

dr n. med. Monika Paul-Samojedny

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

Czynniki wywołujące opryszczkę – narażenie na wykwyty latem

Czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie opryszczki jest wirus opryszczki zwykłej (*Herpes simplex*) typu 1 (HSV-1) lub typu 2 (HSV-2), który po wnikięciu do organizmu przez błonę śluzową lub uszkodzoną skórę i wstępnej replikacji powoduje zakażenie pierwotne u osób seronegatywnych, a następnie przemieszcza się aksonami neuronów czuciowych do ich ciał w zwojach nerwowych.

Przyczyny i rodzaje opryszczki

HSV-1 najczęściej atakuje zwój trójdzielny, HSV-2 zwoje nerwów rdzeniowych S2-S5, gdzie pozostaje w postaci utajonej. Zakażenia HSV są powszechne na całym świecie. Do zakażenia HSV-1 dochodzi zwykle w dzieciństwie, a HSV-2 podczas kontaktów seksualnych. Należy pamiętać, że zakażenie HSV-1 nie chroni przed zakażeniem HSV-2. Szacuje się, że około 50-80% ludzi dorosłych jest zakażonych HSV-1^[1,2].

Jedynym rezerwuarem wirusa jest człowiek, zaś źródłem zakażenia chory lub zakażony bezobjawowo (uważa się, że 99% osób przechodzi opryszczkę bezobjawowo). Możliwe jest także przeniesienie zakażenia z matki na płód lub noworodka. W określonych warunkach dochodzi do ujawnienia się tzw. opryszczki nawrotowej, co ma miejsce w przypadku działania takich czynników zewnętrznych, jak stres, wyziębienie, miesiączka (szczególnie na 7-10 dni przed pojawieniem się krwawienia – naturalne zmiany hormonalne w cyklu miesięcz-

kowym powodują obniżenie odporności), osłabienie układu odpornościowego organizmu, niedożywienie, choroba bakteryjna, uraz w obrębie ust, ekstrakcja zęba, choroba bakteryjna, ekspozycja na silne światło słoneczne (promieniowanie UV – nadmierna ekspozycja na słońce osłabia układ immunologiczny), duże wahania temperatury i wilgotności powietrza, wiatr i mróz, rzadziej samoistnie. Zależnie od postaci zakażenia okres wylegania wynosi 1-26 dni, a zwykle wynosi 6-8 dni^[1,3].

Jak wspomniano, jedną z przyczyn pojawienia się opryszczki jest nadmierna ekspozycja na słońce i przegrzanie organizmu, dlatego opryszczka pojawia się bardzo często latem, ponieważ wtedy chętniej wystawimy ciało na działanie promieni słonecznych. Zbyt silne promieniowanie UV wywiera szkodliwy wpływ na skórę, zwłaszcza w obrębie tak delikatnych partii ciała jak usta. Pod wpływem wysokiej temperatury dochodzi do utraty przez nie elastyczności, przez co stają się także suche i szorstkie. Dochodzi do uszkodzenia warstwy ochron-

nej naskórka, co sprawia, że jest ona też bardziej podatna na infekcję, jak również uaktywnianie się wirusa HSV-1, który jest odpowiedzialny za powstanie opryszczki. Wiadomo, że promieniowanie UV może powodować zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego organizmu, na skutek czego wirus opryszczki może się nieograniczenie rozmnażać. Stopień osłabienia funkcjonowania układu odpornościowego organizmu przez promieniowanie UVB jest zależny od indywidualnych i genetycznych uwarunkowań.

Narażenie na działanie promieniowania UV wiąże się m.in. z lokalnym uwalnianiem prostaglandyn, które mogą wpływać na zwiększenie cyklicznego AMP wewnątrz komórek, co z kolei indukuje ekspresję genu wirusa^[4]. Dodatkowo promieniowanie UV powoduje zmniejszenie liczby komórek Langerhansa i zdolności pozostałych komórek naskórka do prezentowania HSV układowi immunologicznemu^[5].

