

Imunologo rekomendacijos pasikartojus *Herpes simplex* viruso infekcijai

Jūratė Staikūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: pūslelinė, *Herpes simplex*, antivirusinis gydymas.

Santrauka. *Herpes simplex* viruso (HSV) sukelta pūslelinė yra viena dažniausių užkrečiamųjų ligų, kuria serga 60–95 proc. suaugusiųjų. HSV infekcija persistuoja ir pasikartoja visą gyvenimą. Pirmojo tipo virusu HSV-1 užsikrečiama vaikystėje, dažniausiai jis sukelia burnos ir lūpų pūslelinę, rečiau keratitą, encefalitą, kurie dažnesni imunosupresinės būklės žmonėms. Antrojo tipo virusas HSV-2 sukelia lyties organų ligą, prasideda jauniems žmonėms pradėjus lytinius santykius ir dažnėja didėjant amžiui. Vis dažniau lyties organų pūslelinės priežastis yra HSV-1. Užsikrėtus HSV formuojasi humoralinis ir ląstelinis imuninis atsakas, tačiau virusas turi įvairių apsaugos mechanizmų, leidžiančių persistuoti nervų ląstelėse ir reaktyvuotis. Ilgalaikis virusą slopinantis gydymas nukleozidų analogais (acicloviru, valacicloviru ir kt.) ne tik apsaugo nuo mirtinų šios infekcijos komplikacijų, bet ir ženkliai sumažina kartojimosi dažnumą.

Šiandien *Herpes simplex* viruso (HSV) sukeliama pūslelinė yra viena dažniausių užkrečiamųjų ligų, kuria serga 60–95 proc. suaugusiųjų. JAV vienam iš penkių suaugusiųjų nustatoma lyties organų pūslelinė, tačiau tik kas dešimtas žino apie tai. HSV infekcija persistuoja ir kartojasi visą gyvenimą, gali būti lėtinė, nuolat aktyvi ir užkrečiama per kūno skysčius, net tada, kai simptomais nepasireiškia. Pūslelinė retai būna mirties priežastis, tačiau sukelia psichologinį stresą, padvigubina žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos riziką, o imunosupresinės būklės žmonėms sukelia rimtų komplikacijų.

EPIDEMIOLOGIJA

Pūslelinę sukelia *Herpesviridae* šeimos *Herpes Simplex* virusas (HSV), turintis DNR genomą, koduojantį 84 polipeptidus (1 lentelė). HSV genome yra genai, koduojantys replikacijos fermentus (DNR polimerazė, timidino kinazė, ribonukleotido reduktazė, serino proteazė) bei paviršiaus baltymus, kurie reikalingi prisitvirtinimui ir susiliejimui su šeiminingo ląstelių, kiti leidžia išvengti imuninio atsako. Ūminės infekcijos stadijoje, po 8–12 val., kai virusas įeina į ląstelę, prasideda skubių

(α), ankstyvųjų (β) ir vėlyvųjų (γ) genų raiška. Pirmojo (HSV-1) ir antrojo (HSV-2) tipo virusų genetinė informacija skiriasi. Galima sirgti abiejų HSV tipų infekcija, kuri pasireiškia panašiais klinikiniais požymiais. HSV-1 vaikystėje sukelia pūslelinę burnos ir lūpų srityje, HSV-2 – lyties organų ligą ir prasideda pradėjus lytinius santykius. Padaugėjo įrodymų, kad gali būti ir atvirkščiai: HSV-1 sukelia lyties organų, o HSV-2 – burnos ir lūpų srities pūslelinę. HSV užsikrečiama kontakto su ligoniu metu per gleivines ar sužeistą odą, skysčius, seiles, oro lašiniu būdu. Naujagimiai gali užsikrėsti gimdymo metu nuo lyties organų pūsleline sergančios motinos. Užsikrėtusieji HSV-1 rizikuoja užsikrėsti ir HSV-2. HSV-1 ir HSV-2 tipo virusų infekcijos paplitimas skiriasi, demografija priklauso nuo socialinės ekonominės padėties, rasės, rizikos. Didelę riziką užsikrėsti HSV turi lyties organų užkrečiamosiomis ligomis, ŽIV sergantys ligoniai, seksualines paslaugas teikiantys, homoseksualūs asmenys. JAV 20–30 proc. 5 metų vaikų kraujyje nustatoma antikūnų prieš HSV-1, vėliau serokonversija įvyksta 70–80 proc. paauglių. HSV-2 tipo infekcija dažnėja didėjant amžiui, pavyzdžiui, JAV 15–29 m. amžiaus grupėje užsikrėtę yra 20–30 proc.

1 lentelė. Žmogui patogeniški *Herpes viridae* šeimos virusai

Tipas	Pavadinimas	Klinikiniai požymiai
1	<i>Herpes simplex</i> virusas 1 tipas (HSV-1)	Gingivostomatitas, keratokonjunktyvitas, odos pūslelinė, lūpų, lyties organų pūslelinė, encefalitas, ezofagitas, pneumonija, hepatitas
2	<i>Herpes simplex</i> virusas 2 tipas (HSV-2)	Lyties organų, odos pūslelinė, gingivostomatitas, naujagimių herpesas, aseptinis meningitas, išplitusi infekcija, hepatitas
3	<i>Varicella Zoster</i> virusas (VZV/HHV3)	Vėjaraupiai, herpes zoster
4	<i>Epstein-Barr</i> virusas (EBV/HHV4)	Infekcinė mononukleozė, hepatitas, encefalitas, nosiaryklės karcinoma, limfoproliferaciniai sindromai, burnos gauruotoji leukoplakija
5	<i>Citomegalo</i> virusas (CMV/HHV5)	Infekcinė mononukleozė, hepatitas, retinitas, pneumonija, kolitas, įgimta CMV intarpų liga
6	Žmogaus herpeso virusas 6 (HBLV/HHV6)	Roseola infantum, exanthum subitum, encefalitas
7	Žmogaus herpeso virusas 7 (HHV7)	Roseola infantum
8	Žmogaus herpeso virusas 8 (KSHV/HHV8)	Susijęs su Kapoši sarkoma ir su AIDS susijusia ne Hodžkino limfoma

2 lentelė. *Herpes simplex* viruso savybės

• Neuroinvasiškumas – gebėjimas įeiti į nervų ląsteles
• Neurotoksiškumas – gebėjimas daugintis nervų ląstelėse ir jas ardyti
• Latentiškumas – gebėjimas išlikti nereplikuojančios formos užpakalinių šaknelių ganglijų, vegetacinės nervų sistemos neuronuose

asmenų, 60 m. – 35–60 proc. Nustatyta, kad 75 proc. prostitučių ir 83 proc. homoseksualių vyrų yra užsikrėtę HSV-2 infekcija. Moterys labiau linkusios užsikrėsti HSV, kadangi jų išorinių lyties organų gleivinė labiau pažeidžiama negu plona vyrų lyties organų oda.

PATOGENEZĖ

HSV užsikrečiama kontaktuojant su pažeistomis užsikrėtusio žmogaus burnos ar lyties organų gleivinėmis, sekretais ar oda. Manoma, kad odos raginiame sluoksnyje turi būti mikroabrazijų, kad virusas pereitų per raginį sluoksnį. Pirminės infekcijos metu C ir B glikoproteinais HSV prisitvirtina prie epitelinės ląstelės ir įeina į ją per 3 klasių paviršiaus molekules, susilieja su ląstelės membrana, praranda apvalkalą, kapsidė įeina į branduolį. Virusas DNR integruojasi į ląstelės chromosomų DNR ir ląstelę panaudoja replikacijai. Pasigaminę virionai sukelia ląstelės žūtį. Virusas pasižymi neurotropizmu (2 lentelė).

Per pirmąsias 24 valandas virionai keliauja aksonais iki sensorinių ganglijų: trišakio nervo, *n. trigeminus*, sakralinių užpakalinių šaknelių ganglijų. Šiame etape

apsaugoti nuo viruso plitimo į CNS gali nespecifinio imuniteto veiksnys I tipo interferonas (IFN), kurį gamina virusu užsikrėtusi ląstelė. Tačiau virusas koduoja IFN slopinančius baltymus (angl. *Infected cell proteins ICP34.5, ICP0, ICP27*). Užsikrėtusiuose ganglijuose virusas arba replikuojasi, arba pereina į latentinę stadiją ir persistuoja visą gyvenimą. Latentinės būklės HSV imuninė sistema neįveikia, nustatoma nedidelio laipsnio viruso reaktyvacija ir užkrato tikimybė, kurią galima sumažinti kasdien geriant acikloviro tabletes. Esant pasikartojančiai infekcijai, ganglijuose pasidauginę virionai grįžta nervų galūnėmis atgal į inervuojamą odos ir gleivinės sritį, pažeidžia epitelines ląsteles, sukelia simptomus ar besimptomį išsiskyrimą į aplinką. HSV kartojimąsi skatina:

- Psichologinis stresas;
- Nuovargis;
- Saulė, karštis, šaltis;
- Menstruacijos;
- Lytiniai santykiai;
- Karščiavimas;
- Imunosupresija, gliukokortikoidų vartojimas;
- Lazerio chirurgija;
- Vietinė audinių trauma, epidurinė nejautra;
- Nervo pažeidimas;
- Seilių antivirusinių savybių pokytis;
- Galimi spontaniniai atkryčiai.

IMUNINIS ATSAKAS

Pasikartojančios HSV infekcijos požymiai esti lengvesnės eigos, tam turi įtakos imuniniai mechanizmai, stabdantys viruso replikaciją ir pažeidimą. Atsparumą *Herpes* viruso infekcijai lemia nespecifinio imuniteto veiksniai. Virusų replikaciją stabdo ir grupės interferonai IFN- α ir - β , komplemento sistema padeda ardyti ląsteles. Neutrofilai, makrofagai, natūraliosios ląstelės žudikės naikina virusu užsikrėtusias ląsteles. Kartu formuojasi ir specifinis imunitetas. Sekretuose esantis A imunoglobulinas sIgA blokuoja viruso prisitvirtinimą ir patekimą į ląsteles, antivirusiniai IgA, IgM, IgG klasės antikūnai prieš apvalkalo baltymus neleidžia virusui susiliesti su ląstelės membrana, pagerina viruso dalelių fagocitozę (opsonizuoja), agliutinoja viruso daleles. Citotoksiniai T limfocitai CD8+ ir T limfocitai pagalbininkai CD4+ išskiria IFN γ , žudo virusu užsikrėtusias ląsteles, aktyvina dendritines, natūraliąsias ląsteles žudikes, B limfocitus. Manoma, kad pirminei infekcijai sustabdyti reikšmingesnis nespecifinis imuninis atsakas. Deja, imuninis atsakas neapsaugo nuo latentinio, tačiau gali suretinti pasikartojimo dažnumo. Nustatyta, kad pacientų, kuriems pūslelinė dažnai kartojasi, serume yra didesni antivirusinių antikūnų titrai ir mažesnis citokinų IFN- γ ir interleukino IL-2 kiekis, kurį išskiria kraujo mononuklearai. Šiuos citokinus gamina pirmojo tipo T limfocitai pagalbininkai CD4+ (Th1). IFN γ turi reikšmingą apsauginį poveikį, suaktyvina ir CD8+, ir CD4+T limfocitus. HSV sukelia citokinų interleukinų IL 15, IL 21 gamybą, o šie skatina naivius ir atminties CD8+ limfocitus naikinti virusu

užsikrėtusias ląsteles. Pacientai, kuriems sutrikusi T limfocitų funkcija, nuo odos ir gleivinių pūslelinės kenčia labiau negu, tie kuriems yra agamaglobulinemija (antikūnų stoka). Tačiau šeimininko imuninis atsakas į HSV irgi gali būti žalingas, sukelti herpinį keratitą, retinitą, encefalitą, sietis su daugiaforme eksudacine raudone. Vyravo nuomonė, kad herpiniu encefalitu imunosupresinės būklės asmenys dažniau neserga. Padaugėjo įrodymų, kad imuninio atsako genų mutacijų (STAT 1 TLR3, IFN- γ stoka) turintiems vaikai, gydomiems anti TNF- α monokloniniais antikūnais, yra didesnė HSV encefalito rizika. HSV-1 gali daryti ilgalaikį CNS žalojantį poveikį, kauptis glijos ląstelėse, ardyti nervinių ląstelių mikrotubulinį aparatą, sudaryti amiloido sankaupas temporalinių sričių neuronuose bei glijos ląstelėse ir skatinti Alzheimerio ligą.

