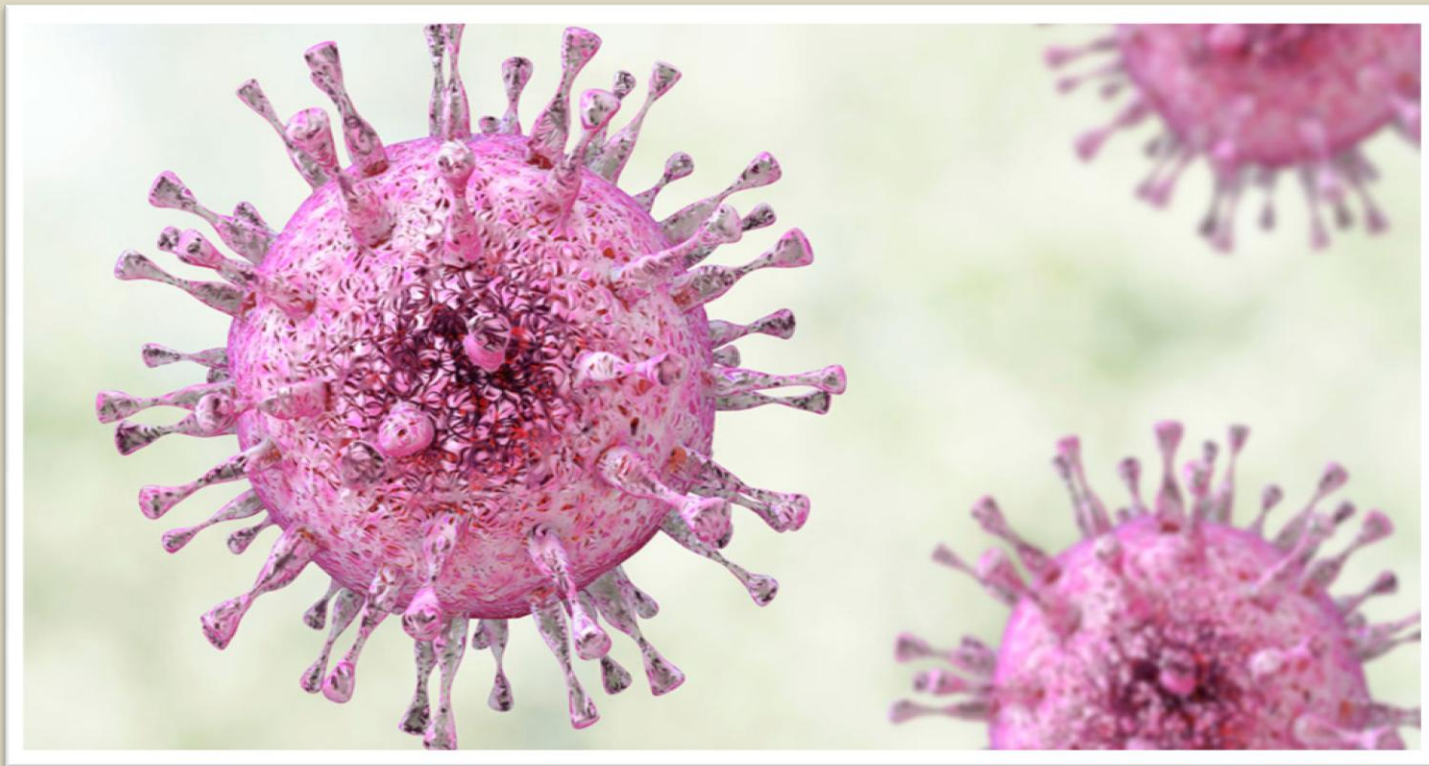


ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ



Корень Н.Н.

Герпесвирусные инфекции- группа широко распространенных антропонозных инфекционных болезней, вызываемых вирусами семейства ***Herpesviridae***, которые характеризуются хроническим рецидивирующим течением и пожизненным персистированием возбудителя в организме.

- Герпесвирусы (Herpes viridae) это семейство ДНК-содержащих вирусов

Геродот (около 100 г. до н.э.): от греч. herpes - ползучая кожная язва.

- Выделен W.Grutter в 1912 г.
- Инфицированность 65-90% населения планеты
- Смертность от ВПГ на 2 месте после гриппа
- В России и СНГ ежегодная инфицированность примерно 20 млн. человек в год
- Всего более 100 представителей герпесвирусов

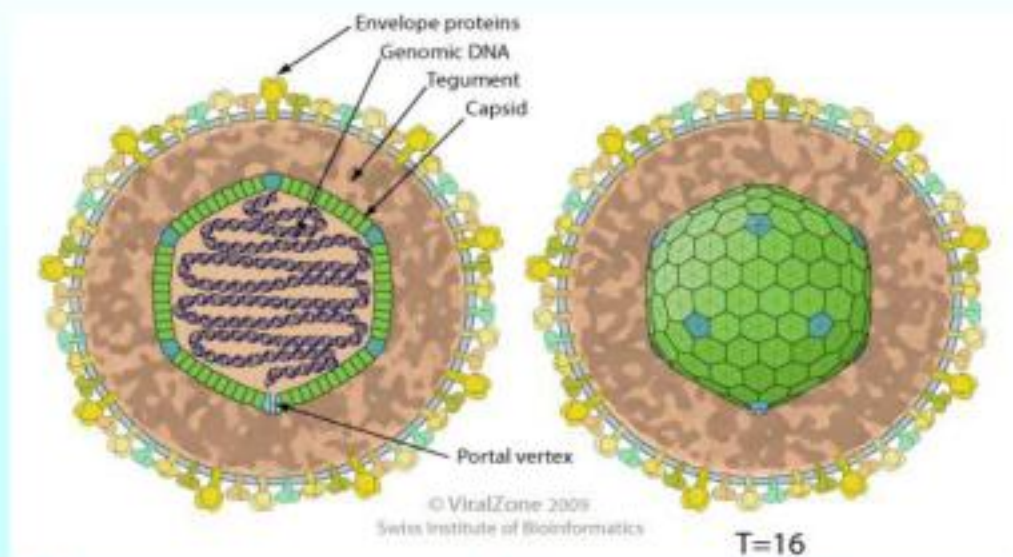
Тип	Вид	Заболевание
Human Herpes Virus type 1 (HHV-1)	Вирус простого герпеса 1 (HSV-1, Вnr-1)	Оральный и генитальный герпес, чаще оральный (герпетический стоматит, губной герпес)
Human Herpes Virus type 2 (HHV-2)	Вирус простого герпеса 2 (HSV-2, ВПГ-2)	Оральный и генитальный герпес, но чаще генитальный и вагинальный
Human Herpes Virus type 3 (HHV-2)	Вирус ветряной оспы VZV, ВЗВ	Ветряная оспа (варицелла), опоясывающий лишай (зостер)
Human Herpes Virus type 4 (HHV-4)	Вирус Эпштейна-Барр EBV, ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфомы ЦНС у больных с иммунодефицитным синдромом, посттрансплантанный лимфопролиферативный синдром (PTLD), назофарингиальная карцинома
Human Herpes Virus type 5 (HHV-5)	Цитомегаловирус CMV.ММВ	Инфекционный мононуклеоз, ретинит, гепатит
Human Herpes Virus type 6 (HHV-6)	Розеоловирус	Детская розеола (розеола инфантум) и экзантема (экзантема сибитум)
Human Herpes Virus type 7 (HHV-7)	Розеоловирус	Синдром хронической усталости (СХУ) (?), часто выявляется в виде микста с HHV-6
Human Herpes Virus type 8 (HHV-8)	Герпес вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV)	Саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, некоторые разновидности болезни Кастельмана

Подсемейство	Род	Тип	Нозологическая форма
Alphaherpesvirinae	Simplex virus	ВПГ 1 и 2 типов	Простой герпес
	Varicellovirus	Varicella-zoster (вирус герпеса человека 3 типа)	Ветряная оспа, Опоясывающий лишай
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	ЦМВ (вирус герпеса человека 5 типа)	ЦМВ-инфекция
	Roseolovirus	Вирусы герпеса человека 6А, 6В и 7 типов	Синдромы внезапной экзантемы и хронической усталости (предположительно)
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Вирус Эпштейна-Барр Вирус герпеса человека 8 типа	Инфекционный мононуклеоз Саркома Капоши

Вирусы герпеса человека

- **α -подсемейство: ВПГ1-2, ВЗВ**
 - быстрый репродуктивный цикл
 - быстрое распространение в клеточной культуре
 - лизис зараженных клеток
- **β -подсемейство: ЦМВ, ВГЧ-6,7**
 - продолжительный репродуктивный цикл
 - медленное распространение в клеточной культуре
 - зараженные клетки часто увеличиваются в размере (цитомегалия)
 - легко возникает и поддерживается персистентная инфекция в культуре
- **γ -подсемейство: ВЭБ, ВГЧ-8**
 - инфекционный процесс часто останавливается на прелитической или на литической стадии, латентная инфекция

Структура герпесвирусов



■ Вирионы имеют сферическую форму диаметром около 300 нм. Внутри зрелой вирусной частицы содержится 35—45 различных белковых молекул.

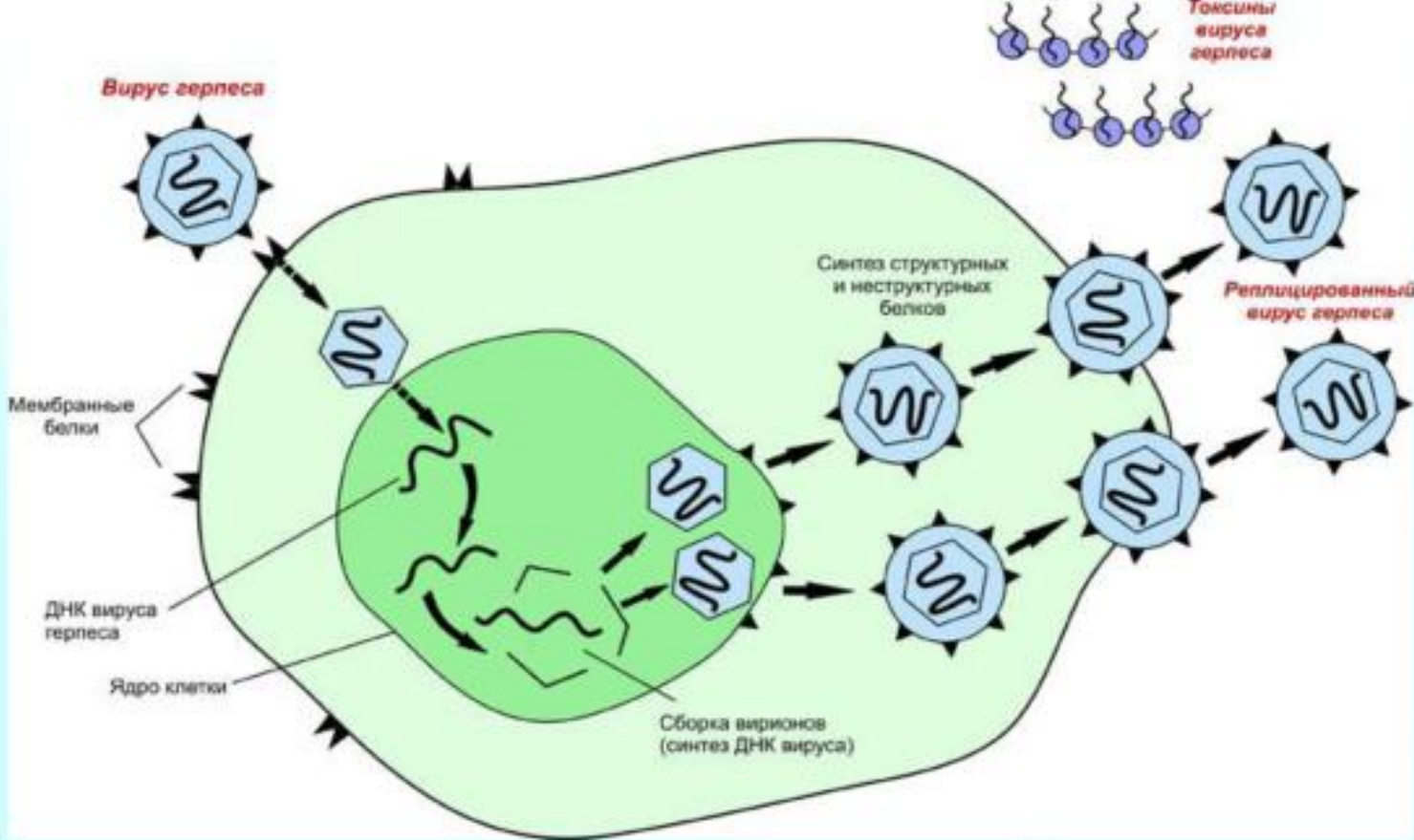
■ В центре вириона - икосаэдрический капсид размером около 125 нм. Капсид состоит из 162 капсомеров, сборка его происходит в ядре зараженной клетки.

■ Вокруг капсида – аморфный белковый «тегумент» – суперкапсидная оболочка.

■ Наружная оболочка вириона, образующаяся из мембраны зараженной клетки и содержащая поверхностные гликопротеины вируса.

Биологические особенности ВГ

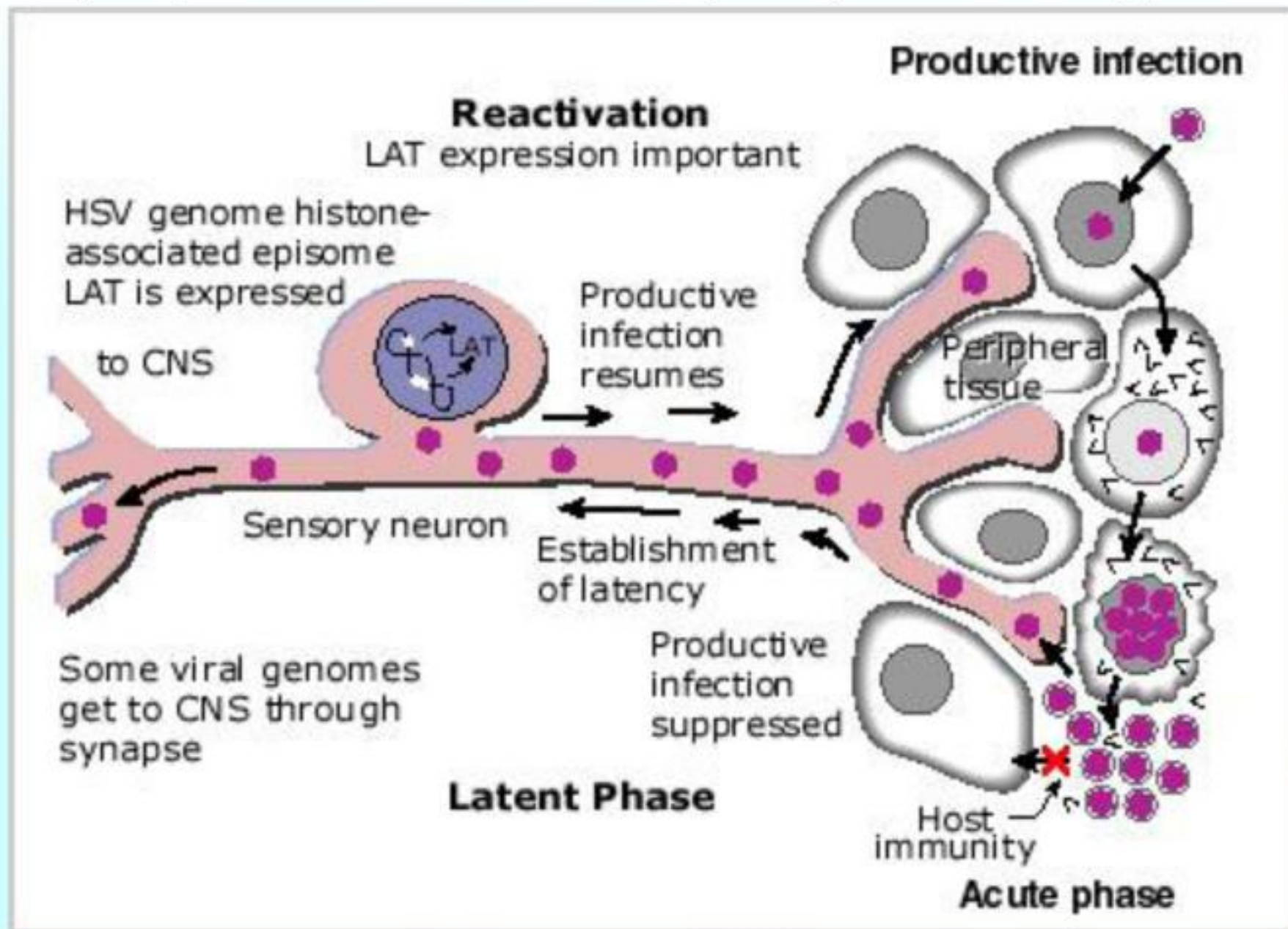
- **Внутриклеточные паразиты** (в т.ч. могут находиться в составе лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, моноцитов и макрофагов, что ведёт к распространению и защите от факторов гуморального иммунитета)
- **Генетические паразиты** (интегративные вирусы)- пожизненная персистенция
- Человек в течение жизни **может многократно инфицироваться** различными штаммами вируса
- В организме **может одновременно существовать несколько различных ВГ**
- Активация ВГ происходит вследствие **снижения силы специфического иммунного ответа**