Niestety wirus opryszczki posiada zdolność przetrwania w organizmie człowieka w formie utajonej, stąd po zakażeniu pierwotnym istnieje niestety ryzyko nawrotów choroby. Wyróżnia się trzy rodzaje infekcji wirusem opryszczki: pierwotną, niepierwotną i nawracającą. Infekcja pierwotna występuje u osób, które nie miały wcześniej kontaktu z żadnym typem wirusa opryszczki i tego rodzaju infekcja może przebiegać bezobjawowo. W wielu przypadkach, pomimo tego że objawy zwiastunowe nie są silnie zaznaczone, często zakażenie pierwotne charakteryzuje się dużą dynamiką pojawiania się wykwitów opryszczkowych i tendencją do ich zlewania się ze sobą. Z kolei do infekcji niepierwotnej dochodzi u osób, które przeszły infekcję jednym typem wirusa, a miały styczność po raz pierwszy z drugim typem wirusa. Wówczas objawy kliniczne są podobne jak podczas infekcji pierwotnej, ale ich przebieg jest

łagodniejszy. Ostatni typ infekcji – infekcja nawracająca (80% wszystkich zakażeń HSV) – rozwija się w przypadku aktywacji wirusa znajdującego się w organizmie w formie latentnej (utajonej). Temu typowi infekcji towarzyszą silniej zaznaczone objawy zwiastunowe, a same zmiany na skórze lub śluzówkach są bardziej ograniczone i może im towarzyszyć powiększenie okolicznych węzłów chłonnych.

Opryszczka jest ogólnym określeniem dla dużego spektrum zakażeń opryszczkowych. Najczęściej utożsamia się ją natomiast z wykwitami opryszczkowymi lokalizującymi się w okolicy czerwieni wargowej^[3,6].

Zakażenia HSV sklasyfikowano w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 pod kodem B00 i do zakażeń opryszczkowych zaliczono wyprysk opryszczkowy, opryszczkowe pęcherzykowe zapalenie skóry, opryszczkowe zapalenie dziąseł i jamy ustnej oraz gardła i migdałków, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych, opryszczkowe zapalenie mózgu, opryszczkową chorobę gałki ocznej, rozsianą opryszczkę pospolitą oraz inne postaci zakażenia wirusem opryszczki.

Jednym z najczęstszych zakażeń z tej grupy jest opryszczka wargowa.

Opryszczka wargowa

Za występowanie opryszczki wargowej odpowiada HSV-1. Ten typ opryszczki pojawia się wokół ust – na granicy czerwieni wargowej i zwykłej skóry oraz w okolicach nozdrzy czy na policzkach. Wykwity opryszczkowe mogą także uwidocznić się na skrzydełkach nosa i w innych lokalizacjach. Dostyc często występuje także opryszczka narządów płciowych. Należy również mieć na uwadze, że u około 1% zarażonych obserwowuje się zapalenie jamy ustnej, rogówki, opryszczkowe zapalenie mózgu i opon mózgowych.

W początkowym etapie infekcji chory czuje mrowienie, świąd, pieczenie, a następnie ból. Po 2-3 dniach – w drugim etapie choroby – pojawiają się w postaci skupisk z tendencją do zlewania się w większe wykwity pęcherzyki wypełnione surowicznym płynem zawierającym aktywne wirusy. W kolejnym etapie ulegają one zamianie w bolesne nadżerki, następnie w strupki, aż w końcu stopniowo ulegają wygojeniu. Opryszczka to schorzenie samoustępujące – do wyleczenia dochodzi samoistnie, zwykle w okresie 8-10 dni od pojawienia się pierwszych objawów.

Opryszczka narządów płciowych

Z kolei za występowanie opryszczki płciowej odpowiada HSV-2, który atakuje głównie okolice genitaliów u kobiet i mężczyzn. Jest to jedna z najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową. Do zarażenia dochodzi wyłącznie poprzez kontakt seksualny z osobą zainfekowaną. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że partner zarażający niekoniecznie musi mieć zewnątrz objawy zakażenia w postaci pęcherzyków na narządach płciowych i często może nawet nie wiedzieć, że jest nosicielem HSV-2. Szacuje się, że nawet co 5 dorosły człowiek jest zarażony tym typem wirusa, ale wspomniany odsetek może być nawet większy, biorąc pod uwagę, że często wirus rozwija się bezobjawowo albo objawy choroby są tak słabo nasilone, że pacjenci nie zgłaszają się z ich powodu do lekarza. Objawy zakażenia i jego przebieg są podobne jak w przypadku opryszczki wargowej. Po około 3-7 dniach wylęgania u większości kobiet i około 40% mężczyzn pojawiają się objawy ogólne: gorączka, ból głowy i mięśni. W przypadku mężczyzn pęcherzyki pojawiają się na prąciu, rzadziej na mosznie i wewnętrznej powierzchni ud, czasem również w obrębie cewki moczowej, powodując utrudnienie lub uniemożliwienie oddawania

moczu, z kolei u kobiet zmiany występują na wargach sromowych, kroczu, czasami na wewnętrznej powierzchni ud, w pochwie i szyjce macicy, niekiedy także na pośladkach. Sugeruje się, że zakażenie HSV-2 u kobiet zwiększa ryzyko raka szyjki macicy^[2].