Kyla klausimas, kodėl šeimininko imuninio atsako nepakanka virusui pašalinti? Dabar žinoma, kad HSV geba apsisaugoti nuo imuninio atsako. Virusas slopina IFN- α ir - β išskyrimą iš užsikrėtusių ląstelių ir taip susilpnina ląstelių antivirusines savybes. HSV slopina pažeistų ląstelių apoptozę, dėl to nebūna citotoksiškumo. Virus genome yra koduojamų baltymų, kurie susijungia su komplemento komponentais ir neutralizuoja jų poveikį. HSV slopina pernašos baltymus ir viruso peptidų pateikimą su HLA I klasės molekulėmis, dėl to slopina citotoksinį CD 8+ limfocitų poveikį virusu užsikrėtusioms ląstelėms. Dėl šių priežasčių HSV persistuoja užkrėstame organizme. Tikimasi, kad daugėjant žinių apie antivirusinį imunitetą, pavyks sukurti vakciną, kurios sužadins humoralinį ir ląstelinį imuninį atsaką, sumažins viruso latentškumą ir klinikinių požymių pasikartojimą.

HSV INFEKCIJOS POŽYMIAI

Dažniausiai HSV infekcija pažeidžia odą ir gleivines, dauguma užsikrėtusiųjų simptomų nepastebėti. Pirmieji veido ir burnos srities HSV infekcijos epizodai dažniausiai sukeliama HSV-1, rečiau HSV-2, kai užsikrečia vyresni asmenys. HSV plinta per seiles ar lytiniu būdu. Pirminė infekcija pasireiškia gingivostomatitu: pūslelės, opos, eriteminės dėmės burnos gleivinėje, išsilaikančios 2–3 savaites, karščiavimas, seilėtekis, apetito netekimas, letargija, kaklo limfadenopatija. Pasikartojus infekcijai dažniau išberiamos lūpos (*herpes labialis*), veido sritis trišakio nervo inervuojamose vietose, prieš pūslelių susiformavimą kelias valandas skauda, degina, peršti. Pūslelių skaičius svyruoja nuo trijų iki penkių, sugyja per 8–10 dienų be randų. Ūminiu periodu HSV DNR seilėse nustatoma 90 proc., serume – 70 proc. atvejų. Sergantiems atopiniu dermatitu, Sezary sindromu galvos, kaklo, liemens odoje išplitusi pūslelinė vadinama *eczema herpeticum*. HSV-1, rečiau HSV-2 sukeltu herpiniu landuoniu, pasireiškiančiu pūslelėmis pirštų odoje, užsikrečiama autoinokuliacijos ar kontakto būdu, serga masažuotojai, medikai, kontaktinių sporto šakų sportininkai (regbio žaidėjai, imtynininkai) (*herpes gladiatorum*).

Pirminę lyties organų pūslelinę sukelia HSV-2, 10 proc. atvejų – HSV-1. Pastaraisiais metais daugėja jaunų žmonių, kuriems pirmas lyties organų pūslelinės epizodas yra sukeltas HSV-1. Viena iš priežasčių gali būti ta, kad dėl pagerėjusios asmens higienos daugėja vaikystėje HSV-1 neužsikrėtusių paauglių, dėl to jiems yra rizika užsikrėsti lytinių orogenitalinių santykių metu. Gali būti, kad keičiasi HSV-1: tampa virulentiškesnis. Pirminės lyties organų herpeso infekcijos metu susiformuoja daug skausmingų išbėrimų lyties organų srityje, makštyje, gimdos kaklelyje, šlaplėje, apie išangę, tiesiojoje žarnoje. Esant viremijai, pasireiškia ir bendrieji simptomai: karščiavimas, kirkšnių limfadenopatija, mialgija, silpnumas, disfagija, apetito mažėjimas, galvos skausmas. Jei kraujyje yra antikūnų prieš HSV-1, pirminės ir pasikartojančios infekcijos simptomai lengvesni. Lyties organų pūslelinė trečdaliui kartojasi daugiau negu šešis kartus per metus, trečdaliui – du kartus per metus, kitiems labai retai. Užkrėsti galima ir tada, kai infekcija besimptomės stadijos, dėl to gali būti perduodama lytiniais partneriams. Naujagimis gali užsikrėsti HSV gimdymo metu, rečiau intrauteriniu ar žindymo laikotarpiu. Jei gimdyvė serga pirmine lyties organų pūsleline, tikimybė virusu užkrėsti naujagimį yra 30–50 proc., ir tik 3 proc. – jei serga pasikartojančia infekcija. Dažniausiai priežastis yra HSV-1. Naujagimių herpeso infekcijos eiga sunki, susergama nekroziniu hepatitu, trombocitopenija, meningoencefalitu, sutrinka krešėjimas (DIK).