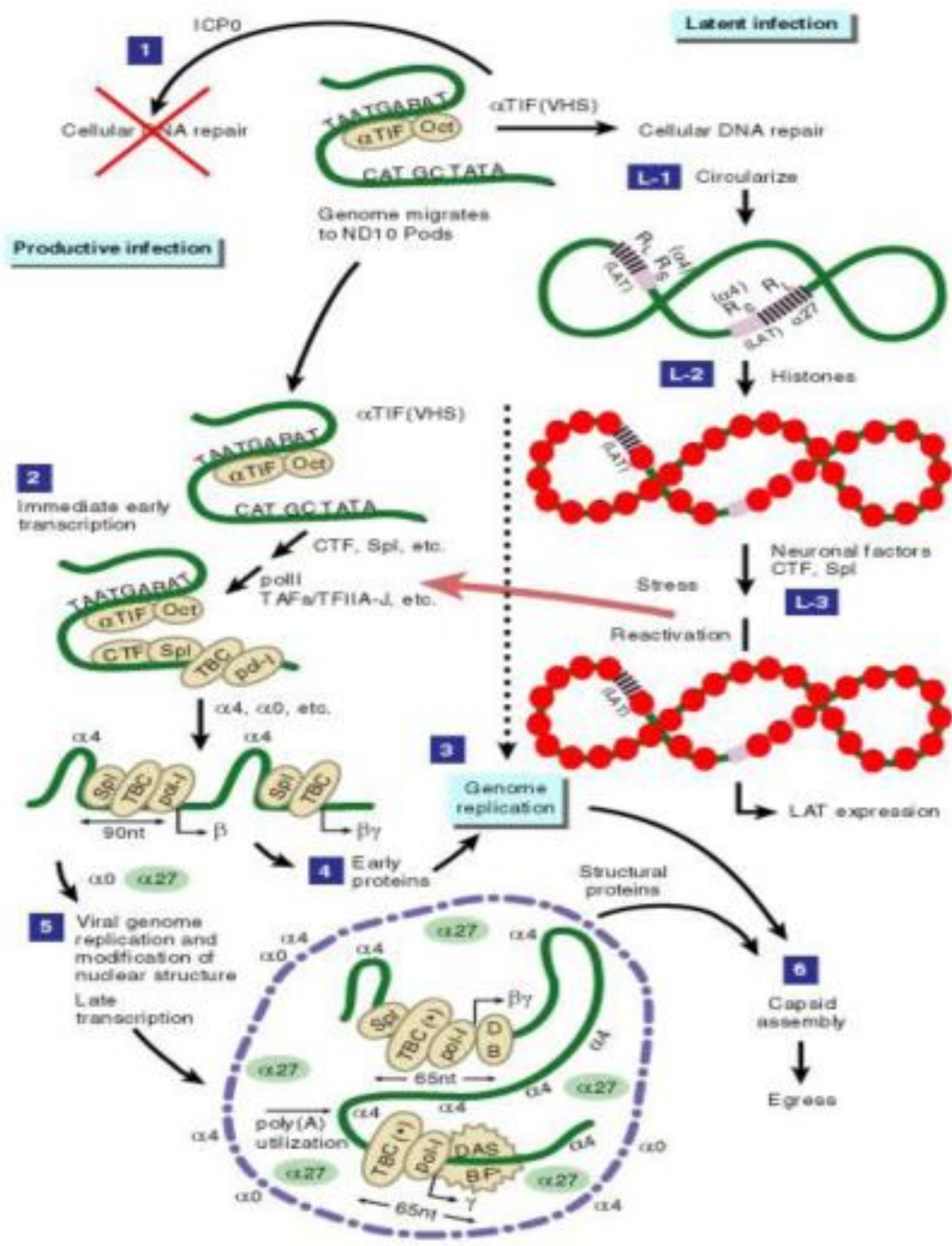


Механизм размножения вируса герпеса (продуктивная инфекция)

Проникновение вируса герпеса в клетку происходит путем взаимодействия вируса с рецепторами на мембране клетки. Соединяясь с рецептором, вирус герпеса теряет часть своих оболочек, "раздевается" и уже в таком виде двигается в клетке, цель его передвижения - ядро клетки. На мембране ядра герпесвирус полностью "раздевается", оставляя снаружи ядра еще одну оболочку. В ядре происходит собственно размножение вируса - репликация ДНК. Вирус как бы заставляет клетку хозяина работать на себя, т.е. участвовать в образовании новых вирусов. Одна клетка дает несколько миллионов вирусов. После сборки новых ДНК происходит синтез оболочек вируса - тегумента и суперкапсида. Для их построения вирус использует мембрану ядра пораженной клетки, нарушая ее целостность.

Продуктивная и латентная фазы развития вируса





Продуктивная и латентная фазы развития вируса

Иммунологический ответ

- Развитие специфического иммунного ответа с образованием Ат ко всем Аg вируса:
 - gB, gC, gD, gE, gG
 - типоспецифические Аg, связанные с нуклеокапсидом и липопротеиновой оболочкой
 - гаплотипоспецифические Аg, связанные с нуклеокапсидом и отражающие индивидуальные особенности каждого штамма
- Образование Ат:
 - IgM с 4 дня (7-10 дней), если после 14 дней титр на том же уровне или выше – инфицирование продолжается
 - IgG с 10-14 дня (21-28 дней), если дольше – инфицирование продолжается
- Выработка интерферонов (Альфа и Гамма)
 - нарушают образования вирусных частиц
 - препятствуют поступлению вируса в клетку
- Активизация НК - разрушают вирионы
- Активизация ЦТЛ (CD 8) – участвуют в уничтожении вируса

Варианты локализованных форм простого герпеса:

- **Поражение кожи:**
 - типичное
 - атипичное
 - зостериформное
 - язвенно-некротическое
- **Слизистой полости рта (стоматиты)**
- **Верхних дыхательных путей (герпетические фарингиты)**
- **Офтальмогерпес (конъюнктивит, ретинит, иридоциклит, хориоретинит, роговичная слепота)**
- **Поражение половых органов**



