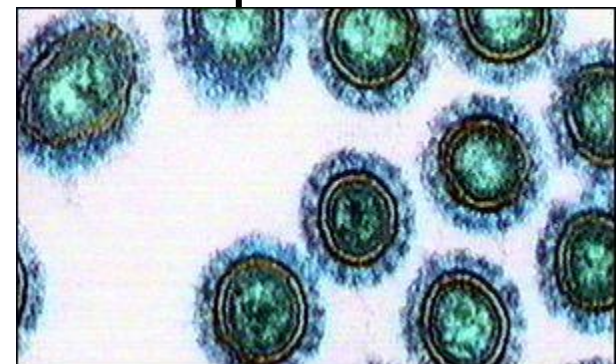


Вируссы герпеса

М.Р. Карпова

Таксономия



Herpesviridae

Alfa-herpesvirinae

Simplexvirus
(ВПГ1, ВПГ2)
Varicellavirus(VZV
)

Beta-herpesvirinae

Cytomegalovirus
(ЦМВ)
Roseolovirus
(ВГЧ6, ВГЧ7)

Gamma-herpesvirinae

Lymphocryptovirus
(ВЭБ)
Rhadinovirus(ВГЧ8
)

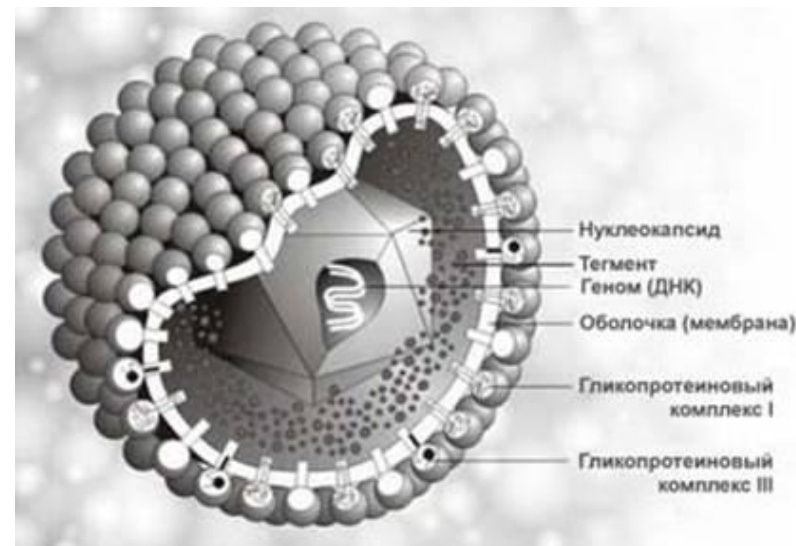
Общие свойства

- ***«однажды инфицирован – инфицирован на всю жизнь»***
- В определенных клетках сохраняются в виде копий кольцевидных ДНК автономно от хромосом (**неинтегративная вирогения**).
- Выделяют:
 - латентную инфекцию;
 - реактивацию.



Морфология

- Размер вириона – от 100 до 300 нм;
- нуклеокапсид (кор) кубической симметрии, суперкапсид, аморфный слой (tegument);
- нуклеокапсид – 162 капсомера;
- линейная двунитчатая вирусная ДНК;
- 70-200 функциональных и структурных белков:
 - сверхранние,
 - ранние,
 - поздние.



Около 30 гликопротеидов:
поверхностные и капсидные;
ДНК-полимераза;