Herpinis encefalitas yra dažniausia sporadinio mirtino encefalito priežastis. Jo dažnumas – 2–4 atvejai milijonui gyventojų per metus, sergama bet kuriame amžiuje, dažniausiai – vyresni negu 50 metų. Manoma, kad virusas išplinta į smegenis per trišakį ar uoslės nervą. Liga prasideda karščiavimu, galvos skausmu, sąmonės sutrikimais. 97 proc. atvejų likvoro yra pleocitozė, histologiškai nustatomas nekrozinis hemoraginis encefalitas. Suaugusiems liga dažniausiai pažeidžia fronto-temporalines smegenų skiltis, kūdikiams ir vaikams dėl nesubrendusio hematoencefalinio barjero virusas išplinta. Liga patvirtinama nustatant polimerazės grandininę reakciją (PCR) HSV-1, rečiau HSV-2 viruso DNR kopijas likvoro, smegenų audinyje. Skiriant antivirusinį gydymą mirštamumas sumažėjo nuo 70 proc. iki 14–28 proc., 9–33 proc. persirgusiųjų lieka neurologinių defektų, dažniausiai – kartotiniai traukuliai.

HSV sukeltas keratokonjunktyvitas pažeidžia vieną ar abi akis. Dėl dažnų atkryčių susiformuoja ragenos opų, kurios sukelia aklumą. Įrodyta, kad daugiaformė eksudacinė raudonė (*Erythema exsudativum multiforme*) yra susijusi su HSV, prasideda praėjus kelioms dienoms ar savaitėms po lūpų pūslelinės. Su HSV susijusios eksudacinės raudonės patogenezė skiriasi nuo vaistų sukeltos. Odos išbėrimuose vyrauja IFN- γ , o ne TNF- α , 27–72 proc. atvejų in situ hibridizacijos ar PGR metodu odos išbėrimuose nustatoma HSV-DNR, dažniausiai tik dalis viruso genomo. Ilgalakis gydymas acikloviru ar valacikloviru apsaugo nuo šios ligos atkryčių.

3 lentelė. Herpes simplex infekcijos gydymas

Vietinis gydymas	Sisteminis gydymas
<i>Pirminio HSV gingivostomatito gydymas</i>	
	Acikloviro (susp., tab.) 200 mg 5 k./p. 7 d., arba 400 mg 3 k./p. 7 d., vaikams – 10 mg/kg
<i>Pasikartojančios HSV infekcijos gydymas</i>	
Pencikloviro 1 proc. kremas – kas 2 val. 4 d.	Acikloviro 400 mg 3 k./p., 200 mg – 5 k./p., 800 mg – 2 k./p. 7–10 d.
Acikloviro 5 proc. tepalas – kas 3 val. 6 k./p. 7 d.	Valacikloviro 1–2 g ir po 12 val. 1 d. arba 500 mg 2 k./p. 5–10 d.
Dokozanolio 10 proc. kremas – 5 k./p. Tromantadino 1 proc. gelis 3–5 k./p.	Famciklovir* 500 mg 2 k./p. 5–10 d. Brivudino 125 mg 1 k./p. 7 d.
Epervudino 0,8 proc. tepalas – 3–5 k./p.	Foskarneto* 40 mg/kg kas 8 val. 2–3 sav. Cidofovir** 5 mg/kg 1 k./sav. 5–10 d.
<i>Ilgalaikis slopinamasis gydymas</i>	
	Acikloviro 400 mg 2 k./p. Valacikloviro 500–1000 mg 1 k./p. Famciklovir* 250 mg 2 k./p. Imunosupresinės būklės pacientams Acikloviro 400–800 mg 2 ar 3 k./p. Valacikloviro 1000 mg per parą

*Imunosupresinės būklės pacientams; ** rekomenduojama, kai yra atsparumas aciklovirui, foskarnetui.

Jei yra imuniteto nepakankamumas, taikoma chemoterapija, spindulinis gydymas, atlikta kaulų čiulpu transplantacija ar sergama ŽIV infekcija, pasikartojanti odos ir gleivinių HSV infekcija būna netipinė, išplitusi lūpų, burnos gleivinėje, liežuvyje. Infekcijai progresuojant, pažeidžiami kvėpavimo takai, susergama herpiniu limfadenitu hepatitu, keratitu, ezofagitu, encefalitu.

