

Герпесвирусы

Герпесвирусы (семейство Herpesviridae)

3 п/сем:

Alphaherpesvirinae

Betaherpesvirinae

Gammaherpesvirinae

Alphaherpesvirinae

- вирус простого герпеса - ВПГ тип 1 (Herpes simplex virus тип 1; HSV-1), или герпесвирус человека ГВЧ-1 →
Оральный герпес, энцефалит,
- вирус простого герпеса - ВПГ тип 2 (Herpes simplex virus тип 2; HSV-2), или герпесвирус человека - ГВЧ-2 →
- Генитальный герпес, менингоэнцефалит, карцинома шейки матки,
- вирус ветряной оспы-опоясывающего лишая (Varicella-zoster virus; VZV), герпесвирус человека - ГВЧ-3 →
- Ветряная оспа, опоясывающий лишай (герпес)

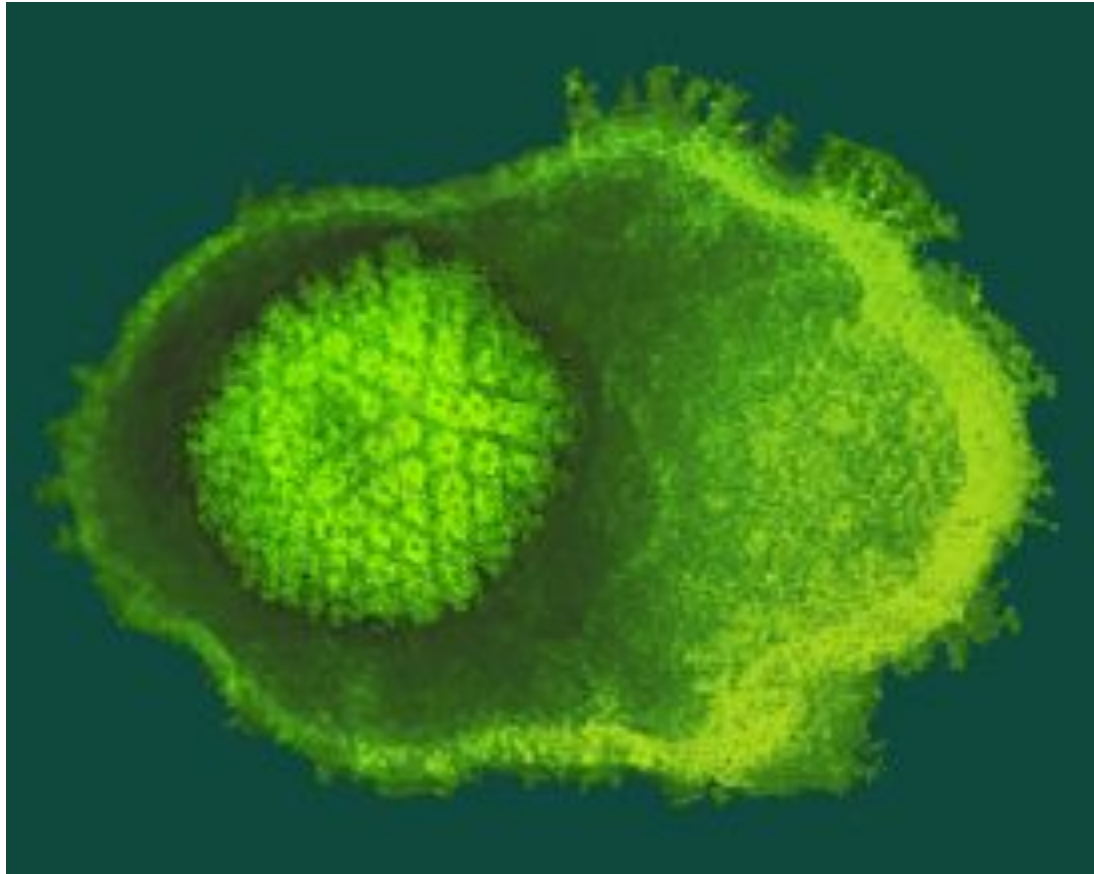
Betaherpesvirinae

- Цитомегаловирус (Cytomegalovirus) - ГВЧ-5 = Цитомегалия, рак предстательной железы
- Herpes lymphotropic virus - ГВЧ-6 = Экзантема младенцев (до 2 лет), синдром хронической усталости
- Герпесвирус человека – 7 = ГВЧ-7

Gammaherpesvirinae

вирус Эпштейна-Барр - ВЭБ - (Epstein-Barr virus; EBV), или герпесвирус человека -ГВЧ-4 = Инфекционный мононуклеоз,
лимфома Беркитта, назофарингеальная
карцинома

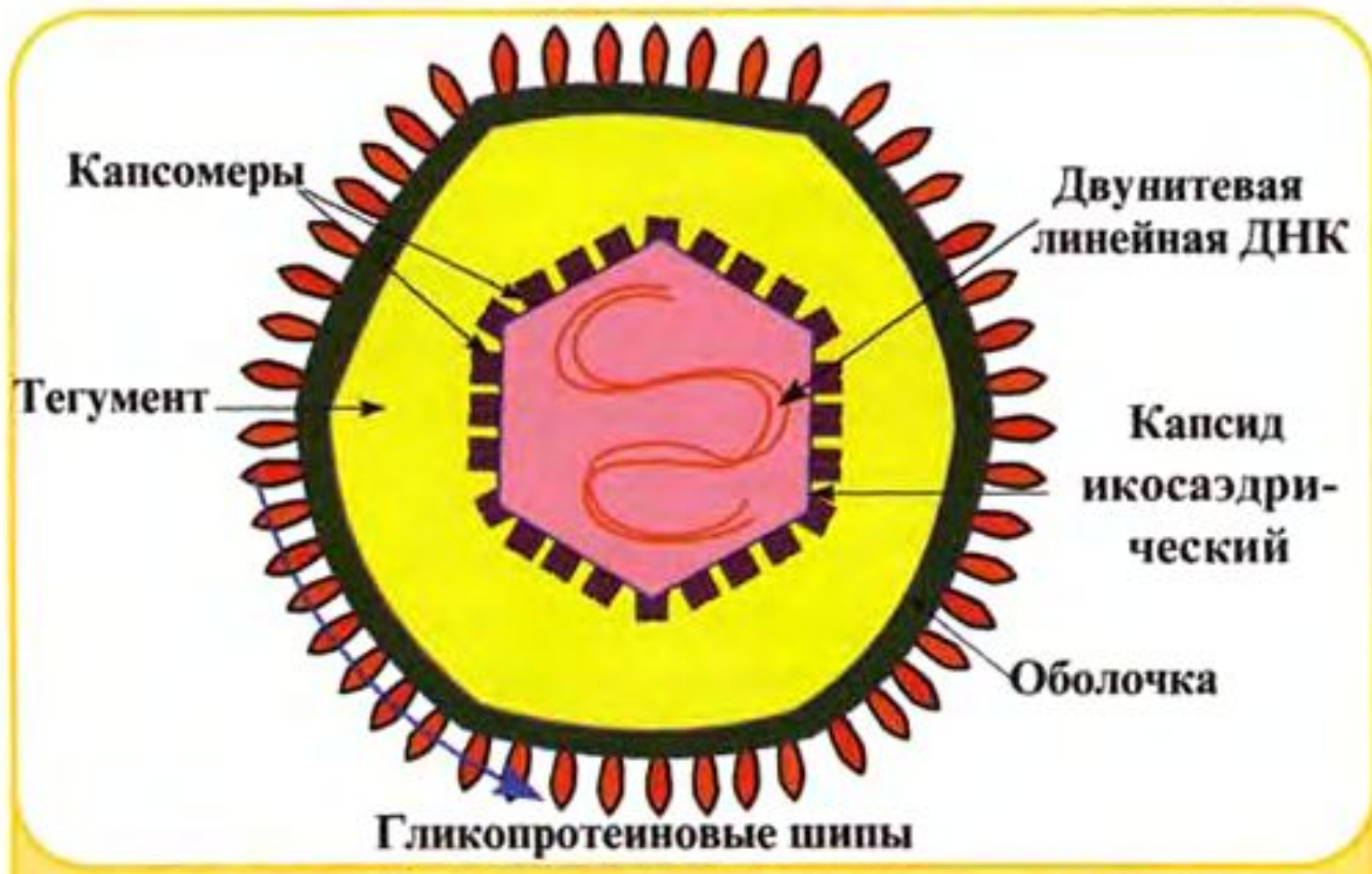
Герпесвирус



Структура герпесвируса

- Герпесвирусы имеют овальную форму.
- В середине вириона находится двухнитевая линейная ДНК, окруженная икосаэдрическим капсидом, состоящим из 162 капсомеров.
- Снаружи вирус окружают оболочка с гликопротеиновыми шипами, сформированными из внутреннего слоя ядерной мембраны.
- Пространство между капсидом и оболочкой называется тегумент (содержит вирусные белки и ферменты, необходимые для инициации репликации).

Схема строения герпесвируса



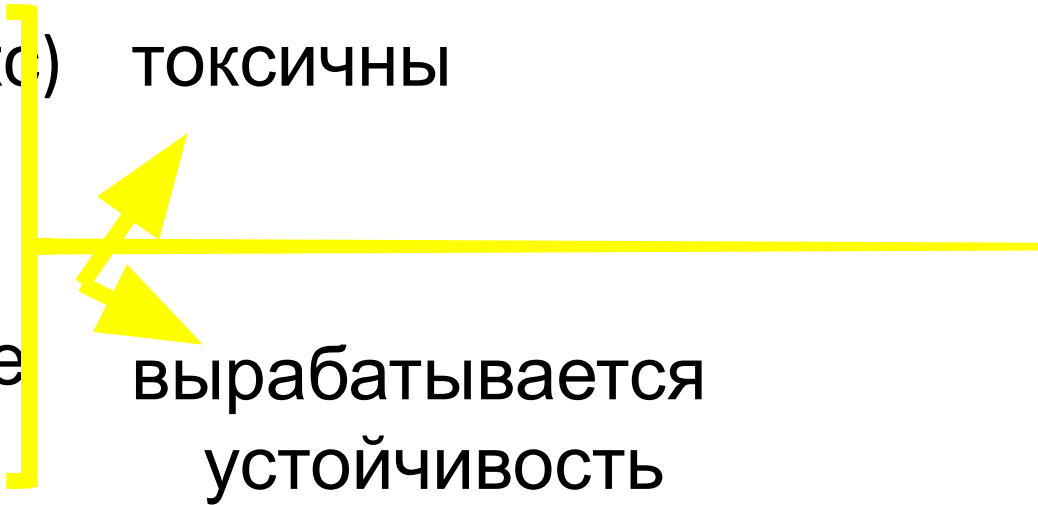
Вирус простого герпеса

- относится к роду Simplexvirus.
- Вызывает простой герпес (herpes simplex), характеризующийся везикулезными высыпаниями на коже, слизистых оболочках, поражением центральной нервной системы и внутренних органов, а также пожизненным носительством (персистенцией) и рецидивами болезни.
- существует в организме в латентной форме до момента реактивации.
- Вирус простого герпеса включает два типа:
 - ВПГ-1 поражает область рта, глаз, ЦНС
 - ВПГ-2 — гениталии.

Микробиологическая диагностика простого герпеса

- Исследуют содержимое герпетических везикул, слюну, соскобы с роговой оболочки глаз, кровь, сперму, мочу, цереброспинальную жидкость и мозг при летальном исходе.
- 1. **В мазках**, окрашенных по Романовскому—Гимзе, наблюдают синцитий — гигантские многоядерные клетки с увеличенной цитоплазмой и внутриядерными включениями Каудри.
- 2. **Заражают** культуру клеток HeLa, Her-2, человеческих эмбриональных фибробластов. Проводят внутри- мозговое заражение куриных эмбрионов или мышей-сосунков, у которых развивается энцефалит.
- **Идентификация вируса**: РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител; ПЦР.
- **Серодиагностику** проводят с помощью РСК, РИФ, ИФА и РН по нарастанию титра антител (IgM.IgG).

Химиотерапия инфекций, вызываемых ВПГ

- ациклавир (зовиракс) токсичны
 - фамциклавир
 - другие модифицированные нуклеозиды
 - интерферон
 - индукторы интерферона
- 
- вырабатывается
устойчивость

Специфическая профилактика рецидивирующего герпеса

Специфическая профилактика рецидивирующего герпеса осуществляется в период ремиссии многократным введением **инактивированной культуральной герпетической вакцины**



снижение частоты возникновения рецидивов.

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster virus*; VZV)

- относится к роду *Varicellovirus*;
- имеет самый малый геном среди герпесвирусов.

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster virus*; VZV)

вызывает **две болезни**: ветряную оспу и опоясывающий герпес (лишай).

- **Ветряная оспа** (*varicella*) встречается главным образом у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде везикул с прозрачным содержимым. Вирус передается воздушно-капельным путем.
- **Опоясывающий герпес** (*herpes zoster*), или опоясывающий лишай, — эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь сопровождается везикулезной сыпью по ходу нервов, лихорадкой и неврологическими нарушениями. Опоясывающим герпесом болеют в основном взрослые; болезнь развивается в результате реактивации вируса, персистирующего в организме, т. е. вируса, сохранившегося после перенесенной в детстве ветряной оспы.

Ветряная оспа: патогенез

- аэрозольный
- контактный



первичная репликация в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей



лимфатические сосуды

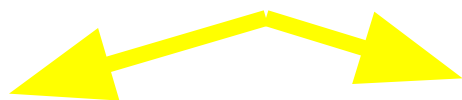


кровь



вторичная репликация в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочках всего организма

- высыпания на коже и слизистых



мацерация пузырьков

трансплацентарно
(в первый триместр беременности)



передача вируса



патология плода

Ветряная оспа: иммунитет

- пожизненный
- не предотвращает развития опоясывающего герпеса
- сопровождается увеличением супрессорной активности (во время заболевания) ⇒ транзиторный иммунодефицит

Патогенез опоясывающего герпеса

ветряная оспа



персистенция вируса в ганглиях задних корешков спинного мозга



активация

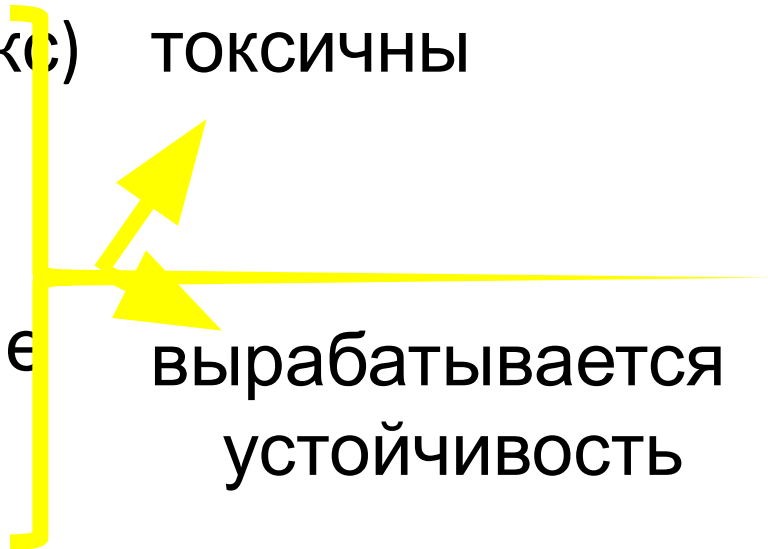


везикулёзные высыпания по ходу межрёберных нервов

Микробиологическая диагностика ветряной оспы и опоясывающего герпеса

- **Исследуют** содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки и кровь.
- Вирус выявляют в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, **по образованию синцития и внутриядерных включений**.
- Вирус **растет** (после длительного инкубационного периода) в человеческих диплоидных фибробластах.
- **Идентифицируется** вирус в РИФ, РСК, ИФА и реакции нейтрализации.
- **При серодиагностике** применяют ИФА, РСК и

Химиотерапия инфекций, вызываемых ВПГ

- ациклавир (зовиракс) токсичны
 - фамциклавир
 - другие
модифицированные
нуклеозиды
 - интерферон
 - индукторы
интерферона
- 
- вырабатывается
устойчивость

Специфическая профилактика ветряной оспы и опоясывающего герпеса

- Разработана **живая вакцина для VZV**, но не применяется, т.к. может вызвать в дальнейшем нарушения иммунного статуса.
- В очагах ветряной оспы ослабленным детям можно вводить препараты **иммуноглобулина**.

Вирусы полиомиелита

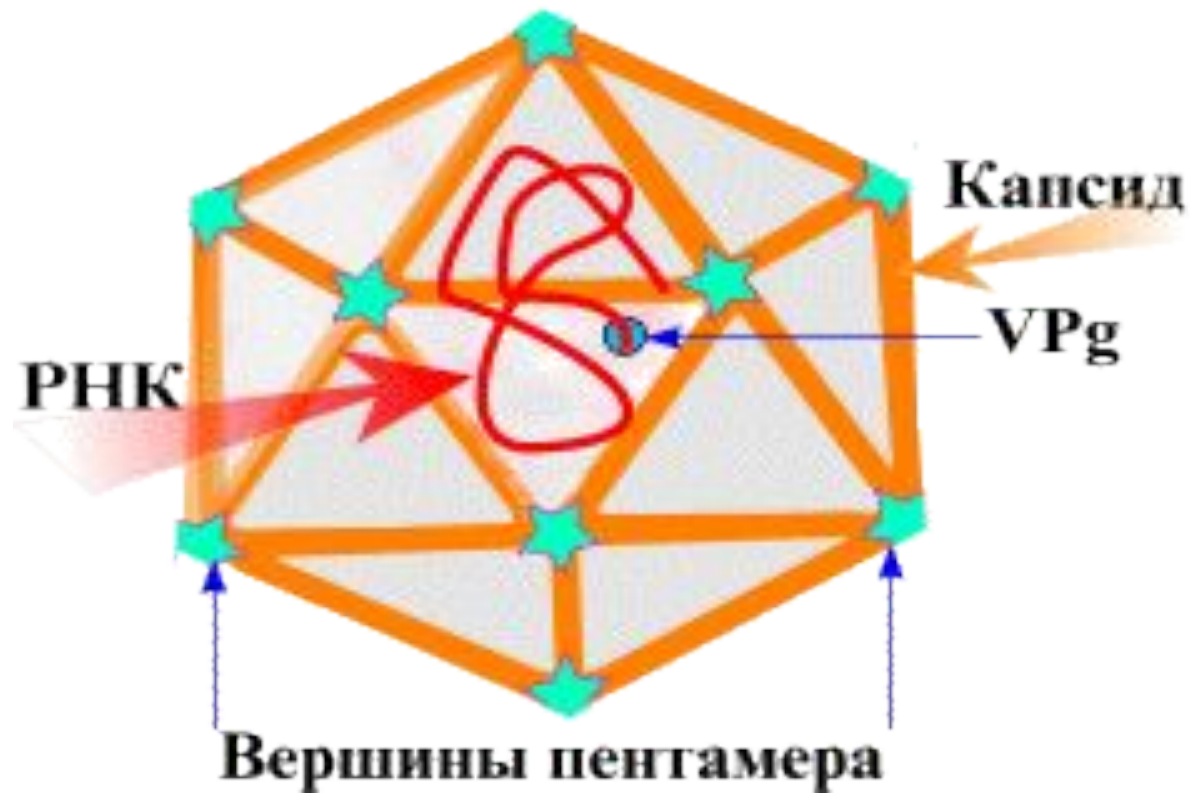
- Семейство **Picornaviridae**
- род **Enterovirus** