

# BIOLOGICAL THREAT REDUCTION PROGRAM



## Віруси геморагічних гарячок: вірусологія / патологія / імунологія

Course Number

**TRNHUM-00344**

Rev.00

Document prepared by: **WRAIR / Thomas**

**Updated Aug 2009: USAMRIID/Mody**

Activated **AUG 2009**





# Віруси геморагічних гарячок: патофізіологія та імунологія

- Загальні принципи для всіх вірусів геморагічних гарячок
- Імунопатологія
- Загальна патологія





# Концепція патогенезу





# Віруси геморагічних гарячок: загальні принципи

- Діапазон тяжкості двох механізмів хвороби
  - судинна проникливість → < об'єм плазми → шок
  - Порушення коагуляції → крововилив

шок, коагулопатія, некроз

змінена судинна функція

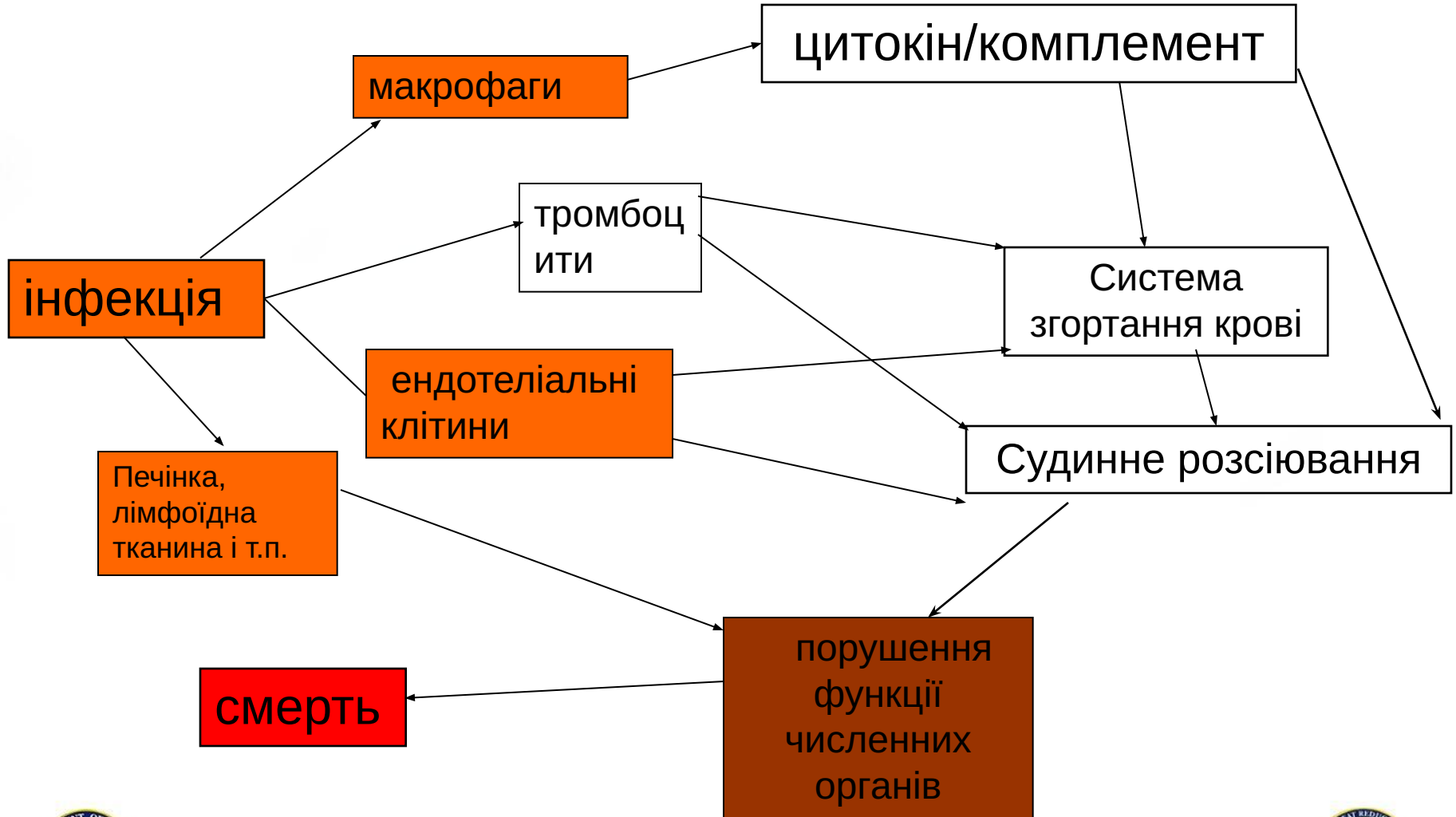
Ебола-Заїр  
ККГГ  
S. A. аренавіруси  
Малий % випадків  
жовтої гарячки

Вірус  
Hanta  
Денге





# Вірусні геморагічні гарячки: загальні принципи патогенезу





# Arenaviridae: патологія: загальні принципи

- Інфекція розпочинається у слизу носоглотки
- Поширюється через численні клітинні мономолекулярні шари без цитопатогенного ефекту
- Тканини не людського примату інфікується без гістологічного пошкодження
- Крововилив
  - інгібітор накопичення тромбоцитів
  - тромбоцитопенія
- Гарячка Ласа: обмежується реакцією клітинного імунітету
- Arenaviridae Нового Світу: клітинний та гуморальний імунітет





# Вірусові: патологія: загальні принципи

- Вірус гарячки долини Рифт
  - руйнує інфіковані клітини
  - гемостатичне порушення
    - васкуліт
    - некротичний гепатит
  - інтерферон- $\alpha$  призначається профілактично чи після інфекції
    - Захищає від вірусемії / пошкодження клітин печінки
  - Видужання, пов'язане з нейтралізацією антитіла





# Filoviridae: патологія: загальні принципи

- Не людські примати та люди
  - Дуже вірулентний
  - Некроз внутрішніх органів
    - печінки, селезінки, нирок
    - Сприяє вірусному клітинному пошкодженню
    - Пошкодження мікроциркуляції
    - Запальний інфільтрат відсутній
- Цитоксичний до клітин
- Не людські примати: розвивають ДВС-синдром







# Flaviviridae: патологія: загальні принципи

- Вірус жовтої гарячки
  - руйнування інфікованих клітин
  - гепатоцитна інфекція / дегенеративність без запалення
  - нейтралізоване антитіло
    - Пов'язане з виведенням вірусемії
    - Пов'язане з прогресією до крововиливу/шоку





# Віруси геморагічних гарячок: умнопатологія: загальні принципи

- Взаємодії між агентами та макрофагами / дендритичними клітинами
- Віруси ГГ розмножуються в середині цих імунних “сторожеві” клітин
- Нові віріони сіють додаткові “сторожеві” клітини
- Нові віріони інфікують паренхимні клітини різних органів
- Швидке вірусне поширення прискорюється < інтерферону типу I (IFN)
- Макрофаги вивільняють цитокіни, хемокіни та медіатори
- Зміни у судинній функції
- Переміщення в системі коагуляції до стану прокоагулянту





# Віруси геморагічних гарячок: прямі цитопатогенні ефекти

- Віруси геморагічних гарячок
  - вражають численні типи клітин і зв'язують численні поверхневі молекули клітин
  - мають загальну поверхневу глікобілкову основу → вхід до клітини
- Різні впливи вірусної реплікації на клітини-мішені
  - вірус Денге: незначне пошкодження
  - філовіруси: руйнують рухливі/щільні макрофаги і дендритні клітини
- Причина клітинного некрозу
  - відхилення метаболітів до вірусної реплікації
  - переривання клітинної структури /функції мембрани (оболонки)
  - токсичний ефект вірусних білків
  - апоптоз порівняно з некрозом (жовта гарячка)





# Віруси геморагічних гарячок: непрямі ефекти

- Інфекція макрофагів і дендритних клітин
  - Протизапальні медіатори
    - IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , HE вивільняються
  - Вивільнення хемокіну
  - Синтез тканин





# Вірусні геморагічні гарячки: патофізіологія: Arenaviridae: у людей

- Гарячка Ласа
  - Різний некроз без запальної реакції
  - печінка, селезінка, наднирники
  - Клінічна тяжкість перебігу не співпадає з гістологічними змінами
- Аргентинська та Болівійська ГГ
  - Невеликі вогнищеві крововиливи на поверхні слизової оболонки
  - Некроз печінки (менш тяжкий, ніж при гарячці Ласа)
  - бронхопневмонія (вірусна чи вторинна бактеріальна)
  - Аргентинська ГГ = >> інтерферон (IFN- $\alpha$  (від 6 до 12 днів після інфекції), летальні випадки
- Аутопсія: перевірка тканин
  - Вірус хунін/мачупо: вірусний антиген, вірус, віріони (селезінка, лімфатичні вузли, кістковий мозок)
  - Гарячка Ласа: печінка (плацента вагітних жінок)





# Віруси геморагічних гарячок: патофізіологія: Bunyaviridae: ККГГ

- Ендотелій вражається 2 шляхами
  - непрямий: вірусні фактори або розчинні фактори отримані від хазяїна
  - прямий: вірусна інфекція та реплікація
- Гемостатична неспроможність
  - Накопичення тромбоцитів і дегрануляція
  - Активація внутрішньої системи згортання крові
  - ДВС-синдром(DIC)
- Реактивний гемофагоцитоз
  - Роль цитопенії, що спостерігається (?)
  - Надмірна активність моноцитів до високих рівнів Th1 цитокінів
    - IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 (зв'язок із > смертності)





# Віруси геморагічних гарячок: патофізіологія: Bunyaviridae: ККГГ

- Серії випадків (1981-87 рр.) у Південній Африці
- 50 хворих (15 летальних випадків, 35 пацієнтів вижили)
- Причини смерті
  - Крововилив у мозок, анемія, шок, інфаркт міокарду, набряк легень
- Патологічні результати
  - Некротичні ураження печінки
    - 5 із 7 зразків
    - Неправильне поширення
    - Різні ураження (25%-75%)
  - Тромб
    - Центральна і воротна вени

Rev Inf Dis. 1989; 11:S794





# Віруси геморагічних гарячок: патофізіологія: Bunyaviridae: ГГРС

Корея: 1952 р., серія випадку, 39 летальних випадків

- Зміни судинної системи
  - закупорка капілярів
  - діapedез еритроцитів
  - змінена капілярна проникливість
- Нирки
  - Гіперемія: мозкова частина нирки
  - проміжний набряк кори
- Система кровотворення
  - закупорка
  - мегокаріоцитарна гіперплазія
- Шлунко-кишковий тракт
  - петехії та екхімоз
- ЦНС
  - розсіяні петехії
  - набряк мозку

- Серцево-судинна система
  - Від легкого до помірного розширення 4 камер
  - Субендокардинальні крововиливи (RA)
- Слизова залоза
  - Злегка збільшена
  - Вогнищевий некроз, зовнішня доля
- Наднирникова залоза
  - Гіперемія та вогнищевий некроз
- Дихальна система
  - набряк та бронхопневмонія
  - печінка / жовчний міхур
  - некроз / набряк
- Підшлункова залоза
  - Розширення ацинозних і підшлункових каналів



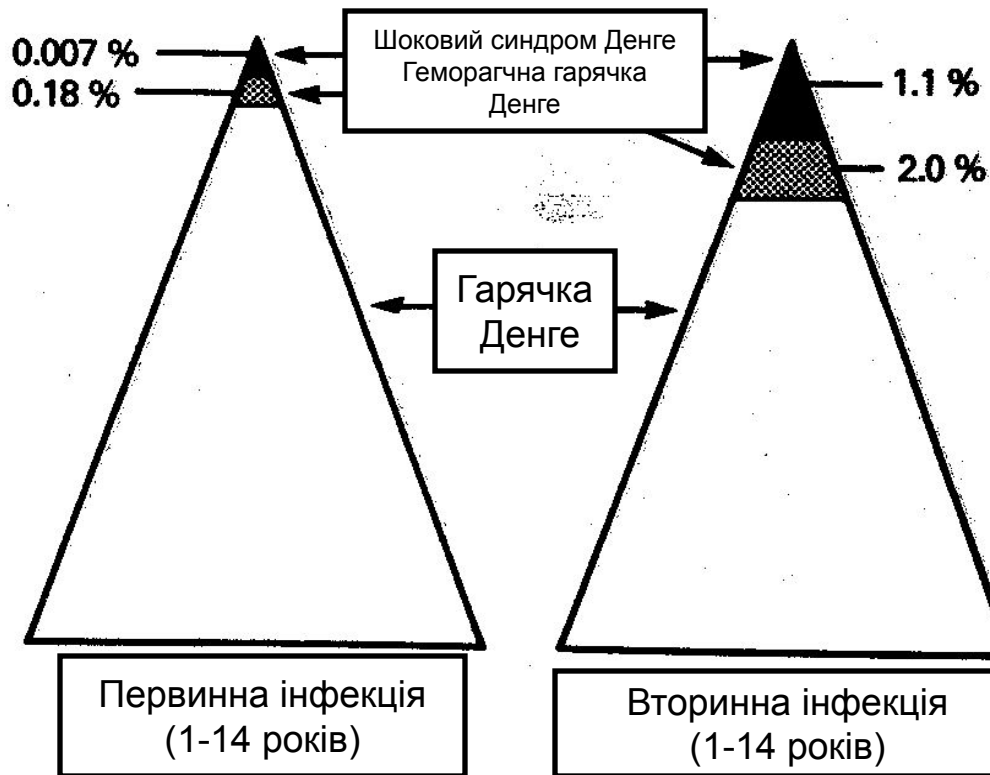




# Віруси геморагічних гарячок: патофізіологія: Filoviridae

- Патогенні механізми
  - Зв'язування з клітинами-мішенями
  - Вірусні цитопатогенні ефекти
  - Пригнічення вроджених реакцій імунної системи
  - Модифікація адаптивних імунних реакцій
  - Bystander apoptosis лімфоцитозу

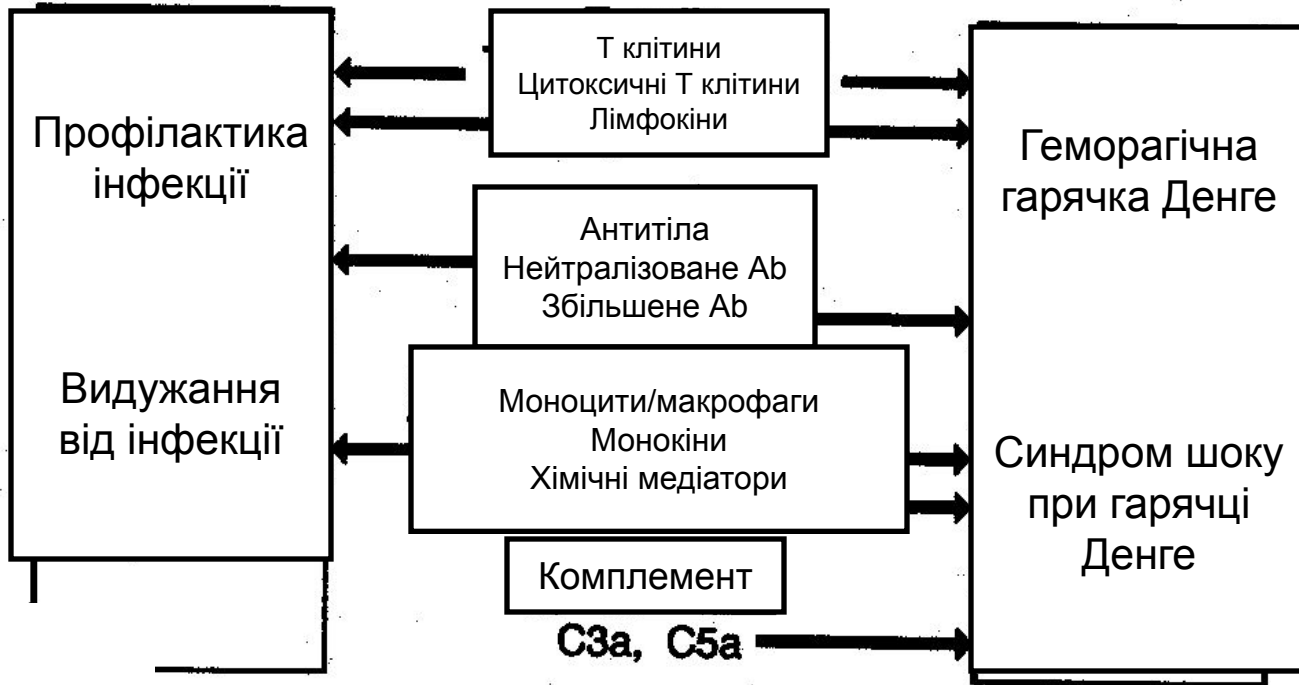




Малюнок 1. Геморагічна гарячка Денге та шоковий синдром Денге вражає дітей віком від 1-14 років

Kurane & Ennis Immunology 1992;4:121





Малюнок 2. Імунні реакції до вірусів Денге , що сприяють контролю за вірусною інфекцією і патогенезу геморагічної гарячки Денге/синдрому шоку Денге

Kurane & Ennis Immunology 1992;4:121





# Патофізіологія: жовта гарячка

- Первинні ураження (0 до 24 годин після інфекції)
  - інфекція макрофагів печінки (клітини Капфер)
  - нирки, кістковий мозок, селезінка, лімфатичні вузли
- Гепатоцити (24 до 48 годин після інфекції)
  - інфекція та дегенерація
  - поширення середньої зони (спостерігають вірусну РНК)
  - дегенерація еозонофілів (тіла Councilman = апаптозис)
- Ниркові
  - дегенерація еозонофілів / жирові зміни у протоках
  - нирковий гострий некроз каналців
- Селезінка, лімфатичні вузли, мигдалики, пейерові бляшки
  - Некроз зародкових центрів
- Гіпотензія і шок
  - Порушення регуляції цитокінів і бактеріальний шок





# Віруси геморагічних гарячок: патофізіологія та імунологія

ПИТАННЯ?