PROFILAKTIKA, GYDYMAS, IMUNOKOREKCIJA

HSV infekcijos gydymas prasideda nuo profilaktikos. Profilaktikos priemonės: mokyti visuomenę apie HSV infekcijos paplitimą, užsikrėtimo būdus, barjerinių priemonių efektyvumą, užsikrėtimo riziką besimptomiu laikotarpiu, provokuojančius veiksnius ir profilaktinį gydymą. Skiepai yra pirmieji bet kurios infekcijos profilaktikos priemonė. HSV viruso subvieneto, apvalkalo baltymų gB, gD vakcinas eksperimentiniame modelyje gyvūnams sukūrė apsaugą nuo užsikrėtimo ir sumažino latentškumą. Atlikus pradinis klinikinius tyrimus nustatyta, kad, nors ir susidaro didelis povakcinių antikūnų titras, apsauginio imunoterapinio efekto skiepai nesukelia. Šiandien mokslininkai deda pastangas sukurti efektyvius HSV glikoproteinų, nukleino rūgščių derinius su imuninių atsaką susti-

prinančiais adjuvantais, citokinais, kad skiepiant pavyktų patikimai ir veiksmingai apsaugoti nuo užsikrėtimo HSV ir jo latentškumo. Kol nėra vakcinų, pūslelinei gydyti skiriama vaistų, stabdančių viruso replikaciją, – nukleozidų analogų. Pirminės ir pasikartojančios HSV infekcijos gydymo schema išsamiai pateikta 3 lentelėje. Medikamentinis gydymas skiriamas ne tik ūminės infekcijos periodu. Ilgalaikis virusą slopinantis gydymas acikloviru, valacikloviru, famcikloviru 80 proc. suretina infekcijos epizodų dažnumą ir 25–30 proc. asmenų apsaugo nuo atkryčio. Yra duomenų, kad infekcijos trukmę sumažinti galima ir nemedikamentinėmis priemonėmis. Ant pūslelių tepamas cinko tepalas, imuniniam ląstelių atsakui stimuliuoti skiriama izoprinozin, L-lizin. Prisiminkime, kad mityba, mankšta ir poilsis yra reikalingi normaliai imuninei būklei.

IŠVADOS

HSV-1 ir HSV-2 sukelta pūslelinė yra viena dažniausių infekcijų, užkrečiamų net ir besimptomės stadijos. Jai būdingas latentškumas, gebėjimas išvengti imuninio atsako ir kartojimasis. Dažnų HSV infekcijos atkryčių profilaktikai rekomenduojamas ilgalaikis viruso replikaciją stabdantis gydymas. Tačiau dar nesukurta priemonių, kurios skatintų imuninį atsaką ir viruso pašalinimą iš ląstelių.

RECOMMENDATIONS OF IMMUNOLOGIST IN CASE OF RECURRENT HERPES SIMPLEX INFECTION

JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: herpes infection, Herpes simplex, antiviral therapy.

Summary. Herpes simplex virus (HSV) infection is a common contagious infection affecting nearly 60 to 95 proc. of human adults. They are incurable and persist during the lifetime of the host, often in latent form. HSV Type I can cause lesions and sores on and around the oral cavity, in addition to ocular herpes and encephalitis, more common in immunosuppressive persons. HSV Type II causes genital herpes with most infections occurring in adulthood and increasing with age. Recently HSV-1 has become the most common cause of genital herpes. Host resistance to HSV infections includes humoral and cellular immunity, although this virus establishes mechanisms allowing to escape host immune response and to persist in nervous cells in a latent form. Antiviral agents (aciclovir, valaciclovir) are of proven benefit for the treatment of HSV and long term suppressive therapy is effective in preventing recurrent infection.

LITERATŪRA

1. Looker KJ, Garnett GP. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2. Sex Transm Infect 2005;81:103-10.
2. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. The Journal of Infectious Diseases 2002;186:53-28.
3. Strand A. Diagnosis of genital herpes: the role and place of HSV testing in clinical practice. Eur Clinics Obstet Gynaecol 2007;2:181-189.
4. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management. J Am Acad Dermatol 2007;57:737-63.
5. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. Lancet 2001;357:1513-18.
6. Arduino PG, Porter SR. Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. J Oral Pathol Med 2008;37:107-121.
7. Conrady CD et al. Herpes simplex Type 1 infection of the nervous system: is an immune response a good thing? J Neuroimmunology 2010;220:1-9.
8. Tata S, Johnson C, Huang ML, et al. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. J Infect Dis 2010;201:499-504.
9. Stanberry LR et al. Prospects for control of Herpes simplex virus disease through immunization. Clinical Infectious Diseases 2000;30:549-66.
10. Haddow LJ. Sex Transm Infect 2006;82:255-9.