Należy pamiętać, że z opryszczką mogą być związane różnego typu powikłania, takie jak wtórne zakażenie bakteryjne lub grzybicze wykwitów, zakażenie rozsiane ośrodkowego układu nerwowego, przelyku, płuc, nadnerczy, stawów, rumień wielopostaciowy (75% przypadków towarzyszy zakażeniu HSV). W przypadku kobiet ciężarnych może dojść z kolei do zakażenia noworodka, u którego zakażenie przebiega w postaci rozsianych pęcherzykowych wykwitów na skórze. Może dojść ponadto do ciężkiego zapalenia mózgu, wątroby i innych narządów, co może prowadzić do zgonu. Zakażenie płodu (najczęściej HSV-2) może mieć miejsce w okresie okołoporodowym podczas pierwotnego (ryzyko przeniesienia zakażenia 30-50%) lub nawrotowego (ryzyko <1%) zakażenia u matki. U kobiet w III trymestrze ciąży zakażenie jest wskazaniem do cięcia cesarskiego. Należy pamiętać, że u osób z obniżoną odpornością i noworodków opryszczka może mieć bardzo ciężki przebieg. Trzeba również pamiętać, że opryszczka dróg rodnych w czasie ciąży zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego płodu i samoistnego poronienia^[6].

Jak sobie radzić z opryszczką?

Wybór odpowiedniej metody leczenia zakażenia wirusem opryszczki jest zależny od wieku pacjenta, jego stanu zdrowia, a także od dynamiki i stopnia nasilenia wykwitów opryszczkowych. W przypadku pacjentów z prawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego opryszczka przebiega zwykle bezobjawowo bądź towarzyszą jej

subtelne objawy niewymagające leczenia. Problematyczna staje się terapia zakażeń HSV w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością – m.in. zakażonych wirusem HIV lub będących w trakcie terapii przeciwnowotworowej czy po przeszczepie narządów.

Jedną z możliwości terapii jest podawanie leków przeciwwirusowych w celu złagodzenia objawów zakażenia pierwotnego i nawrotowego. Zwykle wykorzystuje się w tym celu acyklowir, walacyklowir, pencyklowir i famcyklowir – leki hamujące syntezę wirusowego DNA. Lekiem pierwszego wyboru jest acyklowir. W przypadku niektórych chorych stosuje się leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Z kolei u chorych z niedoborami odporności leki te podaje się przewlekle. Schemat i długość leczenia są zależne od nasilenia objawów klinicznych. Zwykle chorym z zakażeniem błony śluzowej jamy ustnej i gardła są one podawane doustnie przez 3-5 dni, natomiast u chorych z opryszczką narządów płciowych dłużej – do 10 dni. W niektórych przypadkach, jeśli zmiany skórne towarzyszące opryszczce nadal utrzymują się, leczenie może zostać wydłużone. W przypadku terapii kobiet w ciąży zaleca się acyklowir z uwagi na jego bezpieczeństwo dla płodu. Czasami jest on podawany profilaktycznie kobietom z nawrotową opryszczką narządów płciowych od 36. tygodnia ciąży, co ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu i zakończenia ciąży przez cięcie cesarskie. Z kolei w leczeniu nawrotowej opryszczki wargowej o łagodnym przebiegu zazwyczaj nie stosuje się żadnego leczenia, a jedynie do złagodzenia objawów miejscowych wskazane jest stosowanie acyklowiru w postaci kremu. U pacjentów z ciężką rozsianą postacią zakażenia terapię rozpoczyna się od podawania leków przeciwwirusowych doustnie, przez co najmniej 10 dni.

W przypadku opryszczki narządów płciowych, z uwagi na brak szczepionki i jednocześnie trudny do przewidzenia przebieg zakażenia, bardzo ważną rolę pełni profilaktyka.