Репликация вирусов герпеса

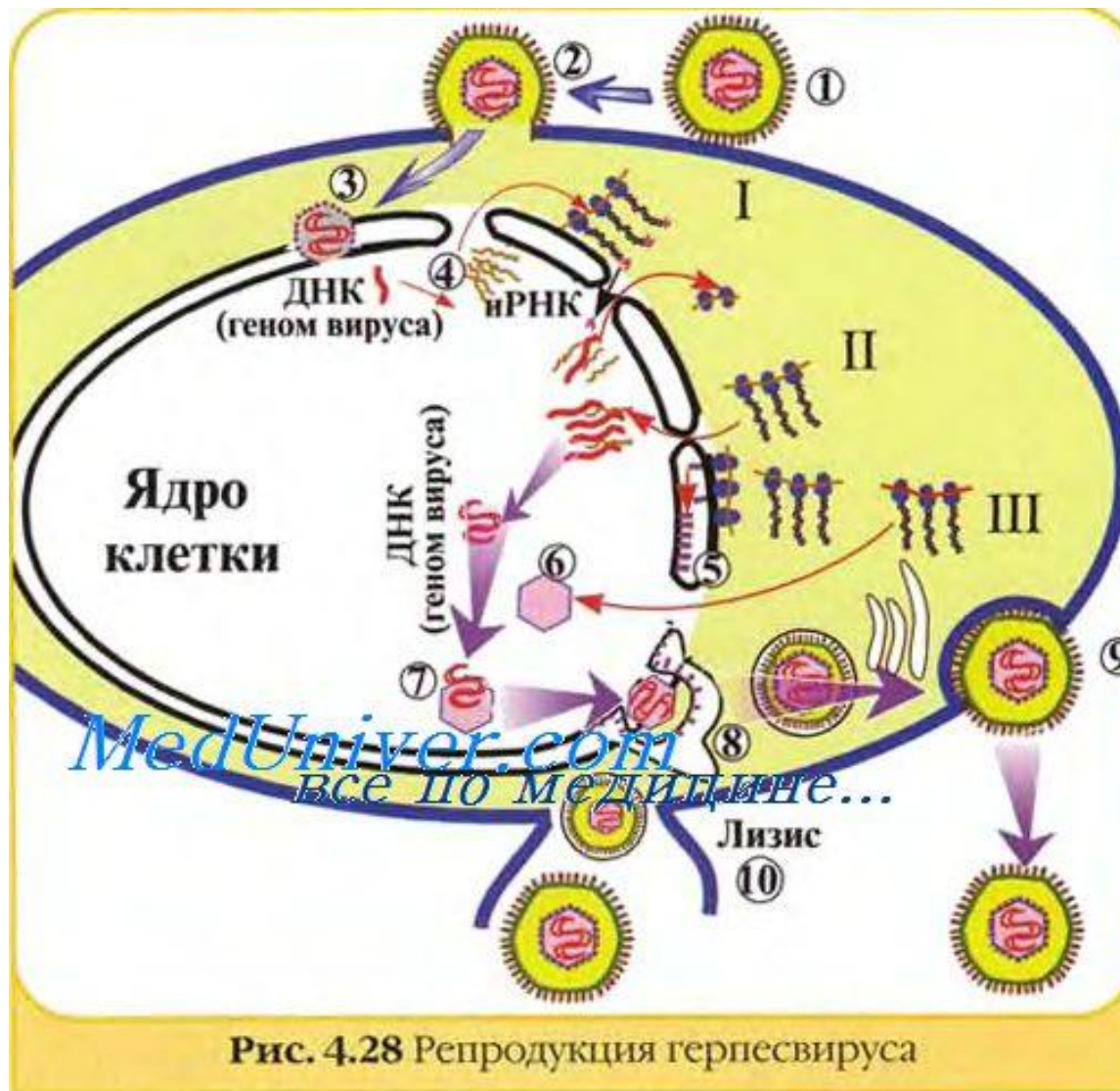


Рис. 4.28 Репродукция герпесвируса

Антигенные свойства

- Гликопротеины внешней оболочки – типоспецифические АГ, белки нуклеокапсида – группоспецифические АГ.

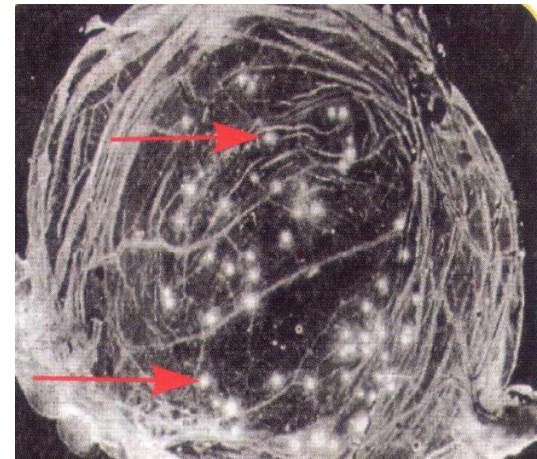


Лечение герпесвирусных инфекций

- ацикловир, ганцикловир – подавление ДНК-полимеразы, рибавирин – подавление ферментов, обеспечивающих кэппинг вирусной мРНК.

Вирус простого герпеса (ВПГ)

- **Simplexvirus:** ВПГ-1 (лабиальный герпес) и ВПГ-2 (генитальный герпес).
- **Культивирование:**
- культура ткани, ЦПД;
- куриные эмбрионы – заражение в хорион-аллантаисную оболочку → бляшки (ВПГ-1 – мелкие бляшки, ВПГ-2 – крупные);
- организм лабораторных животных: мыши, крысы, морские свинки, хомячки, кролики, собаки, обезьяны. Чаще – заражение кроликов (интраназально или в роговицу глаза) или мышей-сосунков (в мозг).