Herpes simplex HSV1



© 1996, Dermatology, University of Iowa

© 1996, Dermatology, University of Iowa

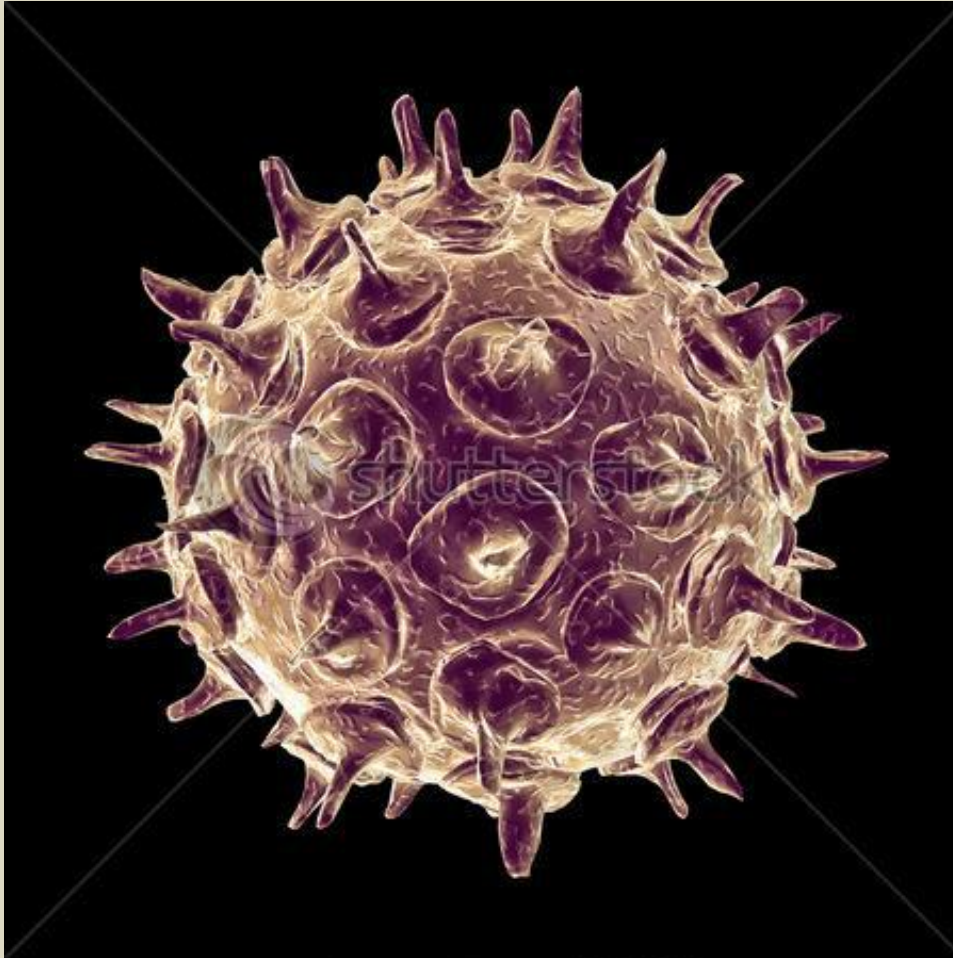
Herpes simplex HSV1



Поражение слизистой оболочки полости рта



Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая



www.shutterstock.com · 44951548

Один и тот же вирус вызывает два заболевания, которые отличаются по эпидемиологии и клинике. Вирус ветряной оспы - опоясывающего лишая относится к семейству Herpesviridae. По своим морфологическим свойствам он идентичен ВПГ, отличаясь от последнего некоторыми антигенами и биологическими свойствами.

Вирус ветряной оспы



Источником инфекции является больной человек, основной путь передачи - воздушно-капельный. При заболевании ветряной оспой у женщин в первые три месяца беременности, есть риск возникновения у ребенка врожденных пороков. Считают, что после перенесенной в детском возрасте ветряной оспы вирус может сохраняться в течение нескольких лет в клетках ганглиев задних корешков спинного мозга.

Патогенез и течение ветряной оспы



Входными воротами инфекции является слизистая оболочка дыхательных путей, в эпителиальных клетках которой происходит первичная репродукция вирусов. По лимфатическим сосудам они попадают в кровь, вызывая вирусемию. С кровью заносятся в эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек.

Ветряная оспа



Вследствие этого на фоне общей интоксикации и повышения температуры возникает наиболее типичный клинический признак заболевания - полиморфная сыпь, которая характеризуется быстрой сменой (в течение нескольких часов) стадий ее развития. Чаще сыпь вначале появляется на коже туловища, распространяясь затем на шею, лицо, конечности.

Иммунитет

У людей, перенесших в детском возрасте ветрянную оспу, формируется стойкий иммунитет. В сыворотке крови циркулируют вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела. Но они не могут предотвратить рецидивы болезни, поскольку очаг персистирующей инфекции сохраняется в ганглиях спинного мозга.

Опоясывающий лишай



На коже туловища, чаще по ходу межреберных нервов, возникают высыпания, везикулы, которые могут сливаться, напоминая сплошную ленту. Высыпания сопровождаются жжением и зудом.

Опоясывающий лишай

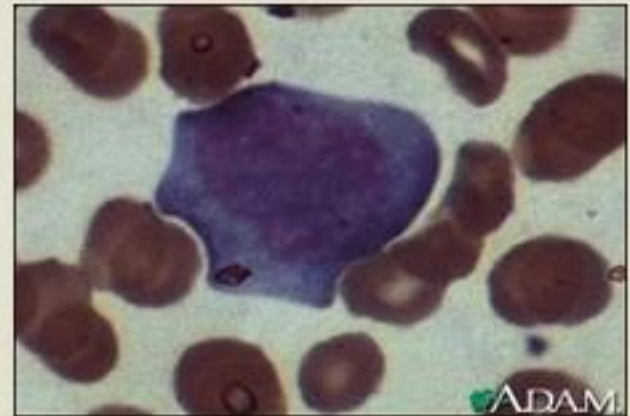


Опоясывающий лишай

В основе клинической симптоматики и патогенетических механизмов опоясывающего лишая лежит поражение вирусом задних корешков спинного мозга. Отсюда вирус распространяется по чувствительным нервным стволам к коже, но его патогенное действие проявляется только после активации провоцирующими факторами, которые приводят к иммунодепрессивному состоянию организма

ВГ– 4 (вирус Эпштейн-Барра) Инфекционный мононуклеоз

- Среди населения 50% детей и 85% взрослых имеют Ат к ВЭБ
- Выделение вируса во внешнюю среду в течение 1-1,5 лет после перенесенной инфекции
- Вирус поражает лимфоидную ткань (Т и В лимфоциты)
- Характеризуется:
 - острым началом
 - тонзилитом
 - лимфоаденопатией
 - увеличением печени и селезёнки
 - появлением в крови мононуклеаров



Инфекционный мононуклеоз

Острая антропонозная вирусная болезнь с аспирационным механизмом передачи возбудителя, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр. Характеризуется лихорадкой, поражением лимфатической системы, циклическим течением, ангиной, фарингитом, гепатолиенальным синдромом и своеобразными изменениями гемограммы.

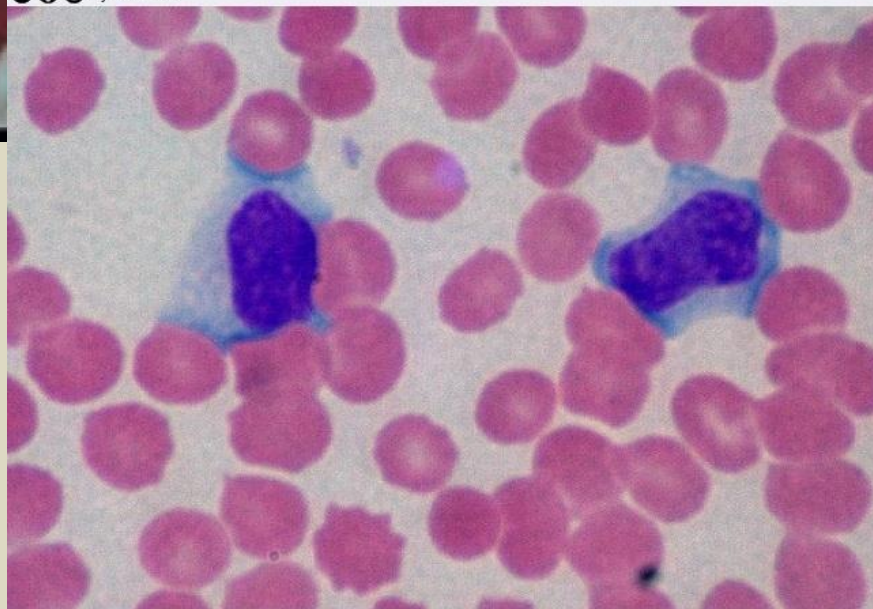
ФОРМЫ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШЕЙНА-БАРРА

1. Инфекционный мононуклеоз
2. Лимфома Беркита –поражаются преимущественно мужчины и дети старшего возраста с появлением внутрибрюшинных опухолей, лимфаденопатия, болезненные конгломераты под нижней челюстью. Заболевание встречается преимущественно в странах Азии и Африки.
3. Назофарингеальная карцинома - злокачественное опухолевое образование носоглотки, которое встречается среди мужского населения в Китае
4. При ВИЧ - инфекции - «волосатая» лейкоплакия языка и др. лимфоидные образования
5. Хроническая форма (длительное повышение температуры, головная боль, общая слабость, лимфаденопатия, гепатит, спленомегалия, экзантема)

Инфекционный мононуклеоз

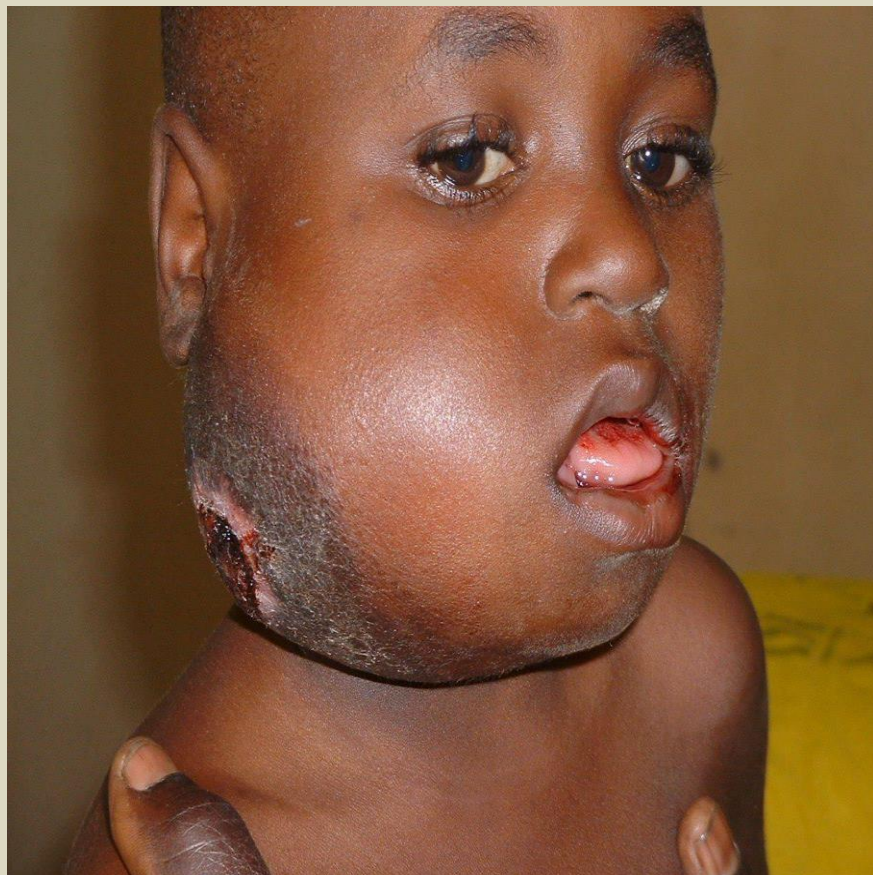


CC BY: euthman



medicina360.com

Лимфома Беркитта



Назофарингеальная карцинома



ВГ-5 ЦМВ

Цитомегаловирусная инфекция

- Выделение вируса во внешнюю среду от нескольких месяцев до 4-8 лет после перенесенной инфекции
- Врожденная ЦМВ у 1% новорожденных
- При переливании крови инфицируется от 15 до 40-% детей и 2-3% взрослых, при трансплантации 5%.
- Размножение вируса в лейкоцитах и фагоцитах.
- Тропность вируса к слюнным железам и почкам
- Латентная форма у 90%. У 10% - сиалоденит, гриппоподобный, моноклеозоподобный синдром (редко тонзилит, нет лимфоаденопатии).
- Генерализованная форма:
(на фоне глубокого иммунодефицита: вялотекущая пневмония,
лихорадка, увеличение печени)
- На фоне ВИЧ инфекции часта причина смерти.

ВГЧ – 6 и 7 типа

- Вирус целенаправленно поражает Т и В лимфоциты, а также нейроглиальные клетки
- Клинические проявления:
 - Внезапная экзантема (Roseola Infantum) - острая детская инфекция. Заболевание проявляется внезапным подъемом температуры, когда через несколько дней она снижается, появляется бледно-розовая сыпь.
 - Синдром хронической усталости (миалгический энцефалит)
 - Лимфопролиферативные заболевания
 - Злокачественные лимфомы



ВПГ- 8 типа

- ВПГ-8 у 50% больных с Саркомой Капоши, также выделен у больных с лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями.
- Репликация вируса в В-лимфоцитах и как следствие остановка клеточного цикла иммунитета, идукция апоптоза.
- Может обнаруживаться в предстательной железе, семенной жидкости, тканевых пробах мочеполовых путей.
- Возможна передача половым путём



Диагностика:

- Клинически.
 - Вирусологический метод (культивирование вирусов *in vitro* на культуре клеток)
 - Обнаружение вирусных Ag:
 - иммунофлюоресцентный
 - электронная микроскопия
 - ИФА
 - ПЦР
 - цитологическая диагностика
- Зависит от качества забора материала, стадии заболевания, условий хранения и транспортировки.
- Серологическая (определяем Ат: IgM, IgG)

Принципы лечения герпетических инфекций:

■ **Использование противовирусных препаратов**

Требования к препаратам:

- проникать в клетку
- обладать минимальной цитотоксичностью
- действовать избирательно
- не вызывать привыкания и не накапливаться в организме

■ **Иммунокоррекция**

■ **Симптоматическая терапия**

■ *Непосредственное лечение острой формы или рецидива*

■ *Профилактика*

■ Трудности лечения:

- нет чёткого понимания механизмов заболевания и частоты рецидивирующего течения
- отсутствие высокоэффективных и доступных противогерпетических химиопрепаратов

Противовирусные препараты

Аномальные нуклеозиды:

(встраиваются в вирусную ДНК, нарушая репликацию ВГ)

- Ацикловир: 200 мг x 5 раз в день 5-7 дней (10-14)
- Фамвир 250 мг x 2 раза в день 7 дней
- Валтрекс 500 мг x 2 раза в день 7 дней

На фоне иммунодефицита, при лечении рецидивирующих форм дозировка увеличивается в 2 раза

- Ацикловир крем 5%, глазная мазь 5% - местно

Аналоги пирофосфата (ингибируют вирусспецифические ферменты, блокируя синтез ДНК):

- Фоскарнет 60 мг/кг x 3 раза в день в/в не меньше 5 дней

Интерфероны - это низкомолекулярные гликопротеиды, вырабатываемые клетками макроорганизма при воздействии на них вирусов. Обладают широким противовирусным эффектом. Механизм действия: вызывают образование рибосомами ряда ферментов, ингибирующих и-РНК и нарушающих трансляцию вирусных белков.

Типы интерферонов: альфа-интерферон (лейкоцитарный, IFN-альфа), бета-интерферон (фибробластный, IFN-бета), гамма-интерферон (иммунный интерферон, продуцируемый Т-лимфоцитами, IFN-гамма).
Показания: В качестве противовирусных средств в основном используют альфа-интерферон (альфа-2В, альфа-2А).

Синонимы: **виферон, реаферон.**

Применяется при герпетических кератитах, комплексная терапия простого герпеса.

Способностью индуцировать выработку эндогенного ИФ обладает большая группа природных и синтетических соединений: **левализол, дибазол, витамин В12, продигозан, полудан, арбидол и др.**



Спасибо за внимание