W celu zapobiegania zakażeniom pierwotnym, szczególnie w przypadku opryszczki narządów płciowych, stosuje się tzw. profilaktykę pierwotną, która polega na używaniu prezerwatyw lateksowych podczas stosunków, pomimo że taka forma profilaktyki nie stanowi całkowitej ochrony przed zachorowaniem. Istotne jest, aby osoba zakażona informowała również partnera o istniejącym zagrożeniu, ponieważ do zakażenia może także dojść w okresie bezobjawowym. Ponadto kobiety w ciąży, które przebyły wcześniej opryszczkę narządów płciowych powinny powiadomić o tym lekarza prowadzącego ciążę. Z kolei zdrowe ciężarne nie powinny podejmować współżycia płciowego w III trymestrze ciąży, jeśli ich partnerzy chorowali na opryszczkę narządów płciowych. Do metod profilaktyki wtórnej zalicza się aktywne leczenie lekami przeciwwirusowymi (np. acyklowir), stosowanymi u osób z często występującymi i uciążliwymi nawrotami choroby oraz niedoborami odporności. Warto zaznaczyć, że bezpieczeństwo acyklowiru zostało potwierdzone w przypadku terapii trwającej nawet 6 lat, a dla porównania dla walacyklowiru jedynie przez rok. Zaletą prowadzonej terapii jest rzadsze występowanie nawrotów choroby, a co się z tym wiąże, poprawa jakości życia pacjentów. Zmniejsza się ponadto ryzyko zakażenia HSV-2. Zaleca się także przyjmowanie witaminy B1 i B2.

Opryszczkę leczy się ponadto, stosując leki o działaniu miejscowym, na przykład w postaci różnego rodzaju kremów czy past (np. cynkowyc), co ma na celu odkażenie i osuszenie zmienionej chorobowo skóry. Niestety działanie leku miejscowego jest znacznie słabsze niż podawanego drogą doustną bądź dojelitową. Istotny jest również fakt, że tego rodzaju leki działają jedynie na wirusy replikujące i nie zapobiegają nawrotom choroby. Należy pamiętać, aby nie stosować maści z antybiotykami z uwagi na fakt, że wydłużają one czas leczenia i nie wykazują działania przeciwwirusowego. Tego ro-

dzaju maści mogą być jedynie wykorzystane w przypadku, jeśli wykwitom opryszkowym towarzyszy zakażenie bakteryjne. Należy pamiętać, aby kremy nakładać nie tylko na zmienione chorobowo miejsca, ale również na sąsiadującą z nimi skórę i stosować je przez 5 dni, ale nie dłużej niż 10 dni. Można również stosować preparaty wspomagające odporność w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, a także spożywać duże ilości warzyw i owoców, zaś w lecie używać pomadki ochronnej z filtrami UV.

Acyklowir – jedna z możliwości

Acyklowir to organiczny związek chemiczny będący pochodną deoksyguanozyny, w której została zmodyfikowana reszta cukrowa na drodze wprowadzenia niecyklicznego łańcucha bocznego w miejsce cyklicznej deoksyrybozy. Dzięki takiej modyfikacji jest to syntetyczny analog nukleotydu purynowego z acyklicznym łańcuchem bocznym. Acyklowir hamuje replikację wirusów opryszczki typu 1 i 2, słabiej wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV), wirusa Epsteina i Barra (EBV) oraz wirusa cytomegalii (CMV). Lek ulega w zakażonych komórkach fosforylacji do czynnego trifosforanu acyklowiru, który z kolei odpowiada za hamowanie syntezy DNA dwiema drogami – poprzez hamowanie inkorporacji trifosforanu deoksyguanozyny do wirusowego DNA oraz wbudowując się do replikującego się łańcucha wirusowego DNA, co jest możliwe dzięki temu, że polimeraza DNA mylnie rozpoznaje trifosforan acyklowiru jako trifosforan guanozyny. Ważne jest, że acyklowir nie wpływa na metabolizm komórek gospodarza, ponieważ powinowactwo wirusowej kinazy tymidynowej do acyklowiru jest kilkaset razy większe niż kinazy komórek gospodarza. Udowodniono, że w komórkach zakażonych HSV

obserwuje się od 40 do 100 razy wyższy poziom aktywnych form fosforanowych acyklowiru niż w przypadku komórek niezakażonych^[7].

Acyklowir może być podawany doustnie lub w pewnych przypadkach (głównie u osób z chorobami układowymi, leczonych immunosupresyjnie) także dożylnie. W przypadku roztworu do infuzji lek jest wskazany w leczeniu i profilaktyce zakażeń wywołanych przez HSV u chorych z upośledzoną odpornością, leczeniu ciężkiej postaci opryszczkowego zakażenia narządów płciowych u pacjentów z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym oraz zakażeń wywołanych przez HSV u noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia. Ponadto sprawdza się w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca u chorych z prawidłową lub upośledzoną odpornością oraz leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu. Z kolei acyklowir w postaci tabletek jest zalecany do stosowania w terapii zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez HSV, w tym również opryszczkowego zakażenia narządów płciowych, ale z wyłączeniem zakażeń u noworodków oraz ciężkich zakażeń u dzieci ze znacznym upośledzeniem odporności. W takiej postaci może być także stosowany w zapobieganiu nawrotom zakażenia HSV u osób z prawidłową odpornością, w zapobieganiu zakażeniom u osób z upośledzoną odpornością oraz w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca. Acyklowir jest używany także w postaci maści do oczu, której stosowanie jest zalecane w leczeniu opryszczkowego zapalenia rogówki. Lek w postaci kremu lub żelu stosuje się w miejscowym leczeniu nawrotowej opryszczki skóry w obrębie warg, twarzy, narządów płciowych. Zastosowanie acyklowiru w postaci tabletek w jak najkrótszym czasie od wystąpienia pierwszych objawów

zapobiega pojawieniu się bolesnych wykwitów. Natomiast podany w momencie, kiedy zmiany są już widoczne na skórze, skraca czas choroby i łagodzi jej przebieg. W przypadku pacjentów, u których dochodzi do częstych infekcji nawrotowych, zaleca się leczenie supresyjne, które polega na przyjmowaniu acyklowiru doustnie w dawce 2 razy po 400 mg przez wiele miesięcy. Tego rodzaju leczenie warunkuje zmniejszenie częstotliwości ataków choroby.

Wyniki przeprowadzonych badań u osób poddanych zabiegom chirurgicznym w okolicy zwoju czuciowego nerwu trójdzielnego, uprawiających narciarstwo alpejskie czy poddanych doświadczalnie działaniu promieniowania UV wskazują, że podanie acyklowiru w dawce 800-1000 mg na dobę (tabletki 200 mg, 4-5 razy na dobę) zapobiega także reaktywacji zakażenia HSV^[8-10].

Istnieją także dowody, że odpowiednio wcześniej wprowadzona terapia doustna z zastosowaniem acyklowiru również znacznie redukuje czas trwania i ciężkość przebiegu ospy wietrznej u dzieci, młodzieży i dorosłych^[11,12].

Podsumowanie

Zakażenia wirusem opryszczki występują powszechnie na całym świecie. Do zakażenia HSV-1 zwykle dochodzi w dzieciństwie, a HSV-2 – podczas kontaktów seksualnych. Szacuje się, że 5-10% kobiet w wieku prokreacyjnym chorowało na opryszczkę narządów płciowych, a u 25-30% stwierdza się przeciwciała przeciwko HSV-2. Należy pamiętać, że zakażenie HSV-1 nie chroni przed zakażeniem HSV-2. W przypadku osób z częstymi i uciążliwymi nawrotami choroby stosuje się acyklowir p.o. 400 mg co 12 h lub walacyklowir p.o. 500 mg lub 1000 mg co 24 h.

Piśmiennictwo:

1. Dziubek Z., (red.), Choroby zakaźne i pasożytnicze, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003, ISBN 83-200-2748-9.
2. Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, ISBN 978-83-200-4154-5.
3. Jabłońska S., Chorzelski T., Choroby skóry, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001, ISBN 83-200-2430-7.
4. Lieb D.A., Nadeau K.C., Rundle K.C. The promoter of the latency-associated transcripts of herpes simplex virus type 1 contains a functional cAMP-response element: role of the latency-associated transcripts and cAMP in reactivation of viral latency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991; 88:48-52.
5. Gilmour J.W., Vestey J.P., Norval M. The effect of UV therapy on immune function in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1993; 129:28-38.
6. Cianciara J., Juszczyk J., Choroby zakaźne i pasożytnicze, Czelej, Lublin 2007, ISBN 978-83-60608-34-0.
7. Figlerowicz M. Acyklowir w terapii przeciwwirusowej. *Postępy dermatologii i alergologii* 2003; 3:178-182.
8. Schadelin J, Schilt HV, Rohner M: Preventive therapy of herpes labialis associated with trigeminal surgery. *Am J Med*, 1988, 85 (supp. 2A), 46-48.
9. Spruance SL, Hamil ML, Hoge WS, Davis GL, Mills J: Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers. *JAMA*, 1988, 260, 1557-99.
10. Spruance SL, Freeman DJ, Stewart JCB: The natural history of ultrafiolet radiation induced herpes simplex labialis and response to therapy with peroral and topical formulations of acyclovir. *J Infract Dis*, 1991, 163, 728-34.
11. Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S: Acyclovir treatment in varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr*, 1992, 120, 627-33.
12. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr.: Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med*, 1988, 85 (2A), 84-89.