ze skórą. Najczęściej ulegają powiększeniu węzły pachowe, szyjne, podżuchwowe, zauszne i potyliczne. W 20–30% przypadków dochodzi do powiększenia śledziony. We wszystkich przypadkach konieczne jest wykluczenie innych przyczyn powiększenia węzłów chłonnych.

Badania przeprowadzone przez Instytut Wenerologii AM w Warszawie wykazały, że w populacji zakażonych HIV w Polsce prawie u 2/3 osób stwierdza się już po kilku, kilkunastu miesiącach dwa objawy: obwodową limfadenopatię i drożdżycę jamy ustnej. W przypadku stwierdzenia tych objawów należy podejrzewać zakażenie HIV i proponować pacjentowi badanie surowicy w kierunku przeciwciał przeciw HIV.

*** Kategoria B objawów klinicznych**

Zalicza się tu objawy nie występujące w kategorii A ani C, które dawniej wchodziły w skład tzw. „kompleksu chorób związanych z AIDS” (ARC, AIDS – related complex).

Podstawą do zaliczenia objawu występującego u osoby zakażonej HIV do kategorii B jest spełnienie jednego z kryteriów:

- jest on związany z zakażeniem HIV lub wskazuje na upośledzenie odporności
- w ocenie lekarskiej objaw (choroba) ma przebieg kliniczny lub wymaga postępowania takiego jak w przebiegu powikłań wywołanych zakażeniem HIV.

W części przypadków zakwalifikowanie objawu (choroby) do kategorii B ma więc charakter subiektywny.

W praktyce pojawienie się u osoby zakażonej HIV chorób skóry i błon śluzowych, które występują w ogólnej populacji, ale różniących się ciężkim, nietypowym przebiegiem, nawrotami lub brakiem odpowiedzi na leczenie wskazuje na postępujące upośledzenie odporności (kategoria B).

Zalicza się tu między innymi:

- nawracający półpasiec
- drożdżycę gardła i krtani (mogą występować nietypowe odmiany drożdżycy: rumieniowo-zanikowa, charakteryzująca się drobnymi niebolesnymi nadżerkami na ścieńczałym podłożu oraz przerostowa charakteryzująca się wyrosłymi szarobiałymi wykwitami o nierównej brodawkującej powierzchni)
- drożdżycę sromu i pochwy nie odpowiadającą na leczenie
- dysplazję szyjki macicy lub raka in situ
- leukoplakię włochatą (zmleczale, przerostowe zmiany na bocznych powierzchniach języka)
- choroby zapalne miednicy
- rozległe zakażenia genitalnymi typami HPV
- różnorodne zakażenia skóry: bakteryjne (np. bakteryjna angiomatoza), wirusowe (np. mięczak zakaźny), grzybicze (np. dermatofitozy nie odpowiadające na leczenie), pasożytnicze (np. świerzb norweski).

W przebiegu zakażenia HIV może dojść do zaostrzenia już istniejących chorób skóry:

- łuszczycy
- atopowego zapalenia skóry
- trądzika
- łojotokowego zapalenia skóry, i innych.

* Kategoria C objawów klinicznych – obejmuje tzw. choroby wskaźnikowe. Ich stwierdzenie u osoby zakażonej HIV stanowi podstawę klinicznego rozpoznania AIDS. Przykłady chorób skóry i błon śluzowych zaliczane do kat. C:

- drożdżycę oskrzeli, tchawicy i płuc
- drożdżycę przełyku
- opryszczka (zmiany wrzodziejące trwające ponad jeden miesiąc)
- gruźlica rozsiana, pozapłucna
- rak inwazyjny szyjki macicy
- mięsak Kaposi'ego
- chłoniaki (głównie typu B)

Mięsak Kaposi'ego (MK)

Mięsak Kaposi'ego zaliczany jest do nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, typu angiosarcoma i składa się z komórek wrzecionowatych, które pochodzą z komórek śródbłonka naczyń (najprawdopodobniej limfatycznych).

MK występuje w kilku odmianach klinicznych:

- klasyczna – u osób starszych, głównie na kończynach dolnych, o powolnym przebiegu
- endemiczna (afrykańska) – łączy cechy odmiany klasycznej i epidemicznej
- jatrogenna – wywołana immunosupresją farmakologiczną
- epidemiczna – związana z HIV/AIDS.

Przypadki mięsaka Kaposi'ego (MK) w populacji Polskiej u osób zakażonych HIV stwierdza się stosunkowo rzadko. Pierwsze przypadki zachorowań na epidemiczną odmianę MK opisano pod koniec lat 70. W USA, początkowo wyłącznie u młodych mężczyzn homoseksualistów lub biseksualistów, u których stwierdzono duże upośledzenie odporności. Po wprowadzeniu w latach 80 serologicznych testów wykrywających zakażenie HIV okazało się, że ta postać MK dotyczy prawie wyłącznie osób, które zakażyły się HIV poprzez kontakty seksualne, podczas gdy u osób zakażonych HIV w wyniku używania narkotyków drogą dożylną, MK występuje sporadycznie. Zjawisko to tłumaczy dlaczego w Polsce niewiele jest przypadków MK związanych z AIDS (w Polsce zakażeni HIV to większości osoby stosujące dożylny środek odurzający). Obecnie wiadomo, że w patogenezie tego mięsaka podstawową rolę odgrywa wirus HHV8.

Przebieg MK związanego z AIDS różni się znacznie od przebiegu i obrazu klinicznego klasycznej i endemicznej postaci tego mięsaka. Pierwsze zmiany na skórze dotyczą zazwyczaj twarzy (nos, małżowiny uszne, powieki) i mają charakter bardzo drobnych plamek, czasami porównywanych do „ukąszenia przez owady” lub przypominających grudki typu dermatofibroma, które szybko powiększają się. Zmiany ulegają rozsiewowi, zajmując głównie tułów i kończyny górne oraz okolice narządów płciowych. Czasem dochodzi do penetracji MK w głąb tkanek i do kości. Często pierwszym objawem MK związanego z AIDS są zmiany na błonach śluzowych (około 15-50%). Mają one charakter plam i podśluzówkowych guzków, zlokalizowane są najczęściej na podniebieniu i mogą utrudniać jedzenie i mowę. Zajęcie nagłośni i krtani źle rokuje. Często zajęte są węzły chłonne, płuca, przewód pokarmowy i inne narządy. Najgroźniejszym objawem wymagającym chemioterapii jest zajęcie płuc.

Zmiany polekowe

W ostatnich latach obserwuje się różnorodne zmiany na skórze i błonach śluzowych będące wynikiem działań ubocznych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. Inhibitory odwrotnej transkryptazy wywołują często osutki plamiste, grudkowo-wysiękowe, pęcherzowe, a nawet uogólnione splezanie naskórka (zespół Lyella). Płyn z pęcherzy jest bardzo zakaźny, gdyż zawiera często duże ilości cząsteczek HIV. Inhibitory proteazy wywołują poważne zaburzenia metabolizmu lipidów manifestujące się np. lipodystrofią oraz wystąpieniem insulino-opornej cukrzycy. Osutki skórne mogą być wywołane przez inne leki, np. biseptol, antybiotyki, etc.

Zakażenie HIV a inne zakażenia przenoszone drogą płciową

Zmiany wrzodziejące (np. w kile) lub nadżerkowe (np. w opryszczce) ułatwiają wtargnięcie wirusa HIV do ustroju, który w pierwszej kolejności zakaża pobudzone limfocyty CD₄ w naciekach zapalnych. Również rzeżączka i NGU zwiększają ryzyko zakażenia HIV. Samo zakażenie HIV, zwłaszcza gdy dochodzi do upośledzenia odporności, zmienia obraz chorób przenoszonych drogą płciową, zwłaszcza kiły (najczęściej dochodzi do przyspieszonego rozwoju kiły układu nerwowego i tzw. kiły złośliwej). Dlatego też w leczeniu kiły I i II okresu u osoby zakażonej HIV zaleca się stosowanie penicyliny krystalicznej we wlewach dożylnych, tak jak w przypadku kiły OUN.

PIŚMIENNICTWO

1. Braun-Falco O. Viral diseases, W: Dermatology. Springer-Verlag Berlin, Herdelberg, Now York 2000, str. 53-126
2. Fisher BK, Margesson LJ (red). Genital Skin Disorders. Wyd: Mosby, St.Louis 1998
3. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic, and epidemic AIDS-associated sarcoma. J Am Acad Dermatol 1990; 22:1237-1250.
4. Gonzalez J, Schwartz J, Bisaccia E. Kaposi's sarcoma W: Malignant Tumors of the Skin, red. A.C.Chu, R.L. Edelson. Wyd: Arnold Publ, Londyn 1999, str. 227-244
5. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 1997; 36:659-685.
6. Majewski S, Jablonska S. HPV infection and HPV-associated tumors. Int J Dermatol 1998; 37:81-95.
7. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus and cutaneous carcinogenesis. W: Skin diseases after organ transplantation. Ed. Euvrard S, John Libbey Eurotext, Paris 1998, str. 51-61.
8. Mroczkowski TF. Mięczak zakaźny. W: Choroby przenoszone drogą płciową. PZWL Warszawa 1998, str. 206-214
9. Mroczkowski TF. Opryszczka narządów płciowych. W: Choroby przenoszone drogą płciową. PZWL Warszawa 1998, str. 161-182
10. Orth G, Jablonska S (red). Papillomaviruses, Clin Dermatol 1997; 15: 303-457.

WŁODZIMIERZ GUT

METODY DIAGNOSTYKI WIRUSOLOGICZNEJ

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: Prof. dr hab. med. Mirosław Kańtoch

Zakażenia przenoszone drogą płciową stanowią istotny problem współczesnego świata. Wśród nich istotną rolę odgrywają zakażenia wirusowe. Tą drogą przenoszą się wirusy HIV, zapalenia wątroby typu B (HBV), wirus opryszczki 2 typu (HSV2), papillomawirusy (HPV) jak też poxwirusy (MCV) wywołujące mięczaka zakaźnego (molluscum contagiosum). Różnicowane własności biologiczne tych wirusów wymagają właściwego doboru metod do prowadzenia etiologicznej diagnostyki tych zakażeń.

Wirusy przenoszone drogą płciową można podzielić na dwie zasadnicze grupy (tabela I). Pierwszą z nich stanowią wirusy HIV i HBV, dla których komórki docelowe w których się namnażają znajdują się poza układem płciowym. W ich przypadku wirus obecny jest w krwi i indukuje istotną dla rozpoznania zakażenia odpowiedź immunologiczną. Drugą grupę stanowią wirusy HPV i MCV wywołujące lokalne zmiany w drogach rodnych, które w przypadku niektórych typów HPV mogą prowadzić do rozwoju nowotworów.

Pośrednią pozycję zajmuje wirus opryszczki, który wywołuje lokalne zmiany w drogach rodnych jednak namnaża się również poza tym układem a jego latencja związana jest z układem nerwowym. Z przedstawionej charakterystyki zakażeń wynika odmienna strategia badań diagnostycznych chorych zakażonych obiema grupami wirusów. W przypadku HBV i HIV potwierdzenie zakażenia uzyskuje się metodami serologicznymi (badanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusowe). Zakażenia wirusami HPV i MCV wymagają wykrycia wirusów bądź ich składników w miejscu występowania zakażenia (zmianach chorobowych). Niestety zarówno dla HPV jak i MCV brak jest linii komórkowych, w których można by było przeprowadzić izolację wirusa. Powoduje to konieczność użycia molekularnych metod wykrywania i identyfikacji wirusowego kwasu nukleinowego w badanym materiale.

Serologiczne metody badania nie mają w tym przypadku zastosowania ze względu na krzyżowe reakcje pomiędzy poszczególnymi wirusami w obrębie każdej z tych rodzin. Problem ten występuje szczególnie wśród wirusów HPV, z których tylko 20 z około 100 typów wywołuje zmiany chorobowe w obszarze dróg rodnych, a tylko niektóre z tych 20 łączą się z zagrożeniem rozwoju nowotworów.

Podobnie jak w przypadku HPV i MCV zakażenia wirusem HSV-2 rozpoznawane są głównie na podstawie badania wirusologicznego. Dostępność linii komórkowych, w

których można namnażać tego wirusa powoduje, że podstawową metodą diagnostyczną jest w tym przypadku izolacja wirusa.

Alternatywą jest wykrywanie metodami immunofluorescencji, immununohistochemii lub ELISA antygenów tego wirusa w komórkach albo w płynie z obszaru zmian chorobowych. Badania odpowiedzi immunologicznej na HSV-2 w surowicy są możliwe, jednak ich głównym utrudnieniem jest fakt, że około 80% antygenów tego wirusa jest identycznych z antygenami HSV-1. Przy serologicznym potwierdzeniu zakażenia HSV-2 należy badać przeciwciała swoiste dla glikoproteiny G, różniącej się od homologicznego białka HSV-1.

Tabela I. Wybrane właściwości wirusów przenoszonych drogą płciową

Wirus	Lokalizacja zakażenia*	Zróżnicowanie typów	Intensywna wiremia	Możliwość namnażania w hodowlach komórkowych
HPV	+	Duże (ok. 100)	-	-
MCV	+	3 typy	-	-
HSV	Zmiany+ Wirus nie	2 typy dominacja HSV-2	±	tak
HBV	-	-	obecna	-
HIV	-	2 typy	obecna	±

* - związek zmian chorobowych z pierwotnym miejscem zakażenia

Szczególnie istotnym dla rozpoznawania wirusowych zakażeń przenoszonych drogą płciową jest prawidłowe pobranie materiału do badań.

Materiał do badań serologicznych (surowica) nie wymaga szczegółowego omówienia. Głównym problemem jest jakość materiału do badań wirusologicznych. W przypadku zakażeń HSV-2 materiał pobrany ze świeżych zmian pozwala na potwierdzenie izolacji wirusa w ponad 90% przypadków podczas gdy po pobraniu z gojących się zmian tylko w mniej niż 25% zachorowań możliwa jest izolacja wirusa. Dane te dotyczą sytuacji, w której czas pomiędzy pobraniem materiału a zakażeniem wrażliwej hodowli linii komórkowych nie przekraczał 1 godziny. Jeśli czas pomiędzy pobraniem materiału a zakażeniem wrażliwej hodowli jest mniejszy niż 48 godzin, materiał należy przesyłać w temperaturze 4°C w podłożu transportowym. Przy dłuższym okresie natychmiast po pobraniu zamrozić w -70°C.

W przypadku HPV pobiera się wymazy ze zmian (wymazówką lub specjalną szczoteczką) i przesyła w podłożu transportowym. Materiał do badań MCV stanowią biopaty ze zmian chorobowych. W obu przypadkach istotne jest ich szybkie dostarczenie do laboratorium.

Ogólna charakterystyka metod stosowanych w diagnostyce zakażeń wirusowych była przedstawiana wielokrotnie; ich zalety i wady w przypadku zakażeń przenoszonych drogą płciową są analogiczne jak przy innych formach zakażeń [3,4]. Bardziej istotny wydaje się dobór metody badania. W przypadku HBV i HIV podstawą potwierdzenia diagnozy zakażenia są testy serologiczne (ELISA). W zakażeniu HBV bada się

rutynowo obecność antygenu HBs i przeciwciał anti-HBc. W HIV, ze względu na możliwość wyników fałszywie dodatnich, stosowane są testy potwierdzenia.

Zakażenie o charakterze miejscowym [HPV, MCV] potwierdzane jest metodami genetycznymi. Dla HPV za optymalną uznaje się metodę hybrydyzacji kwasów nukleinowych a dla MCV PCR. W przypadku zakażeń HPV istotnym problemem wydaje się „niekompatybilność” metod hybrydyzacji i PCR (zarówno liczba typów jak i skład jakościowy grupy wirusów HPV wykrywanych obiema metodami nie są tożsame).

Odmienne podejście należy stosować w przypadku diagnostyki mającej na celu ograniczanie szerzenia się zakażeń. Problem okienka serologicznego (okresu występowania wirusa we krwi przed odpowiedzią humoralną na zakażenie) powoduje konieczność stosowania u dawców krwi czułych metod wykrywania HIV i HBV. Preferowane są tu metody genetyczne (PCR) lub czułe metody wykrywania antygenów. Podobny problem może wystąpić w przypadku poszukiwania HPV w nasieniu, gdzie mała liczba cząstek wirusowych może spowodować konieczność stosowania technik amplifikacyjnych a nie hybrydyzacji (tabela 2). Należy zwrócić uwagę, że głównym kryterium doboru jest czułość metod, nawet jeśli dają one nieswoiście dodatnie wyniki. Natomiast w przypadku diagnostyki zakażeń objawowych najistotniejszym elementem jest zgodność wyniku z rzeczywistością (dokładność metody).

Tabela II. Metody praktycznie stosowane w diagnostyce chorób wirusowych przenoszonych drogą płciową

Wirus	Badania potwierdzające zakażenie chorego	Badanie eliminujące zakażonego z grupy dawców
HIV	Serologia – ELISA+[WB]*	Serologia + wirusologia(PCR)
HBV	Serologia [markery]	Serologia [markery]; PCR
HSV-2	Izolacja, PCR. <i>Serologia</i> [#]	Nie prowadzi się
HPV	Hybrydyzacja, PCR	PCR, Hybrydyzacja
MCV	PCR	PCR(?) – nie prowadzono

* konieczność potwierdzenia

[#] ograniczona reakcjami krzyżowymi z HSV-1

PIŚMIENNICTWO

1. Van Dyck E, Meheus AZ, Piot P .Laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases. Word Health Organization, Geneva, 1999.
2. Gut W: Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusowych. Wyd.: Profilaxis, Warszawa, październik 1993.
3. Gut W, Kańtoch M. Diagnostyczne badania wirusologiczne: aktualne możliwości i problemy. Post Nauk Med 1996; IX.: 174–179.
4. Senkiewich TG, Koonin EV, Bugert JJ, Darai G and Moss B. The Genome of molluscum contagiosum virus: analysis and comparison with other poxviruses. Virology. 1997. 233: 19–26.
5. Szkoła MT, Rekosz M, Litwińska B, Kańtoch M. Wirusy papilloma i herpes oraz wybrane czynniki ryzyka w etiopatogenezie raka szyjki macicy. II. Zastosowanie łańcuchowej reakcji polimerazy PCR do wykrywania obecności DNA wirusów brodawczaka człowieka i herpes simplex. Med Dośw Mikrobiol 1999; 51(3–4): 393–397.

6. Szkoda MT, Rekosz M, Litwińska B, Kańtoch M. Wirusy papilloma i herpes oraz wybrane czynniki ryzyka w etiopatogenezie raka szyjki macicy. III. Zastosowanie hybrydyzacji kwasów nukleinowych do diagnostyki zakażeń HPV. *Med Dośw Mikrobiol* 1999; 51(3-4): 383-392.

MIROSLAW KOBUS

WSPÓŁCZESNE ASPEKTY CHEMIOTERAPII ZAKAŻEŃ WIRUSOWYCH PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Centrum Biostruktury,
Akademia Medyczna w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. M. Łuczak

W leczeniu szerzących się drogą płciową, opryszczkowych zakażeń narządów płciowych, stosuje się związki skutecznie likwidujące ostre objawy zakażenia. Nie jest w dalszym ciągu rozwiązany problem przerwania transmisji tych zakażeń w populacji oraz zlikwidowania zakażeń latentnych u osób zakażonych.

Choroby przenoszone drogą płciową stanowią znaczny problem zagrażający zdrowiu ludzkości. Obok zakażeń szerzących się drogą oddechową, choroby przenoszone drogą płciową stanowią jeden z naczelných problemów w epidemiologii chorób zakaźnych człowieka. Każdego roku w USA odnotowanych zostaje ponad 12 milionów nowych zakażeń przenoszonych drogą płciową (8). Wśród dziesięciu najczęściej występujących w tym kraju zakażeń człowieka, odsetek wspomnianych infekcji wynosi 87% (9). Każdego roku w USA na ich leczenie oraz komplikacji z nich wynikających wydaje się ponad 10 miliardów USD (23). W ciągu ostatnich dziesięcioleci spośród wszystkich czynników zakaźnych szerzących się drogą płciową zdecydowanie na czele należy postawić zakażenia wirusowe. Liczba wirusowych czynników zakaźnych ściśle udowodnionych lub będących w trakcie przeprowadzania analiz ciągle ulega poszerzeniu i łamane są kanony epidemiologiczne ogólnie uznawane w ciągu ostatnich dziesięcioleci. Spośród czynników chorób wirusowych szerzących się drogą płciową należy wymienić: ludzkie wirusy upośledzenia odporności (HIV); wirusy opryszczki pospolitej (HSV); papillomawirusy (HPV), pokswirus wywołujący mięczaka zakaźnego (27); w różnym stopniu udowodnione wirusy zapalenia wątroby B, C, G, D, A (7, 24, 25, 29, 37); wirus cytomegalii (CMV), (22); ludzki T-limfotropowy wirus (HTLV), (40); ludzki wirus typu 8 (HHV 8), (20, 38). Ponieważ wymienione powyżej zakażenia stanowią bardzo obszerną i zróżnicowaną klinicznie grupę chorób, zarówno w przypadku poszczególných jednostek chorobowych, jak i w ich obrębie, stosowanych jest wiele zróżnicowanych metod leczenia. W tym artykule zostaną omówione wybrane aspekty leczenia zakażeń HSV.

Zakażenia pierwotne

Sugeruje się, że tylko u 37% osób zakażających się HSV-2 występują objawy kliniczne (2). Po pierwotnym zakażeniu narządów płciowych dochodzi do latencji wirusa w grzbietowych zwojach nerwów rdzeniowych. W wyniku zakażenia po 4 -

6 tygodniach w surowicy wykrywane są swoiste przeciwciała. Dominującym zakażeniem są zakażenia HSV-2. Występowanie swoistych przeciwciał w różnych państwach, regionach, środowiskach ludzi jest zróżnicowane, a swoiste przeciwciała znajdowano np. u około 22% populacji USA aktywnej seksualnie, natomiast wśród krwiodawców mieszkających w Londynie u 3% mężczyzn i 12% kobiet (14). Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się wzrastający udział HSV-1 w zakażeniach genitalnych dochodzący w niektórych regionach świata do około 50% (14). Związane to jest z wczesnym rozpoczęciem życia płciowego i z częstym seksem oralnym wśród młodych ludzi.

Nawracająca opryszczka narządów płciowych

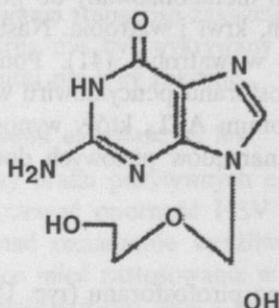
Nawracające opryszczkowe genitalne zakażenia są związane głównie (około 95%) z HSV-2 (5). Leczenie redukuje objawy do 1 – 2 dni, ale musi być rozpoczęte, jak tylko wystąpią objawy zakażenia. Pacjent powinien mieć zapas leku do rozpoczęcia terapii jak najwcześniej przy pojawiających się objawach. Leczenie hamujące nawroty powinno być zalecane pacjentom mającym więcej niż 6 – 8 nawrotów w ciągu roku (14). Kliniczne rozpoznanie zakażenia powinno być potwierdzone pozytywnym wynikiem badania laboratoryjnego, polegającego głównie na izolacji wirusa w hodowli komórkowej. Leczenie ustala się na okres 6 – 12 miesięcy. Po tym okresie kuracja jest przerywana i prowadzona jest obserwacja kliniczna. Jeżeli częstość i nasilenie objawów klinicznych nawracającej opryszczki nie zmniejsza się, powinno się rozpocząć ponowną terapię lekową (14). Nie ma pełnego porównania wyników w wyniku stosowania poszczególnych związków (ACL, WCL, FCL), jednak można dostrzec ich równorzędną wartość terapeutyczną i możliwość wymiennego stosowania (6, 32, 33).

Związki stosowane w leczeniu zakażeń HSV przenoszonych drogą płciową

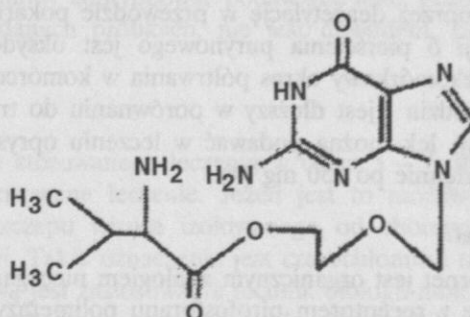
Acyklowir

Acyklowir (ACL) jest analogiem 2' deoksyguanozyny (Ryc. 1). Jego wybiórcze działanie przeciwwirusowe jest oparte na fosforylacji leku przez wirusową kinazę tymidyny. Pierwsza grupa fosforanowa do fosforylowanego ACL jest przyłączana prawie wyłącznie przez wirusową kinazę tymidyny, enzym, który występuje tylko w zakażonych wirusem komórkach. Następne etapy fosforylacji są przeprowadzane już przez enzymy komórkowe. Trójfosforan ACL hamuje syntezę wirusowego DNA przez współkonkurencję z 2' deoksyguanozyną, jako substratem dla wirusowej DNA polimerazy (19). Tak więc ACL, a nie 2' deoksyguanozyna jest wbudowywana do wirusowego DNA i powstawanie wirusowego łańcucha DNA jest zablokowane (19). Wbudowywanie fosforanu ACL do wirusowego DNA jest nieodwracalne, ponieważ nie występuje w komórce towarzysząca polimerazie 3'-5' egzonukleaza (13). Inaktywowana jest również wirusowa DNA polimeraza (18). Trójfosforan ACL około 50 razy bardziej hamuje aktywność swoistej dla HSV-1 DNA polimerazy w porównaniu do α -DNA polimerazy komórkowej (18). Tak więc zarówno wytwarzanie trójfosforanu ACL przez zakażone komórki, jak i jego swoistość dla wirusowej DNA polimerazy prowadzi w rezultacie do minimalnej toksyczności ACL dla komórek niezakażonych. Stężenie hamujące w 50% replikację wirusową wynosi dla wirusa HSV-1 0,1 μ M, a dla HSV-2 0,4 μ M (3). Dla osiągnięcia tego efektywnego stężenia w surowicy u osób leczonych

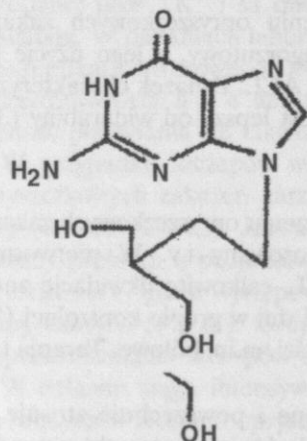
Acyklowir



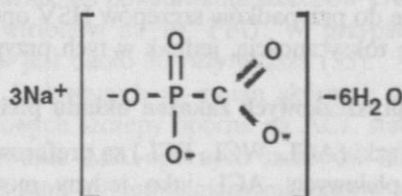
Walacyklowir



Pencyklowir



Foskarnet



Ryc. 1. Chemioterapeutyki stosowane w opryszczkowych zakażeniach narządów płciowych

należy podać doustnie 200 mg ACL (3). Ponieważ ACL ma stosunkowo krótki okres półtrwania, badany stężeniem leku w surowicy, należy go podawać w leczeniu opryszczki narządów płciowych doustnie 5 razy dziennie po 200 mg lub 3 razy dziennie po 400 mg (4).

Walacyklowir

Walacyklowir (WAL) (ryc.1) jest metylowym estrem ACL i jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego. Po podaniu lek jest szybko przekształcany w ACL w przewodzie pokarmowym i wątrobie przez hydrolazę walacyklowiru (39). Właściwości walacyklowiru pozwalają na jego podawanie w leczeniu opryszczki narządów płciowych 2 razy dziennie po 1 g (4).

Famcyklowir

Famcyklowir (FCL) jest dwuacetylowym-6-deoksy analogiem pencyklowiru (ryc. 1). Jest dobrze przyswajalny po podaniu doustnym i szybko metabolizowany do pencyklowiru poprzez deacetylację w przewodzie pokarmowym, krwi i wątrobie. Następnie w pozycji 6 pierścienia purynowego jest oksydowany w wątrobie (41). Ponieważ wewnątrzkomórkowy okres półtrwania w komórce trójfosforanu pencyklowiru wynosi 7 – 20 godzin i jest dłuższy w porównaniu do trójfosforanu ACL, który wynosi 1 – 2 godziny, lek można podawać w leczeniu opryszczki narządów płciowych doustnie 3 razy dziennie po 250 mg (4).

Foskarnet

Foskarnet jest organicznym analogiem nieorganicznego pirofosforanu (ryc. 1). Lek wiąże się z receptorem pirofosforanu polimerazy DNA, uniemożliwiając odłączenie pirofosforanu z trójfosforanu nukleotydu, blokując w ten sposób wydłużanie łańcucha DNA (31). Foskarnet musi być podawany dożylnie. Nie jest metabolizowany w dostrzegalnym stopniu i jest wydalany poprzez filtrację kłębuszkową oraz sekrecję pęcherzykową (4). W badaniach klinicznych, w leczeniu opryszczkowych zakażeń narządów płciowych, może być stosowany jako lek drugorzutowy, a jego użycie jest ograniczone do przypadków szczepów HSV opornych na ACL. Związek charakteryzuje się znaczną toksycznością, jednak w tych przypadkach jest lepszy od widarabiny (34).

Leczenie opryszczkowych zakażeń układu płciowego

Trzy związki (ACL, WCL, FCL) są preferowane w leczeniu opryszczkowych zakażeń narządów płciowych. ACL jako jedyny może być stosowany i.v. W pierwotnych zakażeniach, po dożylnym, pięciodniowym podaniu ACL, całkowitą likwidację zmian skórnych uzyskiwano w ciągu 9 dni, w porównaniu do 21 dni w grupie kontrolnej (12). Odpowiednio krócej występowały również inne dolegliwości, m.in. bólowe. Terapia taka jest jednak możliwa tylko podczas hospitalizacji.

Ogromna większość chorych nie jest hospitalizowana i powszechnie stosuje się leki podawane doustnie. Dla leczenia pierwotnego zakażenia opryszczki narządów płciowych preferowane są ACL i WCL niż FCL (16). ACL jest lekiem z wyboru dla leczenia pierwotnego zakażenia opryszczki narządów płciowych u kobiet ciężarnych jako leku bezpieczniejszego w porównaniu do innych leków (4).

Dla leczenia objawowych nawracających zakażeń narządów płciowych, wykazano równorzędną skuteczność dla ACL, WCL oraz FCL (6, 32, 33). ACL jest lekiem najtańszym, ale jeżeli pozostałe można uzyskać taniej, stosowanie ich jest uzasadnione, bowiem efekty kliniczne są porównywalne.

Zastosowanie terapii w celu zahamowania nawracających objawowych zakażeń, największe doświadczenie, wynikające również z najdłuższego okresu stosowania leku i jego powszechnego użycia, jest wykazane dla ACL. Z drugiej jednak strony nie ma przesłanek, żeby zastosowanie WCL lub FCL było gorsze. Stosowanie miejscowe ACL jest znane, jednak nie jest stosowane w zapobieganiu nawracających zakażeń, bowiem lek jest aktywny tylko w leczeniu objawowych zmian skórnych (4).

Szeroko dyskutowany jest problem, czy wydłużona terapia, mająca na celu zapobieganie nawrotom, może redukować transmisję zakażeń wśród społeczeństwa. W

badaniach kobiet, leczonych ACL między nawrotami, wykazano zmniejszenie liczby dni wykrywania HSV w próbkach pobieranych z narządów płciowych, lecz wirus był wykrywany ponownie, wkrótce po zaprzestaniu przyjmowania leku (42). Tak więc dla przerwania transmisji zakażeń należałoby kontynuować podawanie leku. Ponadto fakt, że wirus nie był wykrywany w badanych próbkach, nie jest dowodem, że badane pacjentki nie były zakażone.

Wirusowa oporność na leki

Przy braku pozytywnych efektów stosowanego leczenia w ciągu 5 – 7 dni, należy podejrzewać oporność HSV na stosowane leczenie. Jeżeli jest to możliwe, należy wykonać oznaczenie wrażliwości szczepu wirusa izolowanego od chorego na leki mogące mieć zastosowanie w terapii. Takie oznaczenie jest czasochłonne i trwa kilka do kilkunastu dni. Nową perspektywą jest zastosowanie technik biologii molekularnej, pozwalających na szybkie wykrycie ACL-opornych szczepów HSV (36). Ponieważ u podstaw aktywności przeciwwirusowej w stosunku do ACL jest wytwarzanie w trakcie replikacji w komórce wirusowej kinazy tymidyny, szczepy posiadające taką właściwość określamy jako TK⁺ i są one wrażliwe na ACL. Szczepy TK⁻ takiej wrażliwości nie posiadają. W badaniach laboratoryjnych spontaniczne mutacje w genomie HSV 1 podczas replikacji wirusowego DNA, prowadzące do powstawania szczepów TK⁻, występują z częstotliwością 6 – 8 zmutowanych wirionów na 10⁴ PFU. W przypadku HSV-2 częstość pojawiania się takich mutantów jest około 30 razy wyższa (35).

W przypadku szczepów wirusowych izolowanych ze zmian skórnych w przebiegu opryszczkowych zakażeń narządów płciowych szczepy odporne na ACL stanowią znikomy odsetek (15, 28). Jednak występowanie ACL-opornych szczepów HSV stanowi znaczny problem u pacjentów z niedoborami immunologicznymi, oraz w zakażeniach wirusem HIV, gdzie występowanie takich szczepów może wynosić 5 – 10% wśród tej grupy chorych (17, 21). Grupy te mogą stanowić zagrożenie dla populacji w wyniku rozprzestrzeniania szczepów opryszczki opornych na ACL (10).

W dalszym ciągu intensywnie poszukuje się nowych związków, mogących być zastosowanych w leczeniu opryszczki narządów płciowych. Obok badania laboratoryjnego nowych związków (1, 26) ostatnio wskazano również na możliwość kojarzenia poszczególnych substancji przeciwwirusowych. Przykładem tego kierunku badań mogą być badania dotyczące synergistycznej aktywności przeciwwirusowej pochodnych hydroksymocznika z analogami puryn i pirymidyn (30).

M. Kobus

WSPÓLCZESNE ASPEKTY CHEMIOTERAPII ZAKAŻEŃ WIRUSOWYCH PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ

Streszczenie

W ciągu ostatnich dziesięcioleci spośród wszystkich czynników zakaźnych szerzących się drogą płciową zdecydowanie na czele należy postawić zakażenia wirusowe. W tej grupie jednym z istotnych zakażeń jest opryszczka narządów płciowych. W leczeniu zakażeń *Herpes simplex* znajdują zastosowanie związki takie jak: acyklowir, walacyklowir oraz famcyklowir. W terapii z zastosowaniem leków drugiego rzutu należy rozpatrzyć możliwość zastosowania foskarnetu. Leki te mają ściśle udokumentowane zastosowanie w leczeniu opryszczkowych objawowych ostrych

zakażeń. Nie mają jednak wpływu na likwidowanie zakażenia latentnego, jak również nie wpływają w sposób radykalny na zapobieganie nawrotom choroby. Pomimo ich powszechnego i ogólnie dostępnego stosowania nie wpływają również na przerwanie transmisji zakażeń. Wydaje się, że w najbliższej perspektywie nadzieje są związane z wprowadzeniem skutecznego uodpornienia czynnego lub, co jest mniej prawdopodobne, wprowadzenie leku lub metody leczenia likwidującej latencję.

M. Kobus

CONTEMPORARY ASPECTS OF CHEMOTHERAPY OF SEXUALLY TRANSMITTED VIRAL INFECTIONS

Summary

In recent years, among all sexually transmitted infectious agents, viral infections were indisputably at the head. In this group, genital herpes is one of the substantial infections. Acyclovir, valcyclovir and famcyclovir are the compounds applied in the treatment of *Herpes simplex* infections. In the therapy with an application of alternative drugs, the possibility of foscarnet should be inquired. These drugs have precise documentation on an application in the treatment of herpetic symptoms of acute infections. However, they do not influence, in radical way, the prevention of relapse of the disease. In spite of their universal and generally accessible application, they also do not influence the interruption of transmission of infection. It seems, that in the nearest perspective, there are hopes associated with introduction of effective and active immunization or, less probable, an introduction of the drug or method of the treatment terminating latency.

PIŚMIENNICTWO

1. Andrei G, Snoeck R, Neyts J i inni. Antiviral activity of ganciclovir elaidic acid ester against herpesviruses. *Antivir Res* 2000; 45: 157-67.
2. Andria GM, Langenberg A, Corey L i inni. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *N Engl J Med* 1999; 341: 1432-1438.
3. Balfour HH Jr. *Acyclovir. W: The antimicrobial agents annual. Red. Peterson PK, Verhoef J, Elsevier Science, New York: 1988, 345-60.*
4. Balfour H. Drug therapy: antiviral drugs. *New Engl Med* 1999; 340: 1255-1268.
5. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 121: 847-854.
6. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double-blind clinical trial. *Genitourin Med* 1997; 73: 110-6.
7. Brook MG. Sexual transmission and prevention of the hepatitis viruses A-E and G. *Sex Transm Infect* 1998; 74: 395-8.
8. Centers for Disease Control and Prevention, Division of STD/HIV Prevention. Annual Report 1992. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1993.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Ten leading nationally notifiable infectious diseases - United States, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 883-884.
10. Chakrabarti S, Pillay D, Ratcliffe D i inni. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex virus infections among allogeneic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance. *J Infect Dis* 2000; 181: 2055-8.
11. Cole NL, Balfour HH Jr. Varicella-zoster virus does not become more resistant to acyclovir during therapy. *J Infect Dis* 1986; 153: 605-8.