Патогенез ВПГ1

- **Источник инфекции** – человек больной в латентной или активной форме.
- **Механизм заражения** – контактный.
- **Входные ворота** – слизистая ротовой полости, носа и поврежденная кожа.
- **Первичная контаминация** – в раннем детстве при контакте с инфицированной слюной (афтозный, везикулярно-эрозивный **гингивостоматит**).



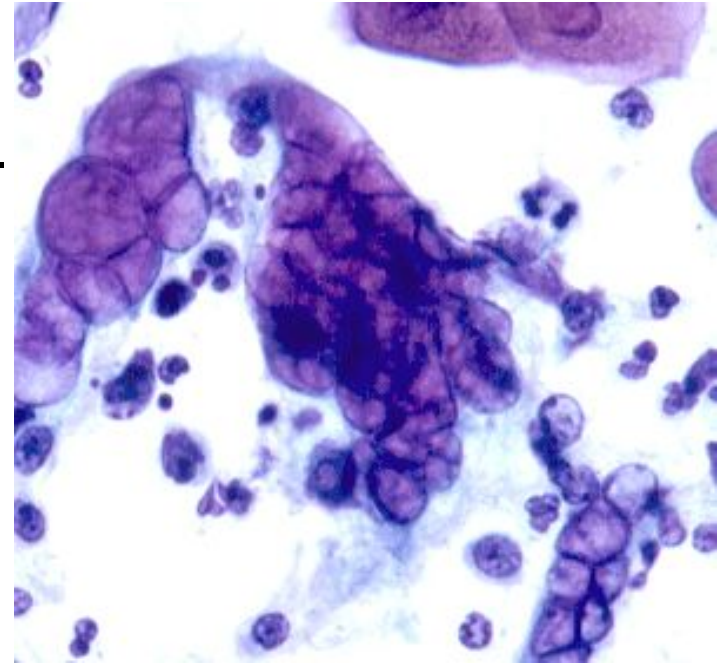
Патогенез ВПГ1

- Вирус через нервные окончания проникает в **регионарные ганглии чувствительных нервов** (ганглии тройничного нерва), где сохраняется в ядрах нейронов в виде кольцевой ДНК, периодически эмигрирует на периферию бессимптомно или с реактивацией.
- Вирус может пойти по восходящему пути → **энцефалит**.
- Реактивация: солнечный загар, инфекции, ослабление иммунитета, эмоциональный стресс, менструация, хирургические вмешательства на тройничном нерве, применение иммунодепрессантов, трансплантация органов.
- Клинические проявления реактивации ВПГ-1: лабиальный герпес, кожного герпеса (особенно лица), кератоконъюнктивит (офтальмогерпес).



Патогенез ВПГ2

- **ВПГ-2** – тропизм к эпителию половой сферы.
- Первичное заражение – половым путем.
- Бессимптомное инфицирование → регионарные (**сакральные**) ганглии задних корешков спинного мозга.
- Лишь у 1-15% инфицированных через 2-3 дня появляются везикулезно-эрозивные высыпания на эритематозно-отечной слизистой оболочке половых органов.
- Особая опасность – для **плода** (TORCH). Плод инфицируется в родовом канале → **генерализованный герпес**. Кесарево сечение.



Самогенез

- При инфицировании – противовирусные АТ, но вирус в присутствии специфических АТ не теряет своей инфекционности.
- Главная роль в противовирусной защите при герпетической инфекции – **ЦТЛ**.
- Склонность к генерализации герпеса у больных с дефектами Т-клеточного иммунитета.

Микробиологическая диагностика

- Проводится при стертых или скрытых формах, в предродовом периоде
- **Материал:** отделяемое из высыпаний, кровь.
- **Цитологический метод (проба Цанка)** – выявление характерных многоядерных гигантских клеток с тельцами включений. **РИФ**.
- **Вирусологический метод:** выделение вируса на различных культурах клеток, с последующей его идентификацией в реакциях ИФА, РН, РИФ. **ПЦР**.
- **Серологический метод:** АТ в ИФА. Классы АТ, индекс авидности. АТ к «ранним» белкам вирусов.

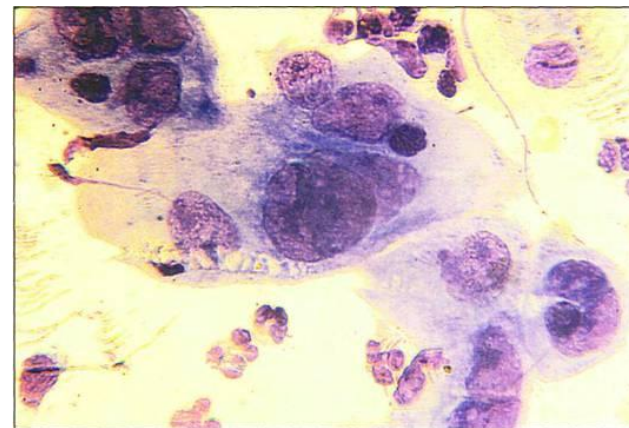
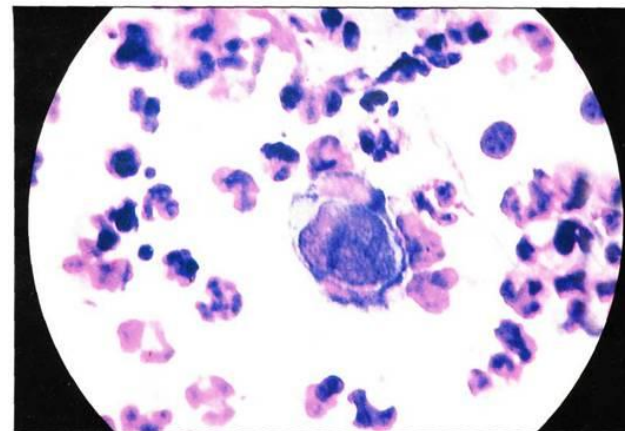


Рис. 43. Гигантская многоядерная «вирусная» клетка. Вокруг некоторых ядер четкий ореол из бесцветной зоны. В цитоплазме имеются розовые включения. Окраска по Паппенгейму (×630).



Лечение и профилактика

- При тяжелых поражениях назначают **ацикловир**.
- **Вакцина герпетическая культуральная инактивированная** содержит ВПГ1 и ВПГ2, применяется для лечения больных с герпетическими поражениями в стадию ремиссии не ранее, чем через 2 недели после исчезновения клинических проявлений герпеса, при офтальмогерпесе не ранее, чем через 1 мес.
- Вакцинация снижает частоту рецидивов герпетической инфекции.

Varicella-Zoster Virus

- ВГЧ3: Вирус вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса – *Varicella-Zoster Virus*, (ВОВ, VZV). *Varicellavirus*
- Вирус ветряной оспы вызывает распространенную детскую инфекцию – ветряную оспу или ветрянку, персистируя в чувствительных ганглиях, вирус реактивируется в виде опоясывающего герпеса (герпес-зостер), проявляющегося невралгиями и высыпаниями по ходу нервных стволов.



Патогенез VZV-инфекции

- Обычно болеют **дети** (чаще 5-9 лет), чаще легко, без осложнений. Взрослые – тяжелее, с осложнениями.
- **Источник инфекции** – больной человек. Больной заразен за 24 ч до появления сыпи и на протяжении всего периода высыпаний.
- **Механизм** заражения аспирационный, **путь** заражения – воздушно-капельный.
- **Входные ворота** – эпителий ВДП → первичная репликация → кровь → генерализация.
- Главная мишень – клетки **базального слоя эпидермиса**. Основным симптом – **экзантема** на коже туловища, реже – лица, шея, конечности, **энантема**.
- Наиболее вероятное осложнение – вторичная пиогенная инфекция везикул. У 15% взрослых пневмонии. Могут развиваться постинфекционные энцефалиты и менингиты.



Патогенез VZV-инфекции

- Возможно **трансплацентарное** заражение плода от женщины, заболевшей ветряной оспой во время беременности.
- Если с момента инфицирования до родов проходит менее 5 дней – родившийся ребенок может заболеть **тяжелой формой ветряной оспы**.
- Ветряная оспа, перенесенная в первые месяцы беременности, может вызывать **тяжелые аномалии развития плода**, а в поздние сроки – **преждевременные роды**.
- После выздоровления вирус проникает в **регионарные ганглии** (любого уровня спинного мозга, тройничного и лицевого нервов) и персистирует в нейронах в виде кольцевой ДНК. При воздействии раздражающего фактора – реактивация – **опоясывающий герпес**.



Самогенез

- После перенесенной ветряной оспы иммунитет на всю жизнь.
- Обеспечивая устойчивость к рецидивам ветряной оспы (т.е. к генерализованному процессу), АТ не спасают от местных проявлений реактивации вируса.
- Повышенная чувствительность к ОГ у пожилых людей и больных с дефектами клеточного иммунитета.

Микробиологическая диагностика

- **Материал:** содержимое кожных высыпаний, отделяемое слизистой оболочки носоглотки и сыворотка крови.
- **Цитологический метод:** в мазках-отпечатках из очагов кожных поражений, окрашенных по Романовскому-Гимзе или гематоксилином и эозином, – многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями.
- **Вирусологический метод:** выделение вируса на культуре клеток, куриных эмбрионах и лабораторных животных и идентификация в РИФ, ИФА.
- Для быстрой идентификации вируса в материале – РИФ и ПЦР.
- **Серологический метод:** Определение вирусспецифических АТ (IgA, IgM, IgG) в реакциях ИФА и РИА. Сыворотка переболевших опоясывающим герпесом содержит больше специфических АТ, чем сыворотки перенесших ветрянную оспу.

Лечение и профилактика

- Интерферон, средства, уменьшающие зуд, анальгетики (менавазин). Ацикловир, видарабин.
- **Живая вакцина против ветряной оспы.**
- Пациентов с высоким риском развития тяжелой формы инфекции пассивно иммунизируют ***varicella-zoster-ig***.
- Пациента изолируют на дому, изоляция прекращается через 5 дней после появления последнего свежего элемента сыпи. Лица в периоде **«высохших корочек»** не заразны и могут допускаться в коллектив. Дети дошкольного возраста, находящиеся в контакте с больным и не болевшие ветряной оспой, не допускаются в детские учреждения с 11-го по 21-ый день контакта.

Вирус Эпштейна-Барр

- **ВГЧ4.** Род – *Lymphocryptovirus*.
- 1964 – **Мишель Эпштейн** и **Эвелина Барр** выделили вирус из лимфомы Беркитта.
- **Лимфома Беркитта** – дети 5-8 лет. Первичная локализация опухоли – верхняя челюсть, хорошо поддается химиотерапии. Центральная Африка, Океания.
- **Карцинома носоглотки** (мужское население Китая).
- Внутрилабораторная вспышка **инфекционного мононуклеоза**.
- ВЭБ встречается повсеместно, большинство людей инфицируется в детстве, к трем годам 30-80% (в экономически отсталых странах почти 100%) – носители ВЭБ.
- Умеренный климат – инфекционный мононуклеоз, тропики – лимфома Беркитта, КНР – назофарингеальная карцинома.

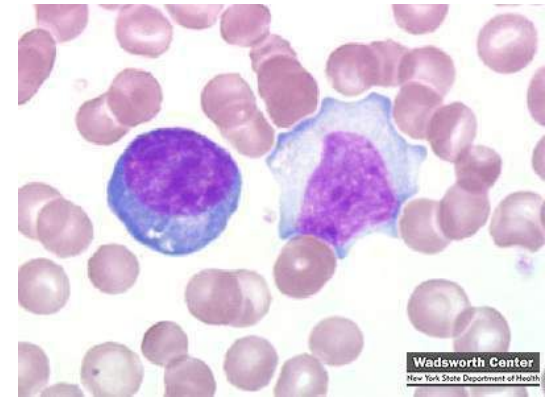
Вирус Эпштейна-Барр

- Вирус имеет специфические АГ:
 - EB-VCA – вирусный капсидный АГ,
 - EB-NA – ядерный АГ,
 - EB-EA – ранний поверхностный АГ,
 - EB-MA – мембранный АГ.

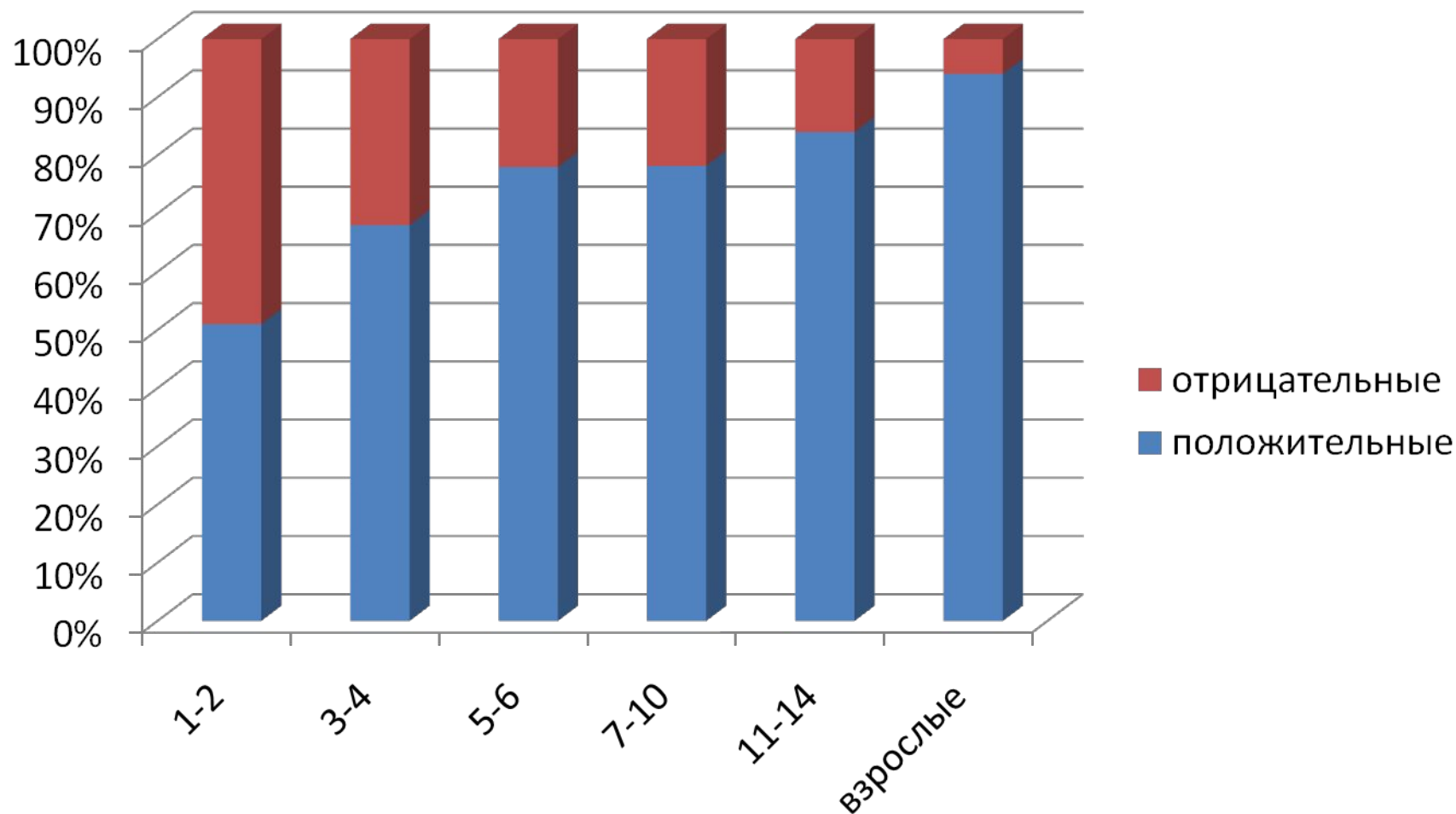
Вирус Эпштейна-Барр

Культуральные свойства

- Вирус размножается только в культуре лимфобластов опухоли Беркитта, клетках крови больных инфекционным мононуклеозом, лейкемических клетках и в культуре клеток мозга здорового человека.
- ВЭБ может вызывать лимфоидные неоплазии у мартышек и совиных обезьян (дурукули).



Распространенность ВЭБ среди различных возрастных групп



Патогенез ВЭБ-инфекции

- **Источник инфекции** – больной с бессимптомной или манифестной формами, вирусоносители (после перенесенного заболевания из носоглоточных смывов вирус выделяется до 16 мес.).
- **Пути заражения:**
 - воздушно-капельный («болезнью поцелуев»);
 - фекально-оральный механизм, алиментарный путь (при участии контаминированных вирусом пищевых продуктов);
 - контактно-бытовой;
 - контактный (половой);
 - трансфузионный.
- **Стадии инфекции ВЭБ:**
 - латентная вирусная персистенция;
 - литическая вирусная репликация.

**Реактивация ВЭБ
обычно протекает
субклинически**

Латентная инфекция

- ❑ постоянное количество копий генома;
- ❑ ограниченная экспрессия генов;
- ❑ эписомальный геном;
- ❑ возможность возникновения новообразований.

Литическая инфекция

- острая стадия инфекции;
- активное размножение вируса;
- цитопатология;
- активное выделение вируса во внешнюю среду.

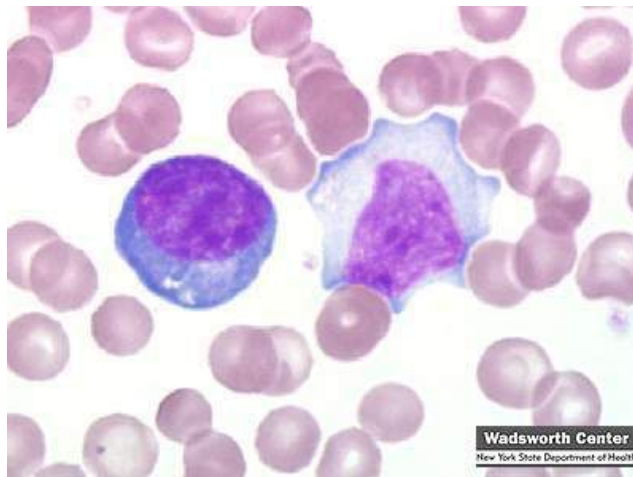
Клетки, поражаемые ВЭБ

- В- и Т-лимфоциты;
- эпителиальные клетки носоглотки;
- железистый эпителий желудка, слюнных желез, щитовидной железы.

- ВЭБ → **пролиферация** В-лимфоцитов.

Инфекционный мононуклеоз

- генерализованная лимфаденопатия;
- лихорадка;
- ТОНЗИЛИТ;
- гепатоспленомегалия;
- характерные гематологические изменения (атипичные мононуклеары).



ЛИМФОМА БЕРКИТТА -

злокачественная лимфоидная опухоль, локализующаяся, как правило, вне лимфатических узлов в различных органах и тканях (верхняя челюсть, почки, яичники, печень, нервная система и др.).



Микробиологическая диагностика

- **Цитологический метод** исследования мазков крови, отпечатков с небных миндалин. Атипичные мононуклеары – инфекционный мононуклеоз.
- **Вирусологический метод.** ПЦР.
- **Серологический метод.** При инфекционном мононуклеозе в процессе заболевания появляются гетерофильные АТ к эритроцитам различных животных (барана, лошади, быка и др.). В 1932 г. **Пауль и Буннель** предложили реакцию, основанную на обнаружении в сыворотке крови больного гетерофильных АТ против эритроцитов барана.

Серологический метод диагностики ВЭБ-инфекции (ИФА)

Маркеры ВЭБ-инфекции

```
graph TD; A[Маркеры ВЭБ-инфекции] --> B[Маркеры острой стадии:]; A --> C[Маркеры паст-инфекции:];
```

Маркеры
острой стадии:

- IgG к EA
- IgM к VCA

Маркеры
паст-инфекции:

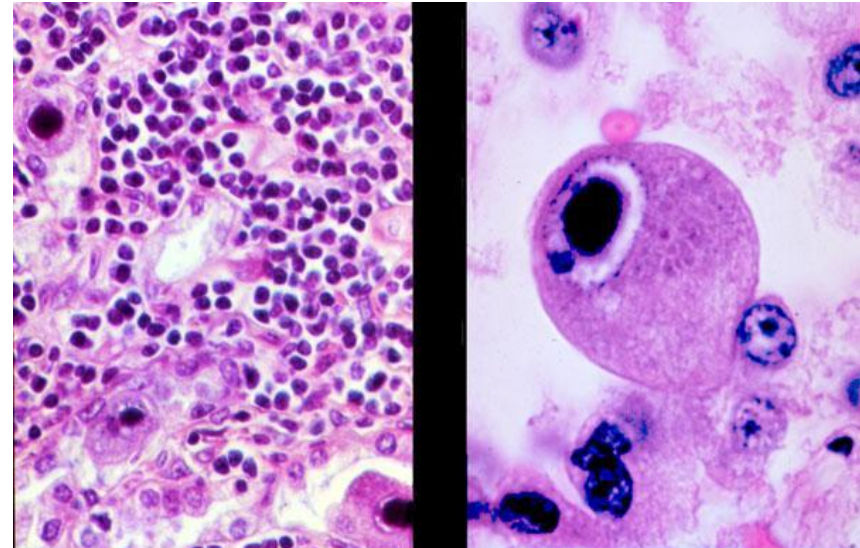
- IgG к NA

Цитомегаловирус (ЦМВ)

ВГЧ5. Cytomegalovirus.

- Гигантские или цитомегалические клетки размером 25-40 мкм с крупными внутриядерными включениями, ограниченными от ядерной мембраны бледным, не воспринимающим окраску ободком (совиный глаз).
- Медленная репликация.
- Низкая патогенность.
- Инфицирование ЦМВ распространено повсеместно, но редко проявляется клинически.

(cytos клетка + megas большой)



Патогенез

- **Источник** инфекции – человек.
- **Механизмы** заражения: воздушно-капельный, контактный (в том числе и половой), параэнтеральный, трансплацентарный.
- Вирус имеет выраженный тропизм к тканям **слюнных желез** (при локализованной форме он обнаруживается только в тканях слюнных желез).
- ЦМВ поражает клетки разных органов и систем, длительно персистирует в организме и периодически выделяется во внешнюю среду.
- **Инфекционный процесс**: бессимптомная латентная инфекция, либо клинически манифестная (локализованная или генерализованная формы).
- Место персистенции – **моноциты и макрофаги**.