12. Corey L, Fife KH, Benedetti JK i inni. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. *Ann Intern Med* 1983; 98: 914-21.
13. Derse D, Cheng Y-C, Furman PA. Inhibition of purified human and herpes simplex virus - induced DNA polymerases by 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine triphosphate: effects on primer-template function. *J Biol Chem* 1981; 256: 11447-51.
14. Drake S, Taylor S, Brown D i inni. Improving the care of patients with genital herpes. *Brit Med J* 2000; 321: 619-623.
15. Edert DY, Finance CM, Le Faou AE. Susceptibility of clinical strains of herpes simplex virus to three nucleoside analogues. *Chemotherapy* 2000; 46: 195-7.
16. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T i inni. Valaciclovir versus aciclovir in the treatment of first-episode genital herpes infections: results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 481-6.
17. Fox PA, Barton SE, Francis N i inni. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis: a possible immune reconstruction disease. *HIV Med* 1999; 1: 10-18.
18. Furman PA, St Clair MH, Spector T. Acyclovir triphosphate is a suicide inactivator of the herpes simplex virus DNA polymerase. *J Biol Chem* 1984; 259: 9575-9.
19. Fyfe JA, Keller PM, Furman PA i inni. Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound, 9(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. *J Biol Chem* 1978; 253: 8721-7.
20. Grulich AE, Olsen SJ, Luo K i inni. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a sexually transmissible infection? *J Acq Immun Def Synd* 1999; 20: 387-93.
21. Harden EA, Rybak RJ, Hartline C i inni. Cross susceptibility patterns and neuro- virulence of acyclovir-resistant herpes simplex (HSV) isolates collected in a national surveillance study. *Antiviral Res* 2000; 46: A78.
22. Hyams KC, Krogwold RA, Brock S i inni. Heterosexual transmission of viral hepatitis and cytomegalovirus infection among United States military personnel stationed in the western Pacific. *Sex Transm Dis* 1993; 20: 36-40.
23. Institute of Medicine. Factors that contribute to the hidden epidemic. W: The Hidden Epidemic. Red. Eng TR, Butler WT. Washington, DC: National Academy Press. 1997: 69-117.
24. Jacobs B, Mayaud P, Chagalucha J i inni. Sexual transmission of hepatitis B in Mwanza, Tanzania. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 121-6.
25. Kani J, Nandwani R, Gilson RJ i inni. Hepatitis A virus infection among homosexual men. *BMJ* 1991; 302: 1399.
26. Kern ER, Palmer J, Szczech G i inni. Efficacy of topical acyclovir monophosphate, acyclovir, or penciclovir in orofacial HSV-1 infections of mice and genital HSV-2 infections of guinea pigs. *Nucleos Nucleot* 2000; 19: 501-13.
27. Konya J, Thompson CH. Molluscum contagiosum virus: antibody responses in persons with clinical lesions and seroepidemiology in a representative Australian population. *J Infect Dis* 1999; 179: 701-4.
28. Kost RG, Hill EL, Tigges M i inni. Brief report: recurrent acyclovir-resistant genital herpes in an immunocompetent patient. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1777-82.
29. Mele A, Stroffolini T, Tosti ME i inni. Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *J Med Virol* 1999; 57: 111-3.
30. Neyts J, De Clercq E. Hydroxyurea potentiates the antiherpesvirus activities of purine and pyrimidine nucleoside and nucleoside phosphonate analogs. *Antimicrob Agents Ch* 1999; 43: 2885-92.
31. Oberg B. Antiviral effects of phosphonoformate (PFA, foscarnet sodium). *Pharmacol Ther* 1989; 40: 213-85.
32. Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ i inni. Treatment of recurrent genital herpes simplex virus infections with oral acyclovir: a controlled trial. *JAMA* 1984; 251: 2103-7.

33. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F *et al*. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized, double-blind multicenter trial. *JAMA* 1996; 276: 44-9.
34. Safrin S, Crumacker C, Chatis P *et al*. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 551-5.
35. Sarisky RT, Nguyen TT, Duffy KE *et al*. Difference in incidence of spontaneous mutations between Herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimicrob Agents Ch* 2000; 44: 1524-9.
36. Sasadeusz J, Tufaro JF, Safrin S *et al*. Homopolymer mutational hot spots mediate herpes simplex virus resistance to acyclovir. *J Virol* 1997; 71: 3872-8.
37. Scallan MF, Clutterbuck D, Jarvis LM *et al*. Sexual transmission of GB virus C/hepatitis G virus. *J Med Virol* 1998; 55: 203-8.
38. Sosa C, Klaskala W, Chandran B *et al*. Human herpesvirus 8 as a potential sexually transmitted agent in Honduras. *J Infect Dis* 1998; 178: 547-51.
39. Soul-Lawton J, Seaber E, On N *et al*. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the 1-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Ch* 1995; 39: 2759-64.
40. Tuppin P, Gessain A, Kazanji M *et al*. Evidence in Gabon for an intrafamilial clustering with mother-to-child and sexual transmission of a new molecular variant of human T-lymphotropic virus type-II subtype B. *J Med Virol* 1996; 48: 22-32.
41. Vere Hodge RA, Sutton D, Boyd MR *et al*. Selection of an oral prodrug (BRL 42810; famciclovir) for the antiherpesvirus agent BRL 39123 [9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine; penciclovir]. *Antimicrob Agents Ch* 1989; 33: 1765-73.
42. Wald A, Corey L, Cone R *et al*. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women: effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 1997; 99: 1092-7.

BOGUMIŁA LITWIŃSKA

IMMUNOPROFILAKTYKA – OCZEKIWANIA A RZECZYWISTOŚĆ

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: Prof. dr hab. Mirosław Kańtoch

Wśród wirusowych zakażeń przekazywanych drogą kontaktów seksualnych, mogących spowodować poważne implikacje kliniczne, znajdują się wirusy należące do różnych rodzin taksonomicznych, a mianowicie: Herpesviridae, Papovaviridae, Hepadnaviridae oraz Retroviridae. Ich cechą charakterystyczną jest zdolność do wywoływania długotrzymujących się zakażeń, które mogą przybierać różne formy, począwszy od zakażeń chronicznych po zakażenia latentne z możliwością ich objawowej lub bezobjawowej reaktywacji. Zakażenia, w czasie których następuje replikacja i uwalnianie potomnych cząstek wirusowych, ale przebiegają bez objawów klinicznych, bardzo sprzyjają rozprzestrzenianiu się zakażeń na kolejne osoby. W ostatnim dziesięcioleciu niepokojąca jest wzrastająca liczba wirusowych zakażeń przenoszonych drogą kontaktów seksualnych. W krajach, w których jest prowadzona dokładna rejestracja zachorowań, a mianowicie w USA, w UK, w Szwecji, notowany jest ciągły wzrost przypadków *herpes genitalis*, w tym również u nastolatków. Liczba dorosłych osób cierpiących na *herpes genitalis* wywołany wirusem *herpes simplex typu 2 (HSV-2)* sięga w USA 45 mln, a nie jest to pełen obraz, ponieważ dodatkowo około 30% osób ma pierwotny *herpes genitalis* wywołany *HSV-1*. W USA zaobserwowano 30% wzrost zachorowań mimo prowadzonych akcji propagowania bezpiecznego seksu oraz stosowania skutecznej przeciwherpesowej terapii acyklowirem. Ten stan rzeczy spowodował, że uznano iż bardzo istotne znaczenie w zapobieganiu i kontroli zakażeń przenoszonych drogą kontaktów seksualnych może mieć wprowadzenie immunoprofilaktyki oraz immunoterapii.

Skuteczność immunoprofilaktyki potwierdziła się w przypadku szczepionki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (wzwB czyli HBV). Ochronne działanie szczepionki w zapobieganiu szerzenia się wzwB drogą kontaktów seksualnych, jest zadowalające po podaniu trzech dawek immunizacyjnych. Niestety, jest to jedyna zarejestrowana i powszechnie dostępna szczepionka. W przypadku pozostałych wirusów, których transmisja może mieć miejsce na drodze kontaktów seksualnych, wszystkie opracowywane preparaty szczepionkowe znajdują się w obecnej chwili na etapie badań eksperymentalnych, względnie w różnych fazach badań przedklinicznych lub klinicznych (1). Dzieje się tak pomimo faktu, że próby ich otrzymania trwają od wielu lat (np. dla HSV od blisko 80-ciu) i prowadzone są bardzo intensywnie, np. w przypadku HIV w opracowaniu znajduje się około 140 preparatów – „kandydatów” szczepionkowych.

Powodów utrudniających otrzymanie skutecznych szczepionek jest kilka. Bardzo istotny problem to zdolność zarówno wirusów herpes oraz papilloma, jak i HIV do

wywoływania latencji. W przypadku tych wirusów uzyskanie idealnego preparatu szczepionkowego byłoby możliwe wówczas, gdyby udało się doprowadzić do wytworzenia długotrwałej, tzw. „sterylizującej” odporności. Tego typu odporność mogłaby eliminować wirusa we „wrotach zakażenia”, w wyniku czego nie mógłby się on namnożyć, a następnie przedostać do komórek, które są docelowym miejscem latencji dla poszczególnych wirusów. Tak więc idealna szczepionka powinna zapobiegać zarówno zakażeniu pierwotnemu, latentnemu, a tym samym również ich reaktywacjom. Niestety, stymulacja trwałej „sterylizującej” odporności nie jest obecnie możliwa. Badania na zwierzętach wykazały, że pierwotne zakażenie dzikim lub atenuowanym szczepem wirusowym chroni je przed objawami chorobowymi po nadkażeniu szczepem wirulentnym, ale absolutnie nie zapobiega replikacji szczepu nadkażającego w uodpornionym organizmie (2). Zostało natomiast udowodnione, że replikacja nadkażającego wirusa u osobników uodpornionych jest dużo słabsza niż u wrażliwych na zakażenie, oraz że zdolność do wytworzenia zakażenia latentnego jest wprost proporcjonalna do ilości namnożonego wirusa. Pomimo tego, nie możemy jednak wykluczyć możliwości wytworzenia się zakażenia latentnego wywołanego wirulentnym szczepem nadkażającym.

W przypadku wirusów, które nie wywołują zakażeń latentnych, takich jak wirusy odry, różyczki, świnki, polio, żółtej febry odporność sterylizująca nie jest tak istotna i szczepionki są od dawna stosowane. Skutecznie zapobiegają one wystąpieniu choroby u osób uodpornionych, mimo że nie przeciwdziałają replikacji wirulentnego szczepu nadkażającego.

Kolejnym problemem w opracowywaniu szczepionek przeciwko wirusom, przenoszonym drogą kontaktów seksualnych jest fakt, że bardzo istotną rolę w odporności na te zakażenia odgrywa miejscowa odpowiedź błon śluzowych. Przykład stanowią herpeswirusy, które najczęściej wnikają do organizmu poprzez zakażenie błon śluzowych. W tych miejscach jest także zlokalizowana reaktywacja latentnych zakażeń herpesowych. Prawdopodobnie, stymulacja przez szczepionkę jedynie ogólnoustrojowej odporności może nie być wystarczająco skuteczną ochroną przeciwko: pierwotnym zakażeniom, reaktywacjom zakażeń latentnych, jak również replikacji i wydzielaniu wirusa na powierzchni błon śluzowych, co z kolei przyczynia się do transmisji wirusa na kolejne osoby. Stąd, miejscowa odpowiedź humoralna i komórkowa na powierzchni błon śluzowych najprawdopodobniej odgrywają kluczową rolę w odporności, a metody immunizacji, które zakładają stymulację jedynie ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej mogą być nieskuteczne (3). Dlatego w badaniach nad otrzymaniem szczepionek herpesowych, a szczególnie tych które mają zapobiegać szerzeniu się zakażeń seksualnych, zainteresowania są głównie skierowane na rozwój preparatów indukujących odpowiedź na błonach śluzowych. Szereg doświadczeń przeprowadzono na zwierzętach laboratoryjnych zakażonych wirusem *herpes simplex*. Wykazano, że dopochwowe wprowadzenie replikującego się HSV-2 stymulowało odporność na nadkażenie letalną dawką szczepu wirulentnego, natomiast jeżeli podany został preparat inaktywowany odpowiedź miejscowa była dużo słabsza (szybkie usuwanie antygeny z miejsca podania). Szczegółowe badania odpowiedzi immunologicznej wykazały swoistą dla HSV odpowiedź zarówno B i T limfocytów (4, 5) z tym, że skuteczniejsza ochrona błon śluzowych korelowała z obecnością HSV swoistych komórek T CD4⁺, aniżeli z obecnością przeciwciał (6). Zachęcające wyniki uzyskano gdy immunizacja była prowadzona jednocześnie w dwóch odległych miejscach: dopochwowo-doustnie.

Wyniki powyższych badań przyczyniły się do stworzenia koncepcji zakładającej immunizację, która równocześnie stymulowałaby odpowiedź immunologiczną na odległych od siebie powierzchniach błon śluzowych (7). Podstawą tego założenia były wcześniejsze doniesienia dotyczące szczepionki przeciwko poliomyelitis, zawierającej żywy, atenuowany szczep wirusowy, w których wykazano, że doustne podanie wirusa stymuluje indukcję przeciwciał w drogach rodnych u kobiet (8). W badaniach na zwierzętach potwierdzono, że doustna immunizacja HSV (9), chlamydiami, a ostatnio także HIV i SIV (10, 11) stymuluje odporność na zakażenie dopochwowe. Badania z małym wirusem (SIV) odpowiednikiem ludzkiego wirusa HIV sugerują, że skuteczniejsza jest równoczesna doustna i ogólnoustrojowa immunizacja (12).

Została również potwierdzona skuteczność donosowej immunizacji w stymulacji odpowiedzi immunologicznej w drogach rodnych w badaniach u małp, naczelnych człokopodobnych oraz u ludzi (13, 14). Ochronne działanie swoistych IgA obecnych w drogach rodnych stwierdzono także u myszy i świnek morskich po donosowej immunizacji adenowirusem względnie wirusem krowianki, które wykazywały ekspresję glikoprotein HSV. W szeregu badaniach wykazano ponadto istotne znaczenie stosowania adiuwantów w przypadku miejscowej donosowej, doustnej lub dopochwowej immunizacji błon śluzowych. Działanie adiuwantów polegało nie tylko na wzmocnieniu odpowiedzi humoralnej, ale również na zmianie odpowiedzi komórek T (Th1 vs. Th2) na określony immunogen w zależności od zastosowanego adiuwantu.

Podsumowując, skuteczna ochrona przed wirusowymi zakażeniami przenoszonymi drogą kontaktów seksualnych, może być w dużej mierze uzależniona zarówno od otrzymania szczepionek jak i opracowania takiej drogi immunizacji, która pozwoli na indukcję odpowiedzi immunologicznej na błonach śluzowych.

W badaniach nad wyżej wspomnianymi szczepionkami rozpatrywane są dwie strategie uzyskania skutecznych preparatów immunogennych. Wynika to z przewlekłego charakteru wirusowych zakażeń seksualnych, który wymusza potrzebę opracowania zarówno szczepionek profilaktycznych oraz terapeutycznych. Zadania stawiane poszczególnym typom szczepionek są odmienne. Szczepionki profilaktyczne przeznaczone są przede wszystkim do stosowania u osób seronegatywnych. Ich zadaniem jest: 1. zapobieganie wystąpieniu choroby o ostrym przebiegu klinicznym; 2. zapobieganie zakażeniu (zahamowanie replikacji wirusa w miejscu jego wniknięcia do organizmu); 3. zapobieganie lub osłabianie możliwości ustalenia zakażenia latentnego; 4. zapobieganie lub osłabianie przebiegu nawrotowego zakażenia objawowego, jak i bezobjawowego. Wiadomo, że bardzo trudnym zadaniem, a obecnie wręcz niemożliwym, jest otrzymanie szczepionki, która w wyniku nadkażenia szczepem wirulentnym zapobiegaby nie tylko wystąpieniu objawów chorobowych, ale także replikacji wirusa, która stwarza możliwość ustanowienia latencji. Z kolei reaktywacje zakażenia latentnego mogą przebiegać bezobjawowo, ale wydzielany w tym czasie wirus stanowi źródło zakażenia kolejnych osób. Dlatego, w celu ograniczenia szerzenia się zakażeń wywołanych wirusami herpes, rozpatrywana jest możliwość zastosowania w przyszłości strategii masowej immunizacji. Inne zadania mają do spełnienia szczepionki terapeutyczne. Powinny one: 1. łagodzić przebieg klinicznych reaktywacji; 2. obniżać ilość oraz skracać czas wydalania wirusa zarówno w czasie objawowych jak i bezobjawowych nawrotów zakażenia (ograniczenie transmisji wirusa). Jest wielce prawdopodobne, że ten rodzaj

Tabela I. Etap badań nad otrzymaniem preparatów szczepionkowych przeciwko wirusom wywołującym zakażenia seksualne

Wirus	Preparat szczepionkowy	Badania		Badania kliniczne		
		podstawowe	przed-kliniczne	Faza I	Faza II	Faza III
CYTOMEGALII (CMV)	Żywy atenuowany szczep (met. konwencjonalna)	+	+	+	+	
	Żywy atenuowany szczep (met. inż. genetycznej)	+	+	+	+	
	Glikoproteinowa szczepionka pojednostkowa	+	+			
	Wielobiałkowa szczepionka pojednostkowa	+	+			
	Szczepionka DNA	+	+			
HERPES SIMPLEX Typy 1 i 2	Szczepionka wektorowa (wirus ospy kanarków)	+	+	+	+	+
	gD ₂ rekombinowana	+	+	+	+	+
	gD ₂ i gB ₂ rekombinowana	+	+	+	+	+
	Wirus pozbawiony gH	+	+	+	+	+
	DNA kodujące gD ₂	+	+	+	+	+
	Wektorowe (vaccinia zawierająca glikoproteiny)	+	+	+	+	+
HIV-1	Heterokoniugat rekombinowanego białka, ligandy komórek T z peptydami HSV					
	Okolo 140 preparatów szczepionkowych na różnym etapie badań					
HIV-2	Inaktywowany HIV-2	+	+			
	Żywy, atenuowany HIV-2	+	+			
	rgp 125 lub 130 (oczyszczone z wirionu)	+	+			
	rgp 160 (z komórek owadzych)	+	+			
	vaccinia HIV-2 gag-pol-env vaccinia HIV-2 env.	+	+			
Wirus ospy kanarków - HIV-2 gag-pol-env Salmonella HIV-2 env, gag	+	+				

Tabela I cd.

Wirus	Preparat szczepionkowy	Badania podstawowe		Badania kliniczne		
		podstawowe	przed-kliniczne	Faza I	Faza II	Faza III
LUDZKIE PAPILLOMAWIRUSY (HPV)	Białko kapsydowe TA-HPV (żywa, rekombinowana vaccinia) E6 i E7 (z HPV-16 i z HPV-18)	+	+	+	+	
	TA-GN rekombinowane białko L2 i E7 z HPV-6	+	+	+	+	
	MEDI-501 rekomb. VLP L1 z HPV-1	+	+	+	+	
	Poczwórna rekombinowana VLP L1 (z HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18)	+	+			
	DNA szczepionka	+	+			
	LAMP - E7 (z HPV-16)	+	+			
wzw A	Inaktywowana	+	+	+	+	+
	Żywa atenuowana	+	+	+	+	+
	Virosom - utworzony z inakt. HAV	+	+	+	+	+
	Wektorowa (baculovirus lub vaccinia)	+	+			
wzw B	HBV - ekspresja białka rdzenia w rDNA	+	+			
	HBV - ekspresja białka w kom. drożdży przez rDNA	+	+	+	+	+
	Wektorowa - Salmonella	+	+			
	Warianty	+	+			
	Generacja limfocytów cytotoksycznych T	+	+	+	+	
	DNA szczepionki	+	+			
	rDNA - rośliny	+	+			
Łączone inaktywowane komponenty	+	+	+	+	+	
wzw C	rDNA - ekspresja białek powierzchniowych i epitopów	+	+			
	Generacja limfocytów cytotoksycznych T	+	+			
	Nukleokapsyd	+	+			
	Szczepionki DNA	+	+			
wzw D	Syntetyczne peptydy	+	+			
	Wirus owadzi	+	+			
wzw E	Białka wirusowe	+	+			

szczepionek będzie musiał indukować względnie wzmacniać zupełnie inne funkcje układu immunologicznego aniżeli te, które są stymulowane przez szczepionki profilaktyczne, bowiem inne mechanizmy immunologiczne są włączone w kontrolę pierwotnego i nawracającego zakażenia.

W czasie wieloletnich badań nad otrzymaniem skutecznych preparatów immunogennych opracowanych zostało bardzo wiele szczepionek-kandydatów. Ogólnie można je sklasyfikować jako szczepionki zawierające:

1. pełne inaktywowane cząstki wirusowe – problemy związane z tego typu szczepionkami to: uzyskanie stałej i odpowiedniej ilości określonych immunogenów; możliwość wystąpienia zanieczyszczeń wirusowym DNA o potencjale onkogenym; wysoki koszt produkcji. Obecnie żadna znacząca firma zajmująca się produkcją szczepionek, zarówno w USA jak i Europie Zachodniej, nie pracuje nad szczepionką inaktywowaną zawierającą pełne cząstki wirusów. Dotyczy to zarówno herpeswirusów, jak i HIV oraz wirusów papilloma;
2. komponenty wirionów lub podjednostki – skuteczność tych szczepionek jest uzależniona od opracowania odpowiednich adiuwantów;
3. szczepy atenuowane, uzyskane w wyniku zaplanowanych działań, których celem była inaktywacja względnie usunięcie genów włączonych w neurotropizm, neurowirulencję latencję i reaktywację;
4. mutanty wirusowe o obniżonej możliwości replikacji lub replikacji ograniczonej do jednego cyklu;
5. replikujące się wektory wykazujące ekspresję jednego lub kilku genów wirusowych;
6. szczepionki DNA, plazmidy wykazujące ekspresję genów wirusowych.

Informacje, przedstawiające aktualny stan badań nad preparatami szczepionkowymi przeciwko wirusom wywołującym zakażenia seksualne, zawarte są w tabeli I, opacowanej na podstawie materiałów zawartych w The Jordan Report 2000 (1).

PIŚMIENNICTWO

1. The Jordan Report 2000. Accelerated Development of Vaccines. Opracowany przez: Division of Microbiology and Infectious Diseases
2. Stanberry L., Cunningham A., Mindel A. i in. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. *Clin Infect Dis* 1999;
3. Marthas M., Miller C. J., Sutjipto S. Efficacy of live-attenuated and whole-inactivated simian immunodeficiency virus vaccines against vaginal challenge with virulent SIV. *J Med Primatol* 1992; 21: 99–107.
4. Milligan G.N., Bernstein D.I. Analysis of herpes simplex virus specific T cells in the murine female genital tract following genital infection with HSV-2. *Virology* 1995; 212: 481–489.
5. Milligan G.N., Bernstein D.I. Generation of humoral responses against herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in the murine female genital tract. *Virology* 1995; 206: 234–241.
6. Milligan G.N., Bernstein D.I., Bourne N. T lymphocytes are required for protection of the vaginal mucosa and sensory ganglia of immune mice against reinfection with herpes simplex virus type 2. *J Immunol* 1998; 160: 6093–6100.
7. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol* 1987; 7: 265–276.

8. Ogra P.L., Ogra S.S. Local antibody response to poliovaccine in the human female genital tract. *J Reprod Immunol* 1973; 110: 1307-1311.
9. Irie H., Harada Y., Katoaka M. i in. Efficacy of oral administration of live herpes simplex virus type 1 vaccine. 1992; 66: 2428-2434.
10. Kubota M., Miller C.J., Imaoka K. i in. Oral immunization with simian immunodeficiency virus p55gag and cholera toxin elicits both mucosal IgA and systemic IgG in non-human primates. *J Immunol.* 1997; 158: 5321-5329.
11. Bukawa H., Sekigawa K., Hamajima K. i in. Neutralization of HIV-1 by secretory IgA induced by oral immunization with a new macromolecular multicomponent peptide vaccine candidate. *Nature Med* 1995; 1: 681-685.
12. Marx P.A., Compans R.W., Gettie A. i in. Protection against vaginal SIV transmission with microencapsulated vaccine. 1993; 260: 1323-1327.
13. Mestecky J., Fultz P.N. Mucosal immune system for the human genital tract. *J Infect Dis* 1999; 79: S470-474.
14. Kozlowski P.A., Cu-Uvin C., Neutra M.R. i in. Mucosal vaccination strategies for woman. *J Infect Dis.* 1999; 179: S493-498.

AGNIESZKA TRZCIŃSKA

ZAKAŻENIE SEKSUALNE I WRODZONE WYWOŁANE PRZEZ HERPESWIRUSY

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. M. Kańtoch

Zakażenia przenoszone drogą płciową stanowią olbrzymi ciężar dla społeczeństwa poprzez konsekwencje zarówno natury fizycznej, jak i psychoseksualnej. Uważa się również, że inne zakażenia przenoszone drogą płciową ułatwiają nabycie i przenoszenie zakażenia HIV. Oceniono, że w 1990 roku zakażenia przenoszone drogą płciową były odpowiedzialne za 2,2% ogółu chorób i 1,3% przypadków śmiertelnych [1]. Jak można się spodziewać, ze względu na różnice kulturowe, jak i obyczaje seksualne istniejące w różnych częściach świata, epidemiologia zakażeń przenoszonych drogą płciową jest wysoce różnorodna. Wśród czynników mających wpływ na te różnice wymienia się m.in. naturę samego zakażenia tzn. istnienie dla niego swoistej chemioterapii i immunoprofilaktyki szczepionkowej, poziom opieki medycznej w danym kraju, dostępność testów diagnostycznych i leków, poziom edukacji społeczeństwa. Średnia liczba zakażeń przenoszonych drogą płciową w danej populacji jest uzależniona od średniej liczby nowych przypadków generowanych przez każdą zakażoną osobę. Przykładowo, w USA oszacowano, że 1 na 5 osób jest dotknięta chorobą przenoszoną drogą płciową, a 2/3 wszystkich chorób przenoszonych tą drogą pojawia się u osób poniżej 25 roku życia, przy czym 1/4 nowych zakażeń pojawia się u nastolatków.

Choroby przenoszone drogą płciową są związane zarówno z zakażeniami bakteryjnymi, jak i wirusowymi. Wśród zakażeń wirusowych na pierwszy plan wysuwa się zakażenie HIV, w przypadku którego 75% wszystkich zakażeń na świecie jest związanych z tym modelem przenoszenia wirusa. Jednakże, duży udział w zakażeniach przenoszonych drogą płciową mają również wirusy należące m.in. do rodziny Herpesviridae.

1. Zakażenia przenoszone drogą płciową wywołane przez herpeswirusy

Najczęściej z tego typu zakażeniami kojarzony jest wirus herpes simplex (HSV), a szczególnie serotyp-2. Wpływ na to mogą mieć wyraźne objawy kliniczne, będące wynikiem tego typu zakażenia, które mogą pojawiać się w okolicy narządów płciowych. Jednak, w przypadku innych herpeswirusów, takich jak: wirus cytomegalii (CMV), Epstein'a-Barr (EBV) i wirus herpes typu 8 (HHV8), jako jedną z dróg przenoszenia zakażenia (choć nie zawsze dominującą) wymienia się drogę płciową.

Zakażenie CMV jest zakażeniem powszechnym, a serokonwersja wśród młodych dorosłych osób waha się, w zależności od populacji, od 40% (Szwajcaria, Niemcy, Francja) do prawie 100% (Japonia, Maroko). Do zakażenia wirusem cytomegalii może

dojść w różnych okresach życia i w różny sposób, tzn. w czasie życia płodowego poprzez zakażenie transłożyskowe, w czasie porodu poprzez wydzieliny z dróg rodnych, w dzieciństwie poprzez ślinę i moc. Zakażenie CMV może być przeniesione również drogą płciową u osób zarówno heteroseksualnych, jak i mężczyzn homoseksualnych poprzez nasienie lub wydzieliny z szyjki macicy. Przeprowadzone badania wśród pacjentek klinik wenerologicznych wykazały u 20% kobiet obecność DNA CMV w wydzielinach z szyjki macicy [2]. Ryzyko zakażenia CMV wzrasta u pacjentów zakażonych HIV, a u mężczyzn jednocześnie zakażonych HIV i CMV wydzielanie wirusa w nasieniu wzrasta wraz ze spadającą liczbą komórek CD4+, przy czym nasienie może pozostać zakażone przez bardzo długi okres czasu [3].

Do zakażenia przenoszonego drogą płciową poprzez wydzieliny z narządów płciowych czasami może dojść w przypadku innego herpeswirusa – EBV. Tego typu rozsięwanie wirusa jest wykrywane nie tylko u pacjentów z mononukleozą zakaźną, ale również sporadycznie u seropozytywnych zdrowych osób, przy czym zdecydowanie nie jest to dominujący model przenoszenia zakażenia EBV.

Nieco więcej na ten temat wiadomo w przypadku innego γ -herpeswirusa – wirusa herpes typu 8 (HHV 8) zwanego inaczej herpeswirusem mięsaka Kaposiego (KSHV). HHV 8, odkryty w 1994 roku, jest łączony z kilkoma podstawowymi zmianami nowotworowymi pojawiającymi się u osób z AIDS. DNA wirusa jest wykrywane w 4 podtypach mięsaka Kaposiego, ale nie jest to jednak wystarczający dowód na uznanie go za podstawowy czynnik etiologiczny w genezie mięsaka. Badania epidemiologiczne w dużym stopniu wykazują, że zakażenie HHV 8 może raczej działać jako jeden z kofaktorów, obok np. immunosupresji w procesie powstawania mięsaka Kaposiego. Wysoki odsetek zakażeń HHV 8 wśród homoseksualnych pacjentów z AIDS sugeruje seksualny lub paraseksualny model przenoszenia zakażenia w tej populacji, a za najbardziej prawdopodobne źródło zakażenia uważa się nasienie i kał. Homoseksualni i biseksualni mężczyźni są uważani za najbardziej wrażliwą grupę, tzn. grupę wysokiego ryzyka, a dużą liczbę partnerów seksualnych wymienia się jako jeden z ważnych czynników ryzyka. Przeprowadzone badania wykazały liniowy związek pomiędzy liczbą partnerów seksualnych a zakażeniem HHV 8. Dodatkowym dowodem na to, że wirus jest przenoszony przede wszystkim drogą płciową jest bardzo niski odsetek osób seropozytywnych wśród niemowląt, dzieci i nastolatków [4, 5]. Wirus ten może być również przenoszony poprzez wydzieliny z jamy ustnej, jak też podczas transplantacji narządów, chociaż te modele przenoszenia zakażenia HHV8 nie wydają się być powszechne.

Najwięcej uwagi w kontekście zakażenia przenoszonego drogą płciową poświęca się HSV, a szczególnie serotypowi 2 i klinicznej formie zakażenia w postaci *herpes genitalis* czyli opryszczki narządów płciowych. *Herpes genitalis* jest chorobą o ciągle wzrastającym znaczeniu społecznym. O skali problemu świadczą badania przeprowadzone w 10 rozwiniętych krajach świata, w których liczbę osób HSV-2 seropozytywnych oceniono na 107 milionów [6]. Wśród tych seropozytywnych osób tylko u 20% klinicznie rozpoznano *herpes genitalis*, 60% przechodziło objawowe zakażenie nie rozpoznane klinicznie, a kolejne 20% osób miało prawdziwie bezobjawowe zakażenie. Globalna serokonwersja HSV-2 w świecie nie jest znana, można przypuszczać, że jest to liczba znacząco wyższa.

Zarówno HSV-1, jak i HSV-2 mogą być czynnikiem etiologicznym zakażenia *herpes genitalis*, a ich udział procentowy w wywołaniu tego zakażenia jest różny w zależności

od populacji. Trend wzrastającej liczby *herpes genitalis* związanych z zakażeniem HSV-1 zaobserwowano m. in. w Wielkiej Brytanii [7]. Oba typy HSV zakażają błony śluzowe, zazwyczaj jamy ustnej lub okolic narządów płciowych, są zdolne do ustalania zakażenia latentnego w zwojach czuciowych i reaktywacji tego zakażenia, wykazują dużą homologię DNA. Podstawowa różnica pomiędzy HSV-1 i HSV-2 dotyczy typowego miejsca ustalania zakażenia latentnego. HSV-1 ustanawia zakażenie latentne zazwyczaj w komórkach nerwowych zwoju trójdzielnego, a HSV-2 zwoju krzyżowego. Jednakże, nawet ta różnica nie jest absolutna, chociaż prawie 100% rozpoznawanych zakażeń HSV-2 to zakażenia okolic narządów płciowych. Jest faktem, że *herpes genitalis* może być wynikiem zakażenia HSV-2, jak i HSV-1 do którego dochodzi w wyniku kontaktu z wydzielinami zakażonych błon śluzowych narządów płciowych lub jamy ustnej.

Typowym zmianom klinicznym (występującym w przypadku objawowego *herpes genitalis*) w postaci licznych pęcherzyków mogących przechodzić w owrzodzenia towarzyszy ból, swędzenie, bolesne oddawanie moczu, upławy lub wydzieliny z cewki moczowej i inne ogólnoustrojowe objawy. Czas utrzymywania się i nasilenie zmian patologicznych są różne w przypadku zakażenia pierwotnego i reaktywacji.

Herpes genitalis może mieć dwojaki charakter: objawowy lub bezobjawowy. Objawowe zakażenie, w niektórych przypadkach, może przyjmować charakter atypowy tzn. związany ze zmianami klinicznymi nie charakterystycznymi dla *herpes genitalis*. Niezależnie od tego, czy zakażona osoba przechodzi *herpes genitalis* w formie objawowej lub bezobjawowej, jest ona źródłem zakaźnego wirusa dla wrażliwych partnerów. Dodatkowo *herpes genitalis* możemy podzielić na:

- a. pierwotny *herpes genitalis*: zakażenie, które pojawia się u osobnika seronegatywnego (brak przeciwciał zarówno dla HSV-1, jak i dla HSV-2) i jest najczęściej wynikiem kontaktu seksualnego z zakażonym partnerem. Wykazano, że osoba nie zakażona ma 75% szansy na zakażenie podczas kontaktu seksualnego z osobą z *herpes genitalis*;
- b. nie – pierwotny *herpes genitalis*: pierwszy epizod *herpes genitalis* u osobnika posiadającego przeciwciała dla alternatywnego typu HSV;
- c. pierwszy epizod *herpes genitalis*: postać *herpes genitalis* po raz pierwszy uwidoczniła klinicznie;
- d. nawrotowy *herpes genitalis*: ponowne objawowe lub bezobjawowe zakażenie będące wynikiem reaktywacji zakażenia latentnego. Nawrotowy *herpes genitalis* charakteryzuje się łagodniejszym i krótszym przebiegiem niż zakażenie pierwotne. Ryzyko objawowych nawrotów jest większe u osób zakażonych HSV-2 niż HSV-1, poza tym pojawiają się częściej u mężczyzn niż u kobiet [8]. Reaktywacja zakażenia latentnego może być wynikiem działania czynników fizycznych, chemicznych, jak i psychicznych. Do czynników wywołujących nawroty *herpes genitalis*, najczęściej wymienianych przez pacjentów zalicza się: stres (78%), menstruacja (50%), stosunek płciowy (38%), światło słoneczne (12%), alkohol (6%).

Natomiast do czynników ryzyka wystąpienia i szerzenia się *herpes genitalis* zalicza się m.in. [9]: wzrastający wiek, dużą liczbę partnerów seksualnych, miejsce wystąpienia zmian u mężczyzn, wiek, w którym doszło do pierwszego kontaktu seksualnego, obecność innych chorób przenoszonych drogą płciową, niski poziom edukacji i warunków socjalnych, płeć i orientację seksualną (kobiety i mężczyźni homoseksualni należą do

grupy większego ryzyka), częstość objawowych reaktywacji, nie rozpoznanie lub błędna diagnoza *herpes genitalis*, bezobjawowe rozsiewanie wirusa.

Pomimo ważnych psychoseksualnych i fizycznych następstw zakażenia, w wielu krajach nie istnieją dokładne dane epidemiologiczne na temat występowania *herpes genitalis*. Liczba zgłaszanych przypadków, pochodząca najczęściej z poradni dermatologicznych lub wenerologicznych, odzwierciedla tylko część rzeczywistości, tym bardziej, że bardzo często mamy do czynienia z zakażeniem bezobjawowym. Natomiast ocena ilości przypadków *herpes genitalis* za pomocą tylko HSV-2 serokonwersji w populacji nie oddaje prawdziwej ich liczby, ze względu na wzrastającą liczbę *herpes genitalis* związanych z HSV-1. W wielu populacjach *herpes genitalis* jest zaliczany do najpowszechniejszych wrzodziejących chorób przenoszonych drogą płciową, np.: w Anglii i Walii. Uważa się, że ok. 45 milionów Amerykanów jest zakażonych HSV-2, a ok. 150 tysięcy nowych pacjentów rocznie zgłasza się do lekarza z pierwszym epizodem *herpes genitalis* [10]. Natomiast, American Social Health Association szacuje, że co roku w rzeczywistości pojawia się ok. 1 miliona nowych przypadków. Nowe zakażenia HSV-2 na świecie WHO ocenia na 20 milionów rocznie. Pośrednio, wgląd w sytuację epidemiologiczną *herpes genitalis* dają liczne badania seroepidemiologiczne (dotyczące HSV-2 serokonwersji) prowadzone na całych lub wybranych populacjach w różnych krajach [11, 12].

Jak inne choroby przenoszone drogą płciową, *herpes genitalis* stanowi nie tylko duże obciążenie społeczne i zdrowotne, ale pociąga za sobą koszty ekonomiczne. Wśród kosztów bezpośrednich znajduje się przede wszystkim: okresowa terapia przeciwwirusowa, długotrwała terapia supresyjna, wizyty u lekarzy specjalistów, diagnostyka, opieka szpitalna w przypadku zakażenia rozsianego HSV u osób w stanie immunosupresji, inne koszty leczenia związane z komplikacjami *herpes genitalis* (np.: zakażenia grzybicze, zaburzenia natury psychoseksualnej itd.). Do kosztów pośrednich zalicza się m.in.: zwolnienia z pracy, obniżenie aktywności fizycznej i psychicznej.

Rzadkim, ale poważnym rezultatem *herpes genitalis* jest herpesowe zakażenie noworodków, do którego może dojść podczas ciąży (zakażenie wrodzone) lub porodu.

2. Zakażenia wrodzone spowodowane przez herpeswirusy

Pośród wirusów z rodziny Herpesviridae najczęstszym wewnątrzmacicznym zakażeniem wirusowym jest zakażenie CMV. W czasie życia płodowego od 0,5% do 2,2% dzieci zostaje zakażonych tym wirusem. Duże znaczenie ma również zakażenie HSV i VZV. Pierwotne zakażenie EBV jest bardzo rzadkie podczas ciąży, ponieważ tylko ok. 1–3% kobiet ciężarnych jest seronegatywnych. Związek takiego zakażenia z zakażeniem płodu nie został udowodniony. Również częste reaktywacje EBV u kobiet ciężarnych wydają się nie mieć wpływu na zdrowie płodu [13]. Podobna sytuacja występuje w przypadku wirusa herpes typu 6 [14].

Do zakażenia wewnątrzmacicznego może dojść na dwa sposoby: na drodze transportu wirusa przez łożysko lub poprzez zakażenie wstępujące z dróg rodnych matki. Pierwsza droga jest dominującym modelem w przypadku zakażenia CMV i VZV, natomiast zakażenie wstępujące jest dużo częstszą przyczyną wewnątrzmacicznego zakażenia HSV, związaną z występowaniem u matki objawowego lub bezobjawowego zakażenia *herpes genitalis*. Pierwszym krokiem w tranłożyskowej transmisji wirusa do płodu jest przejście przez trofoblast, a początkowy patogenny rezultat tego zjawiska

jest uzależniony od postaci w jakiej dany wirus jest przenoszony, tzn. związanej lub niezwiązanej z komórkami krwi obwodowej matki. Ten wstępny etap transportu wirusa prawdopodobnie nie jest związany z jego replikacją. Wiremia, niezależnie od tego, czy związana z komórkami krwi obwodowej czy nie wydaje się być niezbędnym warunkiem transłożyskowego transportu herpeswirusów. Zakażenie wstępujące jest wynikiem transportu wirusa z dróg rodnych matki do płodu poprzez błony płodowe, co może być związane z ich histopatologicznymi zmianami.

W przypadku HSV – wewnątrzmaciczne zakażenie jest odpowiedzialne za 5–8% przypadków herpesowego zakażenia noworodków. Pozostała, przeważająca ilość jest wynikiem zakażenia okołoporodowego (75 – 85%) lub poporodowego (8 – 10%) [15]. Również w przypadku CMV i VZV mamy do czynienia z zakażeniami okołoporodowymi i poporodowymi, a nie tylko z zakażeniem wewnątrzmacicznym. Zakażenie wewnątrzmaciczne może być wynikiem zarówno zakażenia objawowego, jak i bezobjawowego u matki.