Патогенез

- Постнатальное заражение почти всегда **бессимптомно**.
- **Инфекционный мононуклеоз**, гепатит, пневмония.
- ЦМВ – один из главных возбудителей **оппортонистических инфекций**: при ослаблении Т-клеточного иммунитета (ВИЧ, у пациентов, принимающих иммунодепрессанты и цитостатики).

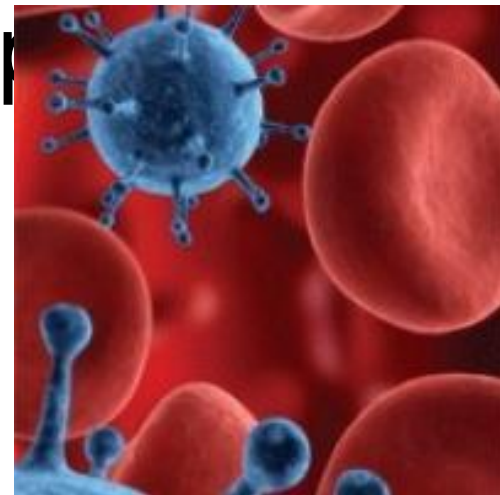
ЦМВ инфекция

- ЦМВ-инфекция в биологической системе мать→плацента→плод.
- ЦМВ-инфекция у больных с трансплантированными органами и тканями.
- ЦМВ-инфекция у ВИЧ-инфицированных.

Патология плода и новорожденных при ЦМВ-инфекции

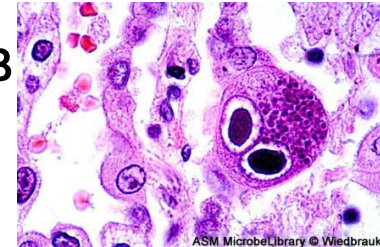
- Внутриутробное инфицирование обычно проходит незаметно. Но в 5% случаев (чаще при заражении в двух первых триместрах беременности) развивается **цитомегалическая болезнь** – острая форма инфекции с поражением внутренних органов.
- Дефекты развития плода, гепатит и гепатоспленомегалия, тромбоцитопеническая пурпура (геморрагический синдром), гидро- и микроцефалия, хореоретинит.
- Примерно в 15% случаев – латентная инфекция: новорожденные отстают в умственном развитии и теряют слух из-за поражения сенсорных центров слухового нерва.

Наибольший риск
внутриутробного ЦМВ-
инфицирования плода и развития
тяжелых форм заболевания
отмечается в тех случаях, когда
беременная женщина перенесла
первичную ЦМВИ.



Микробиологическая диагностика

- **Материал:** моча, кровь, вагинальный и цервикальный секрет.
- **Цитологический метод:** обнаружение специфических клеток в осадке мочи и слюны. Крупные клетки с гиперхромным ядром, внутриядерные включения, ядро окружено светлой зоной просветления («совиный глаз»).
- **Вирусологический метод:** выделение вируса на культуре фибробластов, идентификация – РИФ, ПЦР.
- **Серологический метод:** РН, РНГА, ИФА, классы иммуноглобулинов. АТ к возбудителям ТОРСН-инфекций.



Серологические маркеры ЦМВИ

- IgM к предранним белкам
- IgG к предранним белкам
- IgM к структурным белкам
- IgG к структурным белкам
- Индекс авидности IgG

Лечение и профилактика

- Ганцикловир и фосканет, ингибирующие синтез вирусной ДНК.
- В России зарегистрирован зарубежный препарат ЦИТОТЕКТ (иммуноглобулин человека против ЦМВ инфекции для внутривенного введения, Германия).

Вирус герпеса 6 типа

- **ВГЧ-6. Roseolovirus.**
- По разным данным от 80 до 94% обследованных имеют АТ к этому вирусу.
- Вероятно участвует в развитии розеолы детской (внезапной экзантемы) или псевдокраснухи у детей раннего возраста, эритемы новорожденных и синдрома хронической усталости (СХУ).
- **Микробиологическая диагностика.** Определение вирусной ДНК в ПЦР и накопления противовирусных АТ в ИФА.

Вирус герпеса человека 7-го типа

- **ВГЧ-7. Roseolovirus.**
- Вирус распространен повсеместно, но неравномерно.
- ВГЧ-7 является Т-лимфотропным вирусом, обладающим способностью инфицировать CD4 и CD8 лимфоциты и незрелые Т-клетки.
- Предполагается связь между вирусом и СХУ и ВЭ у детей.

Вирус герпеса человека 8-го типа

- **ВГЧ-8. Rhadinovirus.**
- В 1995 году из биоптата у пациента с саркомой Капоши были выделены вирусоподобные частицы, содержащие ДНК с элементами гомологии с ВЭБ.