Ryzyko transmisji wirusa do płodu zależy od [16]:

- typu zakażenia u matki. Zakażenie pierwotne jest związane z dużo większym ryzykiem zakażenia płodu (szczególnie w przypadku wirusa cytomegalii) a zatem i większym ryzykiem występowania następstw tego zakażenia niż ma to miejsce przy reaktywacji. Wewnątrzmaciczne zakażenia VZV jest wynikiem tylko zakażenia pierwotnego u matki. Nie ma przekonujących dowodów na występowanie ryzyka takiego zakażenia podczas reaktywacji czyli półpaśca u matki.
- statusu immunologicznego i wieku matki
- czasu przerwania ciągłości błon, co jest związane z ryzykiem zakażenia wstępującego z szyjki macicy.

Ryzyko wewnątrzmacicznego zakażenia różni się znacząco pomiędzy herpeswirusami, ale efekt patologiczny zakażenia płodu wykazuje dużo podobieństw. Zakres tych zmian waha się od zakażenia bezobjawowego do śmiertelnych uszkodzeń. Herpeswirusy uszkadzają płód raczej w wyniku bezpośrednich cytopatycznych i zapalnych uszkodzeń w obrębie zakażonych organów niż w wyniku teratogennego działania jak leki czy toksyny. Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko zakażenia płodu przez herpeswirusy nie jest równoznaczne z ryzykiem uszkodzenia płodu. Transmisja wirusa do płodu we wczesnym etapie ciąży zwiększa ryzyko objawowego zakażenia. Noworodki, które przeszły wewnątrzmaciczne zakażenie CMV, VZV czy HSV wykazują zakażenie wielu narządów co wskazuje na występowanie wiremii u płodu. Replikacja wirusów w tkankach płodu może być potęgowana przez podziały komórkowe w okresie jego rozwoju. Patologia zakażenia wrodzonego powodowanego przez herpeswirusy może dotyczyć wielu narządów i układów, tzn. ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, oczu, skóry, śledziony, płuc i mogą mieć różne nasilenie od zakażenia bezobjawowego do zakażenia rozsianego, jak chociażby w przypadku zakażenia wrodzonego HSV [16].

Bezobjawowe zakażenie wrodzone, np. CMV nie wyklucza występowania następstw tego zakażenia. Co więcej, w przypadku wrodzonego zakażenia CMV, ważniejsze od objawów widocznych w czasie porodu u noworodka są jego następstwa, które mogą utrzymywać się przez całe lata, a nawet całe życie. Do następstw takich zalicza się m.in. psychomotoryczne opóźnienie rozwoju lub zaburzenia neuromięśniowe, utratę słuchu, a nawet śmierć.

Zrozumienie patogenezy zakażenia płodu przez herpeswirusy ma bezpośredni związek z diagnostyką kliniczną i możliwością interwencji terapeutycznej. Problemy diagnostyczne są związane z oceną ewentualnych kombinacji dla płodu. Negatywny wynik serologiczny nie wyklucza zakażenia płodu, jak również pozytywny rezultat w przypadku metod wirusologicznych nie oznacza wystąpienia następstw zakażenia u dziecka. Problemy diagnostyczne, terapeutyczne, jak i inne zwracają naszą uwagę w kierunku immunoprofilaktyki szczepionkowej, która w przypadku VZV jest już obecna, ale w przypadku CMV, a zwłaszcza HSV jest ciągle na etapie badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Rowley J, Berkley S. Sexually transmitted diseases. W: Murray CJL, Lopez AD, red. Health dimensions of sex and reproduction: the global burden of sexually transmitted diseases, HIV, maternal conditions, perinatal disorders, and congenital anomalies. Cambridge MA: Harvard School of Public Health, 1998: 19–110.
2. Montecalvo M, Shay D, Gedric C, i in. Cervical cytomegalovirus infection in a woman with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 330–1.
3. Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, i in. Seminal shedding of human immunodeficiency virus type 1 and human cytomegalovirus: evidence for different immunologic controls. *J Infect Dis* 1995; 171: 1018–22.
4. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, i in. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *New Engl J Med* 1998; 338: 948–54.
5. Regamey N, Cathomas G, Schwager M, i in. High human herpesvirus 8 seroconversion in the homosexual population in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1784–6.
6. Marchant J, Roe A. Genital herpes: recognizing and addressing patients... needs. *Herpes J* 1997; 4: 36–41.
7. Tayal SC, Pattman RS. High prevalence of herpes simplex virus type 1 in female anogenital herpes simplex in Newcastle upon Tyne 1983–92. *Int J STD AIDS* 1994; 5: 359–61.
8. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first – episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 121: 847–54.
9. International Herpes Management Forum/Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. The medical importance of genital herpes simplex virus infection. 1997: 20–4.
10. Fleming DT, McQuilan GM, Johnson RE, i in. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 – to 1994. *New Engl J Med* 1997; 337: 1105–11.
11. Obasi A, Mosha F, Quigley M, i in. Antibody to herpes simplex virus type 2 as a marker of sexual risk behavior in rural Tanzania. *J Infect Dis* 1999; 179: 16–24.
12. Schmogoyi M., Wald A, Corey L. Herpes simplex virus – 2 infection. An emerging disease? *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 47–61.
13. Fleisher G, Bologonese R. Persistent Epstein-Barr virus infection and pregnancy. *J Infect Dis* 1983; 147: 982–6.
14. Adams O, Krempe C. Five cases of intrauterine human herpesvirus 6 infection. *Herpes J* 1999; 6: 38–40.
15. Hutto C, Arvin A, Jacobs R, i in. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987; 110: 97–101.
16. International Herpes Management Forum/Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop 23–24 June 1999 and 7th Annual Meeting 3–5 December 1999. Herpesvirus infection in pregnancy.

WANDA SZATA

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ HIV PRZENOSZONYCH DROGĄ KONTAKTÓW SEKSUALNYCH

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny
Kierownik: Prof. dr hab. Wiesław Magdzik

Szerzenie się HIV drogą kontaktów seksualnych jest mocno wrośnięte w historię zakażeń HIV i AIDS. Zapoczątkowały ją opisane w 1981 r., nietypowe wówczas, zachorowania homoseksualnych mężczyzn z Los Angeles i Nowego Jorku, przebiegające z poważnymi zakażeniami oportunistycznymi i nowotworami, wskazującymi na upośledzenie odporności komórkowej o niewyjaśnionej etiologii (1, 2). Później chorobę tę nazwano AIDS (3) i stwierdzono, że jej czynnikiem etiologicznym jest HIV.

Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami (MSM) stanowią poważny problem w wielu regionach świata (4). W regionie europejskim WHO na koniec 1999 r. zachorowania na AIDS MSM stanowiły blisko 34% ogółu zachorowań, z czego 98% przypadało na kraje Europy zachodniej (5). Wśród nowo zdiagnozowanych zakażonych HIV z lat 1997–1999 w tym regionie, MSM stanowili 14% i 20% ogółu zakażonych mężczyzn. W Polsce zachorowania na AIDS MSM to 26% zachorowań rozpoznanych w latach 1986–1999 (6), a zakażenia – 7% ogółu zakażeń z lat 1985–2000. Niemniej jednak do ponad 85% nowych zakażeń HIV w świecie dochodzi drogą ryzykownych kontaktów heteroseksualnych (7). Zakażenia tą drogą przeważają w regionach świata o największych oszacowanych liczbach osób żyjących z HIV i AIDS: subsaharyjskiej Afryce oraz południowej i południowo-wschodniej Azji (odpowiednio: 25,3 mln i 5,8 mln osób) (8). W regionie europejskim WHO na koniec 1999 r. zachorowania na AIDS zakażonych tą drogą stanowiły 17%, lecz między rokiem 1990 a 1999 odnotowano wzrost tego odsetka z 10% do 28%. Wśród nowo wykrytych zakażeń HIV z lat 1997–1999 zakażeni drogą ryzykownych kontaktów heteroseksualnych stanowili 21%, a 34% wśród zakażonych z krajów Europy zachodniej, 15% – z krajów Europy środkowej i 13% – z Europy wschodniej. W Polsce zachorowania na AIDS osób zakażonych drogą ryzykownych kontaktów heteroseksualnych obejmują 14% zachorowań rozpoznanych w latach 1986–1999, z największą liczbą rozpoznań w 1998 r. (29 przypadków, 24% ogółu zachorowań rozpoznanych w tym roku) (6). Zakażeni HIV tą drogą stanowili co najmniej 4% ogółu zakażeń z lat 1985–2000, z największą liczbą 28 osób w 2000 r. (4% nowo wykrytych zakażeń), a ponadto z 27 osobami z zakażeniem zarejestrowanym w latach 1993 i 1995 (odpowiednio: 7% i 5% nowo wykrytych zakażeń).

Większość zakażeń w świecie wywołanych jest przez HIV-1. Nie ma mocnych dowodów, że jego przenoszenie zależy od podtypu genetycznego, chociaż w pewnych

badaniach stwierdzono, że podtyp E może być łatwiej przenoszony drogą ryzykownych kontaktów heteroseksualnych niż podtyp B (9). We wczesnym stadium zakażenie HIV-2 przenosi się od 5 do 8 razy mniej skutecznie niż HIV-1.

Przeniesienie HIV trzema głównymi drogami jest związane z odpowiednio wysokimi poziomami wirusa i/lub zakażonych komórek w płynach ciała. Wiriony HIV i zakażone komórki znajdują się w płynie przed ejakulacyjnym i w nasieniu oraz – w znacznie mniejszej ilości – w wydzielinie błony śluzowej pochwy i odbytnicy. To tłumaczy większe prawdopodobieństwo przeniesienia HIV od partnera czynnego na biernego niż przeciwnie. Nabłonek szyjki macicy, macicy i jelita może być zakażony przez HIV bezpośrednio – bez obecności otarć i owrzodzeń, natomiast do zakażenia czynnego partnera dochodzi poprzez makrofagi lub limfocyty napletka lub cewki moczowej. Kontakt oralno-płciowy może prowadzić do zakażenia, lecz zarówno badania epidemiologiczne jak i biologiczne sugerują, że nie jest to efektywny sposób przeniesienia.

Czynnikami wspomagającymi zakaźność jest ciąża, zapalenie szyjki macicy oraz doustne środki antykoncepcyjne (9). Nieobrzezanie mężczyzny może wzmacniać zarówno zakaźność jak i wrażliwość na zakażenie.

Zakażenie HSV, HPV oraz HHV8 wydaje się wspomagać przeniesienie HIV.

Ryzyko przeniesienia HIV wzrasta przy innych towarzyszących zakażeniach układu płciowego, zarówno z owrzodzeniem jak i bez, na skutek wzrostu wydzielania HIV w płynach układu płciowego. Nabycie HIV jest ułatwione przy bakteryjnym zapaleniu pochwy.

Wśród czynników behawioralnych i społecznych, potęgujących przeniesienie HIV drogą kontaktów seksualnych UNAIDS wymienia: niestosowanie lub niewystarczające stosowanie prezerwatyw, wysoki odsetek populacji dorosłych posiadających wielu partnerów, kontakty seksualne z wieloma partnerami w zbliżonym lub tym samym okresie (tzw. nakładanie się partnerów seksualnych), kontakty seksualne osób przemieszczających się na duże odległości, a także starszych mężczyzn z młodymi kobietami lub dziewczynami oraz zależność ekonomiczną kobiet, jeśli pozbawia je kontroli nad bezpieczeństwem kontaktów seksualnych (4).

Najważniejszym czynnikiem biologicznym, determinującym przeniesienie HIV drogą kontaktów seksualnych jest ładunek wirusowy stwierdzany u serologicznie dodatniego partnera, przed serokonwersją u partnera serologicznie ujemnego. Badania ryzyka przeniesienia HIV drogą kontaktów heteroseksualnych partnerów z serologicznie niejednorodnych par wykazały np., że częstość przeniesienia wzrastała od 2,2% u osób z poziomami wirusowego RNA < 3 500 kopii/ml do 23% przy poziomach > 50 000 kopii/ml, a ładunki wirusowe w surowicy były zmiennie wyższe u mężczyzn niż u kobiet (7). Może to wpływać na częstsze przeniesienie HIV od mężczyzn na kobiety niż przeciwnie.

Stwierdzono ponadto, że spadkowi ładunku wirusowego w surowicy w następstwie stosowania leków przeciwretrowirusowych nie musi towarzyszyć spadek poziomów wirusa w wydzielinach układu płciowego. W organizmie człowieka układ płciowy jest w znacznym zakresie odrębnym rezerwuarem HIV.

Zdaniem UNAIDS kraje będą w stanie ograniczać nowe zakażenia HIV, jeśli będą realizowały skuteczne programy zachęcające do abstynencji seksualnej, wierności i bezpieczniejszego seksu (4).

Badania amerykańskie wskazują, że chociaż obserwuje się praktykowanie zachowań seksualnych uważanych za bezpieczniejsze (10), to może ono mieć ograniczony cha-

rakter (11) i nie dotyczyć wszystkich grup ludności (12, 13). Okazuje się także, że bez względu na prowadzenie edukacji i poradnictwa przez ponad dziesięciolecie, stosowanie prezerwatyw jest ciągle małe w całej subsaharyjskiej Afryce (7). Przy dostępności bezpłatnych prezerwatyw, w czteroletnim okresie badań serologicznie niejednorodnych par z wiejskiego rejonu Ugandy wzrosło ono z 5% do 16%, co oczywiście nie było wystarczające do zapobieżenia zakażeniom, które później wystąpiły.

Amerykańskie zalecenia dotyczące medycznego prowadzenia osób zakażonych HIV zawierają m. in. rozdział poświęcony poekspozycyjnej profilaktyce po ryzykownym kontakcie seksualnym lub używaniu wspólnych igieł (14). Określają m. in. kryteria jej stosowania, zalecane leki i ich dawki oraz podają prawdopodobieństwo serokonwersji w przypadku źródła zakażonego HIV: bierny kontakt analny – 0,1%–0,3%, czynny kontakt analny – 0,03%, bierny kontakt pochwy – 0,08%–0,2% oraz czynny kontakt – 0,03%–0,09%.

W profilaktyce zakażeń HIV rozważa się także miejscowe stosowanie preparatów inaktywujących drobnoustroje w pochwie i odbytnicy (9). Jednym z nich jest nonoksy-nol – 9 – detergent oddziałujący na błony komórkowe, który w wysokich dawkach powoduje owrzodzenia układu płciowego. Niektóre badania sugerują, że częste stosowanie takich produktów może znacząco zwiększać przenoszenie HIV, prawdopodobnie przez podrażnienie nabłonka pochwy, szyjki macicy i jelita.

PIŚMIENNICTWO

1. Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men – New York City and California. *MMWR* 1981; 30: 305–8.
2. Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles. *MMWR* 1981; 30: 250–2.
3. Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – United States. *MMWR* 1982; 31: 507–9, 513–4.
4. WHO/UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2000. Geneva: WHO; 2000: 5.
5. UNAIDS/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Saint-Maurice: European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS; 1999 (62).
6. Szata W.: AIDS i zakażenie HIV w 1999 roku. *Przeegl Epidemiol* 2001; 55 (przyjęte do druku).
7. Quinn TC.: Viral Load, Circumcision, and Heterosexual Transmission. *The Hopkins HIV Report* 2000; May.
8. Global AIDS surveillance. Part I. *Weekly epidemiological record* 2000; 75: 379–83.
9. Dias-Ferrao V, Esparza J, Wedel A, Mertens TE. Overview of basic mechanisms of HIV infection and recent developments. W: *Basic science in HIV/AIDS: an update*. Geneva: UNAIDS/WHO; 1999: 10–48.
10. Adoption of Protective Behaviors Among Persons With Recent HIV Infection and Diagnosis – Alabama, New Jersey, and Tennessee, 1997–1998. *MMWR* 2000; 49: 512–5.
11. Trends in HIV – Related Sexual Risk Behaviors Among High School Students – Selected U.S. Cities, 1991–1997. *MMWR* 1999; 48: 440–3.
12. Increases in Unsafe Sex and Rectal Gonorrhoea Among Men Who Have Sex With Men – San Francisco, California, 1994–1997. *MMWR* 1999; 48: 45–8.
13. Resurgent Bacterial Sexually Transmitted Disease Among Men Who Have Sex With Men – King County, Washington, 1997–1999. *MMWR* 1999; 48: 773–7.
14. Post exposure prophylaxis for sexual contact or needle sharing. W: Bartelett JG, *Medical Management of HIV Infection*. 1998 Edition. Baltimore: Johns Hopkins University; 1998: 76.

Abstracts of the 1992 International AIDS Conference, Amsterdam, 1992. The following abstracts were selected for publication in this supplement to the *Journal of Infectious Diseases*. The abstracts are arranged in alphabetical order of the authors' names. The abstracts are published in the original language in which they were presented. The abstracts are published in the original language in which they were presented. The abstracts are published in the original language in which they were presented.

MEMORIAL

1. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 1-2.
2. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 3-4.
3. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 5-6.
4. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 7-8.
5. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 9-10.
6. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 11-12.
7. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 13-14.
8. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 15-16.
9. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 17-18.
10. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 19-20.
11. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 21-22.
12. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 23-24.
13. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 25-26.
14. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 27-28.
15. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 29-30.
16. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 31-32.
17. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 33-34.
18. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 35-36.
19. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 37-38.
20. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 39-40.
21. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 41-42.
22. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 43-44.
23. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 45-46.
24. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 47-48.
25. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 49-50.
26. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 51-52.
27. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 53-54.
28. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 55-56.
29. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 57-58.
30. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 59-60.
31. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 61-62.
32. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 63-64.
33. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 65-66.
34. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 67-68.
35. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 69-70.
36. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 71-72.
37. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 73-74.
38. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 75-76.
39. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 77-78.
40. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 79-80.
41. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 81-82.
42. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 83-84.
43. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 85-86.
44. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 87-88.
45. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 89-90.
46. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 91-92.
47. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 93-94.
48. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 95-96.
49. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 97-98.
50. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165: 99-100.

HANNA ŚWIDERSKA

UDZIAŁ WIRUSÓW ZAPALENIA WĄTROBY W ZAKAŻENIACH SEKSUALNYCH

Zakład Immunopatologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. med. A. Nowosiłowski

Omówiono podstawowe cechy budowy i chorobotwórczość wirusów o stwierdzonym lub domniemanym powinowactwie do tkanki wątrobowej oraz sposoby ich przenoszenia, ze szczególnym uwzględnieniem informacji dotyczących zakażeń przenoszonych przez kontakty seksualne.

Grupa wirusów które zakażają przede wszystkim wątrobę człowieka i powodują różne postaci zapalenia tego narządu (wzw) lub są podejrzewane o tego rodzaju chorobotwórczość, jest zróżnicowana taksonomicznie (Tabela I).

W przypadku pięciu wirusów: HBV, HDV, HCV, HAV i HEV związek przyczynowy między zakażeniem i ostrym bądź przewlekłym zapaleniem wątroby (wzw) został bardzo dobrze udokumentowany. HGV, TTV i SENV są wirusami odkrytymi w ciągu ostatnich pięciu lat, ich hepatotropizm nie został udowodniony, a patogenne działanie na organizm człowieka budzi liczne wątpliwości ze względu na sprzeczne wyniki badań.

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV)

HBV należy do rodziny Hepadnaviridae. Sferyczne wiriony (cząstki Dane'a) o średnicy 40 – 42 nm mają lipoproteinowy płaszcz. Genom wirusa stanowi częściowo podwójna nić DNA (nić dodatnia jest krótsza), zbudowana z 3,2 tys. par nukleotydów. Zawiera cztery zachodzące ramki odczytu kodujące białka strukturalne płaszczka (pre-S1, pre-S2 i S) z epitopami HBsAg, białko nukleokapsydu (C) z determinantami HBcAg i HBeAg, białkoX (HBxAg) oraz białko enzymatyczne – polimerazę DNA o aktywności odwrotnej transkryptazy i RNA-zy. Wirus zakaża przede wszystkim hepatocyty. Pośrednią formą replikacji jest pregenomowe RNA służące jako matryca do syntezy ujemnej nici DNA przy pomocy odwrotnej transkryptazy. Zakażenie HBV może przebiegać bezobjawowo lub objawowo. Powoduje ostre oraz przewlekłe zapalenia wątroby o różnym przebiegu, może również przechodzić w bezobjawowe nosicielstwo. Przewlekłe wzw B rozwija się u około 10–20% osób dorosłych i u blisko 90% dzieci zakażonych we wczesnym okresie życia, najczęściej okołoporodowo. Następstwami przewlekłego wzw B mogą być marskość i rak pierwotny wątroby. Zakażenie HBV może być również przyczyną patologii pozawątrobowej: błoniastego zapalenia kłębków nerek i guzkowatego zapalenia tętnic. Rutynowa diagnostyka serologiczna infekcji polega na wykazaniu obecności w surowicy antygenów HBs i HBe oraz przeciwciał anti-HBc. Poszukiwanie DNA HBV metodą PCR stosuje się głównie do wykazania

Tabela I. Wirusy o udowodnionym lub domniemanym powinowactwie do komórek wątroby człowieka

Wirus	Rodzina	Genom
HBV – wirus zapalenia wątroby typu B	Hepadnaviridae	Częściowo podwójna nić DNA, 3,2 kb
HDV – wirus zapalenia wątroby typu D	Satelita, wirus delta	kolisty, pojedyncza nić RNA (-), 1,7 kb
HCV – wirus zapalenia wątroby typu C	Flaviviridae	pojedyncza nić RNA (+), 9,6 kb
HAV – wirus zapalenia wątroby typu A	Picornaviridae	pojedyncza nić RNA (+), 7,4 kb
HEV – wirus zapalenia wątroby typu E	Rodzina wirusów podobnych do HEV	pojedyncza nić RNA (+), 7,5 kb
HGV – wirus zapalenia wątroby typu G?	Flaviviridae	pojedyncza nić RNA (+), 9,3 kb
TTV – wirus potransfuzyjnego zapalenia wątroby typu „nie A-E”?	Circinoviridae	kolisty, pojedyncza nić DNA (-), 3,85 kb
SENV – wirus zapalenia wątroby typu „nie A-E”?	dalekie pokrewieństwo z TTV	kolisty, pojedyncza nić DNA

obecności wirusa w przypadkach seronegatywnych oraz do monitorowania leczenia. Pojawienie się przeciwciał anti-HBs uważane jest powszechnie za oznakę eliminacji zakażenia a utrzymywanie się wyłącznie anti-HBc, za ślad dawno przebytej infekcji. Obecność DNA HBV u nielicznych osób z przeciwciałami anti-HBs albo z anti-HBc sugeruje możliwość występowania latentnego zakażenia HBV. HBV przenoszony jest przez krew i jej produkty oraz przez kontakty seksualne (1). Wirus występuje w bardzo dużym stężeniu we krwi, w mniejszym stężeniu w spermie, wydzielinie pochwy i ślinie. Niewielkie ilości HBV DNA wykrywano również we łzach, mleku, moczu i pocie, brak jest jednak dostatecznych dowodów, iż wirus jest przez nie przenoszony. Częstość zakażeń HBV drogą płciową jest znacznie wyższa niż innymi wirusami hepatotropowymi. Infekcje dotyczą kontaktów homo- i heteroseksualnych, nie tylko wśród osób z grup ryzyka (homoseksualiści, osoby mające wielu partnerów) ale również osób żyjących w związkach monogamicznych; kobiety są bardziej narażone na zakażenie niż mężczyźni (1, 2, 3). W Stanach Zjednoczonych, gdzie kontakty płciowe są najczęstszym źródłem infekcji HBV (około 60% wszystkich przypadków), zakażenie oficjalnie uznano za weneryczne.

Wirus zapalenia wątroby typu D (HDV)

HDV (wirus delta) jest satelitą HBV. Wiriony mają średnicę około 36 nm, otoczka zbudowana jest z HBsAg, antygeny powierzchniowego HBV. Niewielki kolisty genom stanowi pojedyncza nić RNA o ujemnej polarności, zbudowana z 1,7 tys. nukleotydów, zawierająca pojedynczą ramkę odczytu. Jedynym znanym białkiem kodowanym przez genom wirusa jest antygen HD (HDAg), występujący jako małe (S-HDAg) i duże (L-HDAg) białka. Istnieją co najmniej trzy genotypy HDV, większość izolatów z USA

i Europy Zachodniej należy do genotypu 1. HDV namnaża się w hepatocytach. Do infekcji HDV dochodzi równocześnie z HBV albo oddzielnie, kiedy wirus wnika do organizmu już zakażonego HBV (nadkażenie). Równoczesne zakażenie obydwoma wirusami nie zawsze prowadzi do schorzenia przewlekłego (~5%); wynikiem nadkażenia jest z reguły przewlekłe wzw D. Zakażenie HDV może mieć charakter bezobjawowy, ale u wielu osób choroba ma ciężki przebieg; u około 20% rozwija się nadostre zapalenie wątroby. Następstwem przewlekłego zakażenia mogą być marskość (>70%) i rak pierwotny wątroby. Diagnostyka serologiczna zakażenia HDV polega na wykrywaniu przeciwciał klasy IgM i IgG. HDV występuje endemicznie w południowej Europie, części Afryki i Południowej Ameryki, na Środkowym Wschodzie. Poza terenami endemicznymi zakażenia HDV rejestruje się rzadko. Wirus rozprzestrzenia się, podobnie jak HBV, parenteralnie oraz przez kontakty seksualne (4, 5, 6).

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)

HCV zaliczany jest do rodziny Flaviviridae. Wirus ma zawierającą lipidy otoczkę, średnicę wirionu ocenia się na 55 – 65 nm. Genom stanowi pojedynczą nić RNA o dodatniej polarności, zbudowana z około 9,6 tys. nukleotydów. Jedna duża ramka odczytu obejmująca prawie całość genomu koduje duże białko, cięte w czasie translacji i po jej zakończeniu na białka nukleokapsydu (C), otoczki (E1, E2, p7) oraz białka niestrukturalne (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b). Podczas replikacji syntetyzowana jest nić RNA o ujemnej polarności, stanowiąca matrycę dla genomowego RNA. Zidentyfikowano 6 – 9 genotypów HCV, w Polsce przeważa genotyp 1b. Epitopy antygenowe odpowiedzialne za neutralizację wirusa zawarte są prawdopodobnie w glikoproteinach otoczki E1 (gp35) i E2 (gp70). Zakażenie HCV przebiega najczęściej subklinicznie, tylko w około 25% przypadków stwierdza się objawy ostrego wzw C, zwykle miernie nasilone. Okres inkubacji waha się od 2 do 26 tygodni. U ponad 80% osób zakażenie HCV prowadzi do przewlekłego wzw C, często z towarzyszącą krio globulinemią, które w większości przypadków nasila się z upływem czasu. U około 25% chorych rozwija się marskość wątroby; następstwem zakażenia może być także rak pierwotny wątroby.

Rutynowa diagnostyka zakażenia HCV polega na wykazaniu obecności swoistych przeciwciał w surowicy i potwierdzeniu ich specyficzności. Poszukiwanie RNA HCV metodą RT PCR stosuje się do diagnozy podejrzanych o zakażenie przypadków bez przeciwciał albo z przeciwciałami i prawidłowym poziomem transaminaz, oraz do monitorowania leczenia (test ilościowy). W ubiegłym roku pojawił się test EIA do identyfikacji antygeny nukleokapsydu HCV, którym można wykryć zakażenie 1 dzień później niż metodą PCR, okres między wykryciem antygeny a przeciwciał wynosi średnio około 38 dni. HCV rozprzestrzenia się przede wszystkim drogą parenteralną; zakażenia przez kontakt płciowy nie są tak częste jak w przypadku HBV. Istnieją obserwacje wskazujące, że około 16% osób, które miały kontakty płciowe z chorymi na wzw C lub heteroseksualne kontakty z wieloma partnerami (7) oraz blisko 9% osób żyjących w związku małżeńskim z nosicielami przeciwciał anti-HCV (8) zakażyło się w ten sposób. Ryzyko infekcji u kobiet, których partnerzy są zakażeni HCV, jest trzykrotnie większe niż u mężczyzn (9); jest ono również zwiększone u osób zakażonych HIV. Badania wykonane w USA wykazały, że częstość zakażeń u homoseksualistów

(1,6%) jest tylko nieznacznie wyższa niż w ogólnej populacji, niezależnie od liczby partnerów (10). Ocenia się, iż infekcja HCV drogą płciową prawdopodobnie nie przekracza 20% wszystkich przypadków zakażenia.

Wirus zapalenia wątroby typu A (HAV)

HAV zaliczany jest do rodziny Picornaviridae. Ma średnicę około 27 – 28 nm, nie posiada otoczek. Genom wirusa stanowi pojedyncza nić RNA o dodatniej polarności, zawierająca około 7,47 tys. nukleotydów; koduje 4 białka kapsydu: VP1 – VP4. Epitopy antygenowe HAV, do których wiążą się neutralizujące przeciwciała, znajdują się głównie na VP1 i VP3.

Zidentyfikowano ponad 20 szczepów HAV, które składają się na 4 genotypy. Na podstawie reakcji różnych szczepów z mono-i poliklonalnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko głównym epitopom antygenowym wirusa uważa się, że istnieje tylko jeden serotyp. HAV replikuje się przede wszystkim w wątrobie, chociaż prawdopodobnie najpierw zakaża komórki dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Infekcja HAV może przebiegać bezobjawowo lub powodować ostre samo ograniczające się zapalenie wątroby o bardzo różnym przebiegu klinicznym. Większość dzieci przechodzi zakażenie bezobjawowo, ilość zachorowań objawowych i ciężkość przebiegu rosną z wiekiem. Okres inkubacji choroby wynosi około 15–50 dni (średnio 28 dni). Wirus wykrywany jest w krwi na 25 dni przed wystąpieniem żółtaczki, a w kale na 14 –21 dni i jest z nim wydalany przez kolejne 7 –14 dni. Swoiste przeciwciała klasy IgM stwierdza się w okresie wystąpienia objawów klinicznych; przeciwciała klasy IgG, wykrywane na początku choroby, utrzymują się przez wiele lat. Nie stwierdzono występowania przewlekłego zwz A, chociaż zakażenie HAV może się niekiedy przedłużać nawet do 6 miesięcy lub dawać nawroty. HAV przenoszony jest przede wszystkim drogą pokarmową. Zakażenia występują sporadycznie, wśród osób z najbliższego otoczenia, lub w postaci epidemii. Śródłem wirusa są głównie żywność i woda zanieczyszczone kałem. Zdarzają się również zakażenia parenteralne po przetoczeniu krwi lub jej produktów (np. czynnika VIII) pochodzących od dawców z wiremią lub wskutek używania wspólnych strzykawek przez narkomanów. Zakażenia przez kontakt płciowy nie są tak częste jak w przypadku HBV; dotyczą przede wszystkim osób o ryzykownych zachowaniach seksualnych: mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami i osób heteroseksualnych często zmieniających partnerów (11,12,13).

Wirus zapalenia wątroby typu E (HEV)

HEV zaliczany jest do utworzonej ostatnio nowej rodziny wirusów podobnych do HEV (HEV-like). Nie posiadające płaszcza cząstki wirusa mają średnicę 32 – 34 nm; wykrywane w kale cząstki o średnicy 27 – 32 nm są prawdopodobnie zdegradowanymi formami HEV. Genom wirusa stanowi pojedyncza nić RNA o dodatniej polarności, zbudowana z około 7,5 tysiąca nukleotydów. Zawiera trzy częściowo zachodzące ramki odczytu, kodujące trzy oddzielne polipeptydy. Dwa immunodominacyjne epitopy zlokalizowano na końcach karboksylowych ORF2 i ORF3. Znane są przynajmniej trzy genotypy HEV – azjatycki, meksykański i występujący w USA; ostatnio zidentyfikowano w Austrii wariant różniący się genotypowo od pozostałych, jego rezerwuuar jest na razie nieznan. HEV replikuje się głównie w wątrobie; pierwotnym miejscem replikacji

jest prawdopodobnie przewód pokarmowy. Okres inkubacji wynosi 15 – 60 dni, średnio 40 dni. Wirus wykrywany jest w kale i żółci w końcowej fazie inkubacji i pierwszym tygodniu choroby. U około 20% osób z ostrym, sporadycznym wzw E obserwowano wiremę trwającą nawet ponad 100 dni a wydalanie wirusa z kałem przez 45 dni. Objawy i przebieg wzv E są podobne do wzv A. Zakażenie HEV jest bardzo niebezpieczne dla kobiet w ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze, u 10 – 40 % rozwija się nadostre zapalenie wątroby z bardzo wysoką śmiertelnością.

Rutynowa diagnostyka zakażenia HEV polega na wykazaniu obecności w surowicy swoistych przeciwciał klasy IgM i IgG. Zakażenia HEV występują sporadycznie jak również w postaci dużych epidemii, szczególnie na terenach endemicznych w rozwijających się krajach. HEV rozprzestrzenia się głównie drogą pokarmową, przede wszystkim poprzez zanieczyszczoną wodę. Rezerwuarem są człowiek i prawdopodobnie różne gatunki ssaków. Zakażenia parenteralne i przez kontakt płciowy zdarzają się rzadko, dotyczą podobnych grup ryzyka jak w przypadku HAV (14, 15).

Wirus zapalenia wątroby typu G (HGV)

HGV (identyczny z GBV-C) należy do rodziny Flaviviridae. Genom wirusa (mający 25 – 40 % homologii z genomem HCV) stanowi pojedyncza nić RNA o dodatniej polarności, zbudowana z około 9,3 tys. nukleotydów. Koduje jedno duże białko, na którym znajdują się regiony zawierające sekwencje białek nukleokapsydu (C) otoczek, (E1, E2) oraz białek niestrukturalnych (NS2, NS3, NS4, NS5). Dane dotyczące miejsca replikacji wirusa są sprzeczne. Istnieją obserwacje wskazujące że HGV namnaża się w wątrobie, inne sugerują, że może w ogóle nie zakażać tego narządu. RNA HGV wykrywano u 4–10 % chorych na ostre wzv „nie A nie E” jak również, nawet z większą częstością, u osób z wzv C (20%) A (25%) oraz B (35%). Chociaż infekcja może wywołać ostre wzv, zwykle o łagodnym przebiegu, u osób z długoletnią wiremą nie obserwowano klinicznych ani biochemicznych objawów przewlekłego zapalenia wątroby. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu infekcji HGV na przebieg wzv B, wzv C, ani na częstość występowania raka wątroby.

Do diagnostyki zakażenia stosuje się metodę RT PCR albo test immunoenzymatyczny pozwalający na identyfikację przeciwciał przeciwko białku E2, uważanych za potencjalny wskaźnik eliminowania wirusa. HGV przenoszony jest przez transfuzję krwi i jej produktów, stosowanie wspólnych strzykawek przez narkomanów, prawdopodobnie także okołoporodowo z matki na dziecko. Znane są również przypadki zakażeń przez heteroseksualne kontakty płciowe (16, 17) ale nie wiadomo jak duży jest ich udział w rozprzestrzenianiu wirusa.

Wirus potransfuzyjnego zapalenia wątroby typu „nie A nie E” (TTV)

Nazwa wirusa pochodzi od nazwiska chorego z potransfuzyjnym zapaleniem wątroby typu „nie A nie E”, u którego został wykryty. W celu klasyfikacji TTV zaproponowano stworzenie nowej rodziny *Circinoviridae*. Wirus nie ma otoczki, jego średnicę ocenia się na 30 – 50 nm. Kolisty genom TTV stanowi pojedyncza nić DNA o ujemnej polarności zbudowana z 3,85 tys. nukleotydów. Zawiera dwie ramki odczytu kodujące białka nukleokapsydu (ORF1) i białka niestrukturalne (ORF2). Do tej pory zidentyfikowano 16 genotypów wirusa. TTV replikuje się prawdopodobnie w wątrobie; jego

materiał genetyczny wykryto metodą hybrydyzacji *in situ* w hepatocytach u około 77% chorych z wirusią i zapaleniem wątroby. Informacje dotyczące patogennego działania wirusa na ten narząd nie są jednoznaczne; obecność TTV stwierdzano u 40% chorych na ostre i blisko 60% chorych na przewlekłe zapalenie wątroby o nieznannej etiologii ale wykrywano go również, choć z nieco mniejszą częstością, u osób z wzv B i wzv C.

Rozprzestrzenienie TTV na świecie jest duże, waha się od kilku procent do ponad 80%, w zależności od położenia geograficznego, wieku, grupy ryzyka (chorzy na hemofilię, poddawani hemodializie, narkomani). TTV przenoszony jest przede wszystkim parenteralnie, istnieją obserwacje wskazujące, że do zakażenia może dojść również drogą pokarmową oraz (rzadko) przez kontakty płciowe (18,19).

Wirus potransfuzyjnego zapalenia wątroby typu „nie A nie E”: SENV

W połowie 1999 roku włoscy uczeni ogłosili odkrycie nowego wirusa związanego z potransfuzyjnym zapaleniem wątroby typu „nie A nie E”. Wirus został nazwany inicjałami pacjenta, u którego go znaleziono: SENV. SENV jest bardzo odlegle spokrewniony z TTV, jego kolisty genom stanowi pojedyncza nić DNA (20). Wstępne badania wykazały obecność materiału genetycznego tego wirusa u 21,5% osób z grup ryzyka (narkomani i osoby zakażone HIV), 83% osób z potransfuzyjnym zapaleniem wątroby typu „nie A nie E”, 68% chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu „nie A nie E”, 46% osób zakażonych HCV i 34% zakażonych HBV. Przypuszcza się, że za potransfuzyjne zapalenie wątroby typu „nie A nie E” odpowiedzialne są przynajmniej dwa (SENV D i SENV H) spośród ośmiu (A-H) poznanych do tej pory izolatów SENV. Zakażenie przenoszone jest parenteralnie, na razie brak jest informacji o innych drogach zakażenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as sexually transmitted disease. *Med Clin No Amer* 1990; 74: 1529-1541.
2. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS i inni. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternate vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263: 1218-1222.
3. Center for Diseases Control. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 1991; 40 (RR-13): 1-19.
4. Lettan LA, McCarthy JG, Smith HH i inni. Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B virus in parenteral drug abusers and their contacts. *N Engl J Med* 1987; 317: 1256-1262.
5. Dusheiko GM, Brink BA, Couradie JD. Regional differences of hepatitis B, delta and human immunodeficiency virus infection in Southern Africa. A large population survey. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 138-145.
6. Polish LB, Gallagher M, Fields HA i inni. Delta hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 211-229.
7. Alter MJ. Epidemiology of community acquired hepatitis C. W: *Viral Hepatitis And Liver Diseases*. Red. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H. Wyd. Williams and Wilkins, Baltimore 1991; 410-413.
8. Chayama K, Kobayashi M, Tsubota A i inni. Molecular analysis of intraspousal transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1995; 22: 431-439.

9. Thomas DL, Zenilman IM, Alter JH i inni. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore: an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995; 171: 768-775.
10. Nelson JG, Donahue A, Munoz LL i inni. Risk factors for hepatitis C virus (HCV) infections in cohorts of homosexual men and intravenous drug users (IVDUs) Proceedings of the Third International Symposium on HCV, Strasburg, September 1991; 100.
11. Katz MH, Hsu L, Wong E i inni. Seroprevalence of and risk factors for hepatitis A infection among young homosexual and bisexual man. *J Infect Dis* 1997; 175: 1225-1229.
12. Vilano S.A., Nelson KE, Vlahov D i inni. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: more evidence for vaccination. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 726-728.
13. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ i inni. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States - implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998; 178: 1579-1584.
14. Montella F, Rezza G, Di-Sora F i inni. Association between hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men. *Lancet* 1994; 344: 1433.
15. Moaven L, Van Asten N, Crofts N, Locarnini AS. Seroepidemiology of hepatitis E in selected Australian population. *J Med Virol* 1995; 45: 326-330.
16. Tanaka E, Nakatsui Y, Kobayashi M i inni. Two patients with acute hepatitis B with suspected sexual transmission of hepatitis G virus. *J Gastroenterol* 1998; 33: 419-423.
17. Tanaka T; Takeuchi T, Inoue K i inni. Acute hepatitis caused by sexual or household transmission of GBV-C. *J Hepatol* 1997; 27: 1110-1112.
18. Huang YH, Wu IC, Lin CC i inni. Prevalence and route of transmission of TTV infection in prostitutes. *J Med Virol* 2000; 60: 393-395.
19. Puig-Basagoiti F, Cabana M, Guliera M i inni. Prevalence and route of transmission of infection with novel DNA virus (TTV), hepatitis C virus and hepatitis G virus in patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 89-94.
20. Tanaka Y, Primi D, Wang RYH i inni. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN Virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001; 183: 359-367.

JANUSZ CIANCIARA

NOWE MOŻLIWOŚCI SZCZEPIEŃ W PROFILAKTYCE WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Instytutu Chorób Zakaźnych AM w Warszawie

Rekombinowane szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw-B) są bezpieczne, skuteczne w 95 – 98% przypadków i powszechnie dostępne. Nadal jednak prowadzone są prace nad zwiększeniem ich skuteczności, zmniejszeniem liczby szczepień w schemacie i określeniem optymalnej dawki HBsAg w szczepionce.

W przypadkach, w których nie ma bezpośredniego ryzyka na zakażenie HBV, powszechnie stosuje się następujący schemat szczepień: pierwsza dawka, druga dawka po miesiącu i trzecia dawka – po 6 miesiącach. Dopuszczalne jest podanie drugiej dawki nie później niż po 2 miesiącach i trzeciej po 7-8 miesiącach. Taki schemat jest proponowany zarówno przez producenta szczepionki H-B-Vax II (Merck Sharp & Dohme), jak i szczepionki Engerix-B (GlaxoSmithKline). Dotyczy on zarówno dorosłych, jak i dzieci.

W celu szybszego uodpornienia przeciwko wzw-B zaproponowano szczepienia w schemacie: 0 – 1 – 2 [miesiące] (H – B – Vax II, Engerix – B). Pojawienie się ochronnego miana przeciwciał anti-HBs obserwowano dwa tygodnie po drugiej dawce u około 65% – pozwala to na wykonanie zabiegu inwazyjnego po 6 tygodniach od pierwszego szczepienia. Natomiast miesiąc po trzeciej dawce ochronne miano przeciwciał stwierdzono u około 90% osób. Przy takim schemacie konieczne jest podanie dawki przypominającej po 12 miesiącach.

W przypadkach, w których wymagane jest szybkie uzyskanie odporności zaproponowano również szczepienia w schemacie: 0; 7, 21 dni (Engerix-B). Dwa tygodnie po takim cyklu szczepień, czyli po 5 tygodniach od pierwszej dawki, u około 75% osób uzyskano ochronny poziom przeciwciał (> 10 j.m./l.). Pozwala to na szybkie uodpornienie, na przykład przed planowym zabiegiem operacyjnym.

Prowadzone są również badania dotyczące zmniejszenia liczby szczepień przy zachowaniu wysokiej efektywności. W październiku 1999 roku Food and Drug Administration zaakceptowała złożony z dwóch dawek schemat szczepień przeciwko wzw – B dla młodzieży w wieku 11 – 15 lat. Stosowano szczepionkę H-B-VAX II z dawką HBsAg 10 µg. Druga dawka była podawana po 4–6 miesiącach. Po miesiącu od zastosowania drugiej dawki ochronny poziom przeciwciał anti-HBs stwierdzono u 99% osób. Dwuletnie prospektywne badania wykazały utrzymywanie się ochronnego miana przeciwciał, które było podobne do obserwowanego po trzech dawkach szczepionki H-B-Vax II

(dawka HBsAg 5 mg.). Na obecnym etapie badań nie można się wypowiedzieć co do konieczności i momentu zastosowania dawki przypominającej.

U osób z zaburzeniami odporności sugeruje się szczepienia podstawowe składające się z 4 dawek w schemacie : 0 – 1 – 2 – 6 miesięcy, podwójną dawką szczepionki. Do takich osób należą między innymi chorzy przewlekle dializowani lub leczeni immunosupresją. Niestety, w praktyce klinicznej i ambulatoryjnej obserwuje się znaczną liczbę osób z zaburzeniami odporności, których nie poinformowano o konieczności szczepień przeciwko wzv-B.

Grupą chorych, która wymaga jak najszybszego uodpornienia są osoby z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). U chorych z zakażeniem mieszanym HCV i HBV choroba przebiega ciężiej, obserwuje się szybszą progresję do marskości wątroby, a próby leczenia przeciwwirusowego są zwykle nieudane. Własne badania i dane z piśmiennictwa wskazują, że przy uodpornianiu tych chorych nie jest konieczne stosowanie podwójnych dawek szczepionki. Bezwzględne wskazania do szczepień dotyczą również wszystkich osób z przewlekłą chorobą wątroby o etiologii innej niż HBV (np. autoimmunologicznej).

Należy pamiętać o tym, że odpowiedź na szczepionkę zależy od wielu czynników biologicznych. Słabszą skuteczność szczepionki zaobserwowano u osób starszych (> 50 lat życia), z otyłością, palących papierosy i nadużywających alkoholu.

W tych przypadkach można spodziewać się słabszej odpowiedzi na szczepienie – celowe jest oznaczenie poziomu anty-HBs miesiąc po ostatniej dawce.

We wszystkich przypadkach w których spodziewamy się słabej odpowiedzi na szczepienie wskazane jest przed immunizacją oznaczenie w surowicy przeciwciał anty-HBc. Ich obecność jest dowodem na przebyte lub aktualne zakażenie HBV – szczepienia u tych osób są niecelowe. Należy dążyć do uodpornienia przeciwko wzv-B wszystkich osób z zaburzeniami odporności. Zakażenie HBV w tych przypadkach często prowadzi do rozwoju przewlekłej choroby wątroby z niewielką szansą na wyleczenie z powodu złożonych zaburzeń immunologicznych.

Okolo 5% osób po otrzymaniu wszystkich dawek szczepienia podstawowego nie odpowiada syntezą anty-HBs lub odpowiada słabo (poziom < 10 j.m./l). Mechanizmy odpowiedzialne za występowanie tego zjawiska nie są dostatecznie dobrze poznane. Dane z piśmiennictwa sugerują, że za upośledzoną odpowiedź na szczepienie jest odpowiedzialna przede wszystkim dysfunkcja komórek prezentujących antygen i zaburzenia czynności limfocytów T CD4. Na nasilenie zaburzeń w rozpoznawaniu HBsAg i jego prezentacji ma wpływ osobnicza konfiguracja immunogenetyczna, określona między innymi rozszerzonym haplotypem układu HLA klasy I, II, i III. Analizując związki pomiędzy antygenami układu HLA a odpowiedzią na szczepienie wykazano, że u większości chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy nie odpowiedzieli na immunizację występowały antygeny HLA A1, B8, DR3. U chorych tych wykazano również zaburzenia w mechanizmach immunoregulacyjnych kontrolujących przewagę układu komórek Th2. Stwierdzono upośledzenie wytwarzania cytokin IL-1, IL-2, IL-6, i IFN gamma oraz aktywację komórek T indukujących immunosupresję. Stan areaktywności na szczepienie obserwowano również u chorych z glutenozależną chorobą trzewną = u większości dzieci z obecnością HLA B8, DR3 i DR7 nie stwierdzono pojawienia się anty-HBs miesiąc po szczepieniu. Tak więc ocena rozszerzonego hap-

lotypu HLA klasy I, II i III może być pomocna w określaniu spodziewanej reakcji na szczepienie przeciwko wzv -B, chociaż szersze stosowanie tych badań nie wydaje się możliwe.

U osób nie odpowiadających na szczepienie przeciwko wzv-B podejmowano próby stosowania preparatów o właściwościach immunoregulacyjnych. Po nieskutecznym schemacie szczepień 0 - 1 - 2 - 6 podawano między innymi: interleukinę 2, interferon alfa, interferon gamma, tymozynę lub tymostymulinę. Następnie podejmowano kolejne próby szczepień. Uzyskane wyniki były kontrowersyjne - opisane próby immunoregulacji nie doczekały się do chwili obecnej szerszego zastosowania. Uzasadnione jest natomiast szczepienie przeciwko wzv-B osób zakażonych HCV w czasie terapii interferonem alfa.

Do niedawna sądzono, że u osób, które nie odpowiadają na szczepienie lub ich odpowiedź jest słaba, nie dochodzi do wytworzenia się odporności na zakażenie HBV. Jednakże badania swoistej odpowiedzi komórkowej wykazały obecność pamięci immunologicznej u około połowy wszystkich szczepionych osób bez obecności przeciwciał anti-HBs lub z tymi przeciwciałami na poziomie $< 10 \text{ jm./l.}$ Obecność pamięci immunologicznej może w momencie zakażenia prowadzić do sprawnej reakcji typu humoralnego i zabezpieczenia przed zachorowaniem. Prospektywna obserwacja osób zdrowych ze słabą odpowiedzią na szczepienie potwierdziła te spostrzeżenia.

Uzyskane wyniki pomogły w podjęciu decyzji o zawieszeniu powszechnego wykonywania szczepień przypominających do momentu uzyskania dodatkowych informacji z prowadzonych aktualnie badań. W Polsce dawki przypominające są jednak nadal zalecane u wszystkich pracowników służby zdrowia po 5 latach po zakończeniu podstawowego cyklu szczepień. U wszystkich osób z zaburzeniami odporności wskazane jest oznaczenie poziomu przeciwciał anti-HBs po miesiącu od ostatniej dawki szczepionki.

Wobec wzrastającej liczby nowych szczepionek i często wskazań do szczepień interesujące i praktyczne są działania zmierzające do przygotowania szczepionek skojarzonych. Przykładami już wyprodukowanych szczepionek są: Tritanrix HB (Diphtheria, Tetanus, Pertussis & Hepatitis B Vaccine) i Twinrix (Hepatitis A & B Vaccine), obie, produkcji GlaxoSmithKline. Skuteczność szczepionek skojarzonych jest bardzo dobra - obserwowano wyższe odsetki uodpornionych niż po szczepionce monowalentnej przeciwko wzv-B. Takie postępowanie ogranicza również liczbę szczepień, co jest szczególnie istotne u dzieci.

Przy prowadzeniu szczepień istotny jest również czynnik ekonomiczny. U osób nie szczepionych przeciwko wzv-B po zakażeniu dochodzi do poważnych następstw, a koszty związane z diagnostyką i leczeniem przewlekłych chorób wątroby, marskości i raka pierwotnego wątroby są bardzo wysokie.

W opracowaniu są nowe generacje szczepionek przeciwko wzv-B. Należą do nich między innymi szczepionki: zawierające poza HBsAg białka otoczki pre-S z syntetycznymi peptydami HBsAg, zawierające HBcAg (antygen rdzeniowy HBV) oraz zmodyfikowane genetycznie komórki roślinne (rekombinowana sałata produkująca HBsAg). Z punktu widzenia merytorycznego mają one być bardziej immunogenne i praktycznie łatwiejsze do stosowania (np. szczepionka doustna).

Piśmiennictwo u autora

MAREK TOMASZ SZKODA, *MAŁGORZATA REKOSZ

ETIOPATOGENEZA RAKA SZYJKI MACICY

Zakład Wirusologii PZH, Kierownik prof. dr hab. med. Mirosław Kańtoch

* Samodzielna Pracownia Profilaktyki Nowotworów Narządu Rodnego,
Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie,
Kierownik lek. Małgorzata Rekosz

Rak szyjki macicy (*r.sz.m.*) należy do grupy nowotworów dominujących w populacji kobiet na świecie, w tym w Polsce. Badania epidemiologiczne wskazywały na związek występowania tej choroby z czynnikami zakaźnymi i społeczno-ekonomicznymi. Wyniki badań wirusologicznych opartych o metody molekularne oraz obserwacje epidemiologiczne spowodowały, że wirusy brodawczaka człowieka (*Human papillomavirus-HPV*) uznaje się za główny czynnik etiologiczny raka szyjki macicy.

Zapadalność na raka szyjki macicy zmniejszyła się po wprowadzeniu profilaktycznych badań cytologicznych według metody Papanicolaou. Pomimo dużej swoistości otrzymanych wyników (90–95%) czułość metody jest zależna od doświadczenia i umiejętności cytologa. Istnieją również rozbieżności co do wskazanej częstości i powszechności jego wykonania. W przypadku potwierdzenia występowania zmian cytologicznych i zakażenia HPV wskazania co do metod postępowania diagnostycznego i leczniczego są różne, oparte na możliwościach i doświadczeniach danego ośrodka. Badania wirusologiczne wprowadzone do postępowania profilaktycznego mogą pozwolić na zakwalifikowanie pacjentek do grup ryzyka, ułatwić identyfikację osób zagrożonych rozwojem choroby nowotworowej i być wykładnikiem do zastosowania określonych metod diagnostycznych i leczniczych.

Wirusy brodawczaka człowieka należą do rodziny Papillomaviridae rodzaju Papillomavirus. Taksonomia wirusów 2000 roku nie zawiera już rodziny Papovaviridae. HPV zakażają komórki nabłonkowe skóry i błon śluzowych, ich cykl rozwojowy związany jest z różnicowaniem się zakażonych komórek. Charakterystykę rodzaju Papillomavirus przedstawiono w tabeli I.

Genom HPV zbudowany jest z kolistego, dwuniciowego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Otwarte ramki odczytu (ORF) kodujące informacje niezbędne do replikacji wirusa zlokalizowane są na jednym łańcuchu kwasu nukleinowego i u wszystkich typów HPV zajmują podobne względem siebie pozycje. ORF HPV podzielono na wczesne E i późne L, zależnie od czasu w jakim się ujawniają w cyklu replikacji wirusa. Fragmenty wczesne kodują białka odpowiedzialne za transkrypcję kwasu nukleinowego, replikację DNA oraz transformację nowotworową zakażonych komórek. ORF L1 i L2 kodują białka strukturalne wirionu. W genomie HPV wyróżniono także region zawierający sekwencje sygnałowe (LCR lub URL), kontrolujące replikację wirusa i ekspresję genów. Podział HPV na typy i podtypy ustala się na podstawie

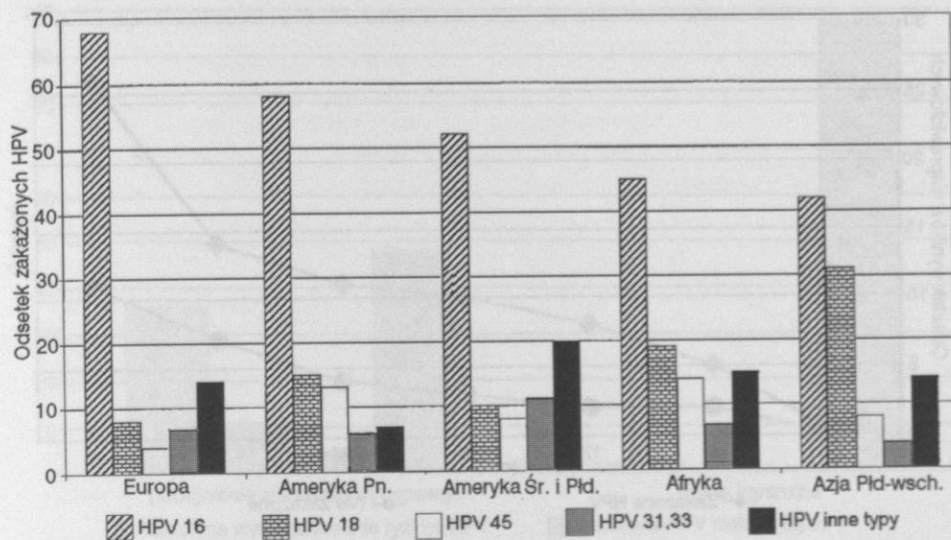
Tabela I. Porównanie wirusów z rodzajów Papillomavirus i Polyomavirus

Rodzina	PAPILLOMAVIRIDAE	POLYOMAVIRIDAE
Rodzaje:	PAPILLOMAVIRUS	POLYOMAVIRUS
<i>podobieństwa:</i>		
małe wymiary	52–55 nm	42–45 nm
osłonka wirionu	brak	
budowa kapsydu	ikosaedralna	
liczba kapsomerów	72	
białka strukturalne	min. 2 białka	3 białka
mat. genetyczny	kolisty, zamknięty dwuniciowy DNA	
miejsce replikacji	jądro komórkowe	
wywoływanie zmian guzowatych	w środowisku naturalnym	doświadczalnie
<i>różnice:</i>		
informacja genetyczna	na jednym łańcuchu DNA	na obu łańcuchach DNA
masa DNA (Daltonów)	ok. 5×10^6	ok. $3,4 \times 10^6$
komórki docelowe	warstwy rozrodczej skóry i błon śluzowych	organów wewnętrznych (nerki, mózg)
wiremia	nie potwierdzono	tak

porównania, uszeregowania nukleotydów w ORF L1. Zgodność przekraczająca 90% w którymkolwiek z porównywanych ORF pozwala na zakwalifikowanie badanego wirusa do danego podtypu, natomiast różnice do 2% pozwalają na określenie wariantów danego typu. Znamy ponad 100 typów HPV oznaczonych numerami w zależności od kolejności identyfikacji. Na podstawie badań nad wpływem białek kodowanych przez wirusa stwierdzono, że zakażenie HPV może powodować zaburzenia ekspresji genów komórek gospodarza regulujących cykl komórkowy. Wykazano także, że interakcje produktów fragmentów E6 i E7 genomu wirusa z genami człowieka p53 i Rb mogą w konsekwencji doprowadzić do neoplazji.

Na podstawie doniesień z literatury można powiedzieć, że ilość wirusowego DNA pochodzącego ze zmian maleje wraz ze wzrostem dysplazji i neoplazji. W zmianach nowotworowych metodą sond genetycznych stwierdza się już tylko włączenie genomu wirusa do materiału genetycznego komórki. Najczęściej izolowanymi ze zmian nowotworowych typami HPV są typy 16 i 18: ponad 85% przypadków. Występowanie zakażeń typami HPV w różnych regionach świata przedstawia rycina 1.

Naturalny przebieg zakażenia wirusem Papilloma nie jest dokładnie poznany. Większość danych pochodzi z badań nad zakażeniami wywołanymi przez wirusy papilloma zakażające zwierzęta oraz z danych uzyskanych dzięki doświadczeniom opartym o metody molekularne. HPV zakażają komórki warstw rozrodczych skóry i błon śluzowych.

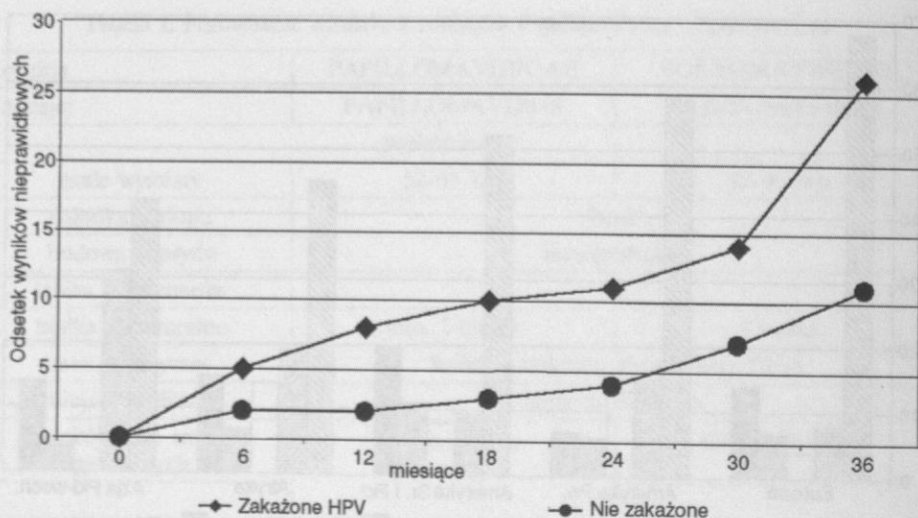


Ryc. 1. Zakażenia typami HPV w różnych regionach świata

Przebieg replikacji HPV związany jest z różnicowaniem się komórek naskórka lub nabłonka. Czynniki zapoczątkowujące zakażenie mogą być urazy skóry lub mikrourazy naskórka ułatwiające przenikanie wirusa do komórek rozrodczych warstwy podstawnej. HPV powielają swój materiał genetyczny w jądrze komórkowym. Zakażenie może powodować różnicowanie się komórek w kierunku form dysplastycznych. Antygeny kodowane przez wczesne (E) ORF ulegają ekspresji w warstwach podstawnych. W warstwach położonych bliżej powierzchni można odnaleźć antygeny kodowane przez regiony (L) ORF. W powierzchniowych warstwach naskórka można potwierdzić obecność kompletnych wirionów. Zmiany te mogą stanowić punkt wyjścia dla rozwoju nowotworów. Wpływ zakażenia HPV na rozwój zmian w komórkach nabłonka szyjki macicy przedstawia rycina 2.

W odniesieniu do zakażeń wirusami papilloma i możliwością rozwoju procesu nowotworowego istnieją określone grupy podwyższonego ryzyka. Ze znanych obecnie ponad 100 typów HPV wyodrębniono grupy typów brodawczaka, zakażenie którymi znacznie zwiększa ryzyko r.s.z.m. Stwierdzenie zakażenia określonymi typami wirusa daje możliwość do zakwalifikowania pacjenta do grupy wysokiego, średniego lub niskiego ryzyka zagrożenia rozwojem choroby nowotworowej. Wynika to ze statystycznej oceny badań epidemiologicznych występowania nowotworów i związanych z nimi zakażeń określonymi typami HPV. Nie wszystkie wirusy należące do tego rodzaju są potencjalnie onkogenne. Podział na wirusy onkogenne i nieonkogenne nie jest ścisły. Rozpatruje się także podobieństwo genomów poszczególnych typów HPV w aspekcie grup ryzyka i zagrożenia rozwojem choroby nowotworowej. Typy HPV z grup ryzyka przedstawia tabela II.

Dane epidemiologiczne wskazują na istnienie innych, dodatkowych czynników predysponujących do rozwoju procesu nowotworowego szyjki macicy. Do nich, wśród czynników zakaźnych, zalicza się wirus Herpes simplex typ 2 (HSV-2) oraz Chłamydia



Ryc. 2. Wpływ zakażenia HPV na występowanie zmian dyplastycznych – badanie prospektywne

Tabela II. Grupy ryzyka zagrożenia rozwinięcia się choroby nowotworowej w zależności od zakażenia określonym typem HPV

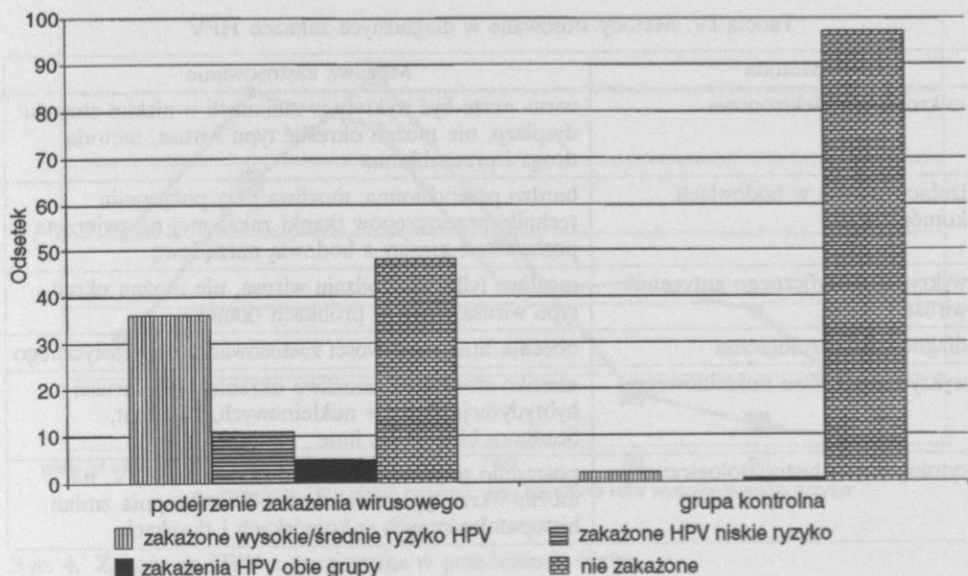
wysokiego ryzyka	HPV typy: 16, 18
średniego ryzyka	HPV typy: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
niskiego ryzyka	HPV typy: 6, 11, 42, 43, 44

trachomatis, a także używki (tytoń) oraz zawartość w diecie antyoksydantów, szczególnie retinoidów odpowiedzialnych m.in. za stan nabłonków. Okres dzielący pierwotne zakażenie od stwierdzenia inwazyjnej postaci raka może wahać się od kilku do kilkadziesiąt lat. Odsetek potwierdzonych zakażeń HPV w badanych grupach może wynosić od 2–3% do 40–70% procent badanych.

Występowanie zakażeń HPV przedstawia rycina 3. Czynniki ryzyka predysponujące do zakażeń HPV przedstawia tabela III.

Tabela III. Czynniki ryzyka predysponujące do zakażenia HPV

zakażenie HPV u partnera
wczesne rozpoczęcie życia płciowego
duża liczba partnerów
leczenie immunosupresyjne
palenie papierosów
zachowania homoseksualne
doustne środki antykoncepcyjne?



Ryc. 3. Zakażenia HPV z grup ryzyka – hybrydyzacja kwasów nukleinowych

Diagnostyka zakażeń HPV

Olbrzymie trudności sprawia brak możliwości namnażania HPV w hodowlach komórkowych *in vitro*. Namnożenie kompletnych wirionów możliwe jest przy użyciu łączonych technik przeszczepiania wycinków zakażonej tkanki nabłonka ludzkiego zwierzętom pozbawionym grasicy z hodowlą organową tkanki nabłonkowej. Przy zastosowaniu tylko hodowli organowej możliwe jest otrzymanie cząstek pozbawionych DNA zbudowanych jedynie z białek wirionu HPV. Na drodze syntezy chemicznej otrzymano polipeptydy odpowiadające budową proteinom kodowanym przez genom wirusa, wprowadzono też fragmenty wirusowego DNA do genomu bakterii oraz do genomu bakulowirusa. Umożliwiło to prowadzenie szerszych badań nad zakażeniami wywołanymi przez HPV.

Wykrywanie kwasów nukleinowych stanowi obecnie podstawową metodę w diagnostyce zakażeń wywołanych przez wirusy papilloma. Wybór metody i testu zależy od celu badań: inne w retrospektywnych badaniach wycinków tkanek, inne zastosowane jako testy przesiewowe w diagnostyce i profilaktyce nowotworów. Metody stosowane w diagnostyce zakażeń HPV przedstawiono w tabeli IV.

Duże znaczenie w profilaktyce nowotworów ma ustalenie sposobów postępowania diagnostycznego i standaryzacja testów. Najważniejsze w obecnej chwili jest połączenie badania fizykalnego, cyto – i histopatologicznego z testami opartymi na wykryciu kwasów nukleinowych. Mikroskopowa ocena wymazów cytologicznych a w wybranych przypadkach badanie kolposkopowe i histopatologiczna ocena wycinków pobranych ze zmian, stanowią podstawowy element badań przesiewowych w wykrywaniu raka szyjki macicy. Metody te nie dają możliwości wykrycia i typowania HPV. Występowanie zakażeń HPV w grupach wiekowych populacji polskiej przedstawia rycina 4. Śmiertel-

Tabela IV. Metody stosowane w diagnostyce zakażeń HPV

Metoda	Możliwe zastosowanie
mikroskopia elektronowa	wirus może być wykryty w zmianach o niskim stopniu dysplazji, nie można określić typu wirusa, metoda droga i pracochłonna
izolacja wirusa w hodowlach komórkowych	bardzo pracochłonna, możliwa przy połączeniu techniki przeszczepów tkanki zakażonej na zwierzęta pozbawione grasicy z hodowlą narządową
wykrycie specyficznego antygeny wirusa	możliwe tylko dla rodzaju wirusa, nie można okreć typu wirusa, tylko w próbkach tkanek
diagnostyka serologiczna	obecnie brak możliwości zastosowania diagnostycznego
wykrywanie kwasu nukleinowego	szeroko stosowana, możliwe określenie typu wirusa: hybrydyzacja kwasów nukleinowych, Dot blot, Southern blot, PCR, inne
cytologiczne i histopatologiczne	pośrednio można potwierdzić zakażenie HPV, nie można okreć typu wirusa: określenie stopnia zmian histopatologicznych w komórkach i tkankach

ność z powodu raka szyjki macicy w grupach wiekowych populacji polskiej przedstawia rycina 5.

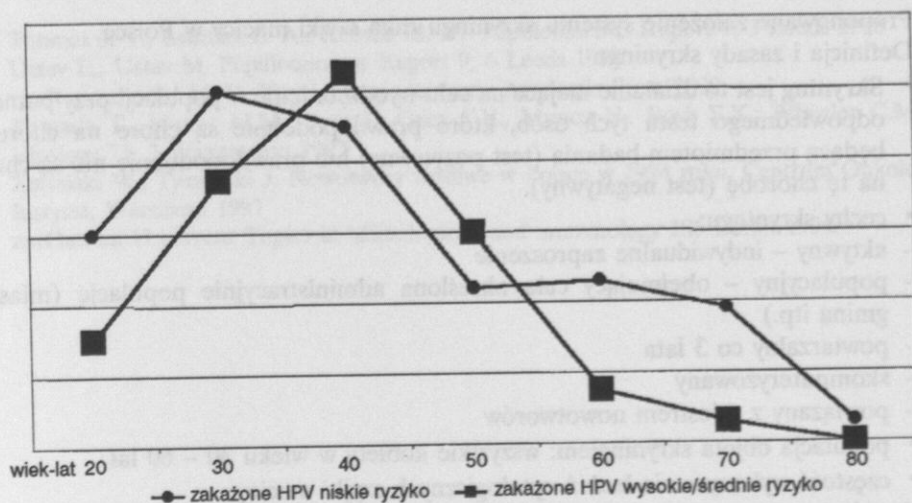
Możliwości leczenia i perspektywy profilaktyki zakażeń HPV

Do chwili obecnej brak zadowalających wyników, które umożliwiłyby stosowanie inhibitorów replikacji wirusa. Zastosowanie interferonów budzi obawy ze względu na brak standaryzowanych schematów leczenia oraz potencjalne efekty uboczne. W leczeniu stosowano miejscowo różne substancje powodujące przyspieszenie złuszczenia się naskórka: maści z kwasem salicylowym, lapis, podofilina i podofilotoksyna. Krioterapia, elektrokoagulacja oraz chirurgiczne usunięcie zmian (konizacje) jak też bardzo skuteczna laseroterapia są metodami ukierunkowanymi na zniszczenie zakażonych komórek.

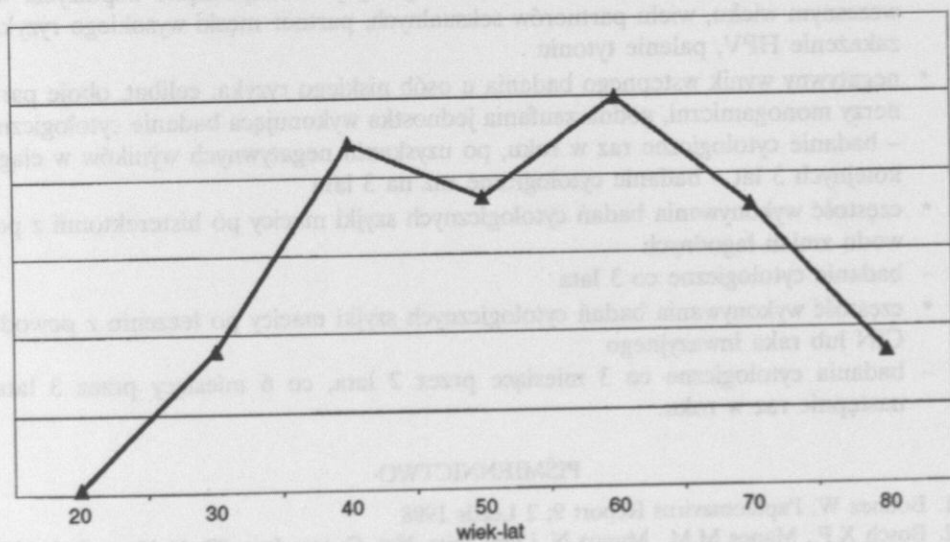
Bardzo ważne wydaje się być poprawienie ogólnego stanu pacjenta poprzez leczenie innych towarzyszących chorób, właściwa podaż witamin i mikroelementów oraz zmniejszenie lub wyeliminowanie wpływu leków obniżających potencjał immunologiczny człowieka. Duże znaczenie przypisuje się egzogennym antyoksydantom między innymi retinoidom – witaminie A, która odpowiada za stan nabłonków i jego funkcje.

Prace nad swoistą immunoprofilaktyką spowodowały nasilenie prób nad uzyskaniem szczepionek. Miałyby one chronić przed rozwinięciem się zakażenia wirusem brodawczaka – szczepionki profilaktyczne. Możliwe też wydaje się ich działanie jako immunomodulatorów aktywujących układ odpornościowy i przyspieszających gojenie się zmian lub zniszczenie nowotworu – szczepionki lecznicze.

- Badanie cytologiczne jest podstawową metodą masowych, populacyjnych badań w profilaktyce raka szyjki macicy.
- Badanie w kierunku zakażeń HPV jest badaniem dodatkowym, umożliwiającym zakwalifikowanie kobiet do grupy poddanej intensywnemu nadzorowi lekarskiemu, w postępowaniu profilaktycznym w kierunku r.sz.m.



Ryc. 4. Zakażenia HPV z grup ryzyka w przedziałach wieku



Ryc. 5. Umieralność z powodu raka szyjki macicy w grupach wiekowych (GUS Polska)

- Metodą rekomendowaną w rutynowej diagnostyce zakażeń HPV jest hybrydyzacja kwasów nukleinowych.
- Łańcuchowa reakcja polimerazy nie jest zalecana w rutynowej diagnostyce, zakażeń HPV z uwagi na trudności jej standaryzacji.
- Wskazane wydaje się wprowadzenie badań nasienia wykorzystywanego do sztucznego zapłodnienia w kierunku obecności DNA HPV.

Proponowane założenie systemu skryningu raka szyjki macicy w Polsce.

Definicja i zasady skryningu

- **Skryning** jest to działanie mające na celu wyodrębnienie w populacji przy pomocy odpowiedniego testu tych osób, które prawdopodobnie są chore na chorobę będącą przedmiotem badania (test pozytywny) lub prawdopodobnie nie są chore na tę chorobę (test negatywny).
- cechy skryningu:
 - aktywny – indywidualne zaproszenie
 - populacyjny – obejmujący całą określoną administracyjnie populację (miasto, gmina itp.)
 - powtarzalny co 3 lata
 - skomputeryzowany
 - powiązany z rejestrem nowotworów
- populacja objęta skryningiem: wszystkie kobiety w wieku 30 – 60 lat
- częstość wykonywania badań cytologicznych szyjki macicy
skryning wstępny od rozpoczęcia współżycia płciowego
 - badanie cytologiczne raz w roku
- negatywny wynik badania u osób wysokiego ryzyka: rozpoczęcie współżycia we wczesnym wieku, wielu partnerów seksualnych, partner męski wysokiego ryzyka, zakażenie HPV, palenie tytoniu
- negatywny wynik wstępnego badania u osób niskiego ryzyka: celibat, oboje partnerzy monogamiczni, godna zaufania jednostka wykonująca badanie cytologiczne
 - badanie cytologiczne raz w roku, po uzyskaniu negatywnych wyników w ciągu kolejnych 3 lat – badanie cytologiczne raz na 3 lata
- częstość wykonywania badań cytologicznych szyjki macicy po histerektomii z powodu zmian łagodnych
 - badanie cytologiczne co 3 lata
- częstość wykonywania badań cytologicznych szyjki macicy po leczeniu z powodu CIN lub raka inwazyjnego
 - badania cytologiczne co 3 miesiące przez 2 lata, co 6 miesięcy przez 3 lata, następnie raz w roku.

PIŚMIENNICTWO

1. Bonnez W. Papillomavirus Report 9; 2 Leeds 1998
2. Bosch X.F., Manos M.M., Munoz N. i inni Jour. Nat. Cancer Inst. 87; 11 Nowy Jork 1995
3. Burk R. D. Hosp Pract 15; 34: Nowy Jork 1999
4. DiPaolo J. A., Jones C. Papillomavirus Report 10; 1 Leeds 1999
5. Flores E. R., Allen-Hoffmann B.L., Lee D. i inni J Virol. 74 Waszyngton 2000
6. Graham D. A., Herrington S. C. Papillomavirus Report 9; 1 Leeds 1998
7. Ho G. Y., Kadish A. S., Burk R. D. Int. Jour. Cancer. 23; 78 Nowy Jork 1998
8. Kuhne Ch., Banks L. Papillomavirus Report 10; 6 Leeds 1999
9. Silins I., Dillner J. Papillomavirus Report Leeds 2000-08-03
10. Stacey S.N., Jordan D., Williamson A. J. i inni : J Virol 74 Waszyngton 2000
11. Szkoda M. T. Litwińska B., Kańtoch M. Med. Dośw. Mikrobiol. 50 Warszawa 1999
12. Szkoda M. T. Litwińska B., Kańtoch M. Med. Dośw. Mikrobiol. 51 Warszawa 1999
13. Szkoda M.T., Litwińska B., Kańtoch M. Post. Mikrobiol. 34 Warszawa 1995

14. Thomas J. T., Laimins L. A., Ruesch M. N. Papillomavirus Report 9; 3 Leeds 1998
15. Ustav E., Ustav M. Papillomavirus Report 9; 6 Leeds 1998
16. vanRegenmortel M. H. V. red. Virus taxonomy Academic Press 2000
17. Yamada T., Manos M.M., Peto J., Geer C.E., Munoz N., Bosh F.X., Wheeler C.M. J. Virology 71: 3 Waszyngton 1997
18. Zatoński W., Tyczyński J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1994 roku. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 1997
19. zurHausen H current Topics in Microbiology and immunology 186 Berlin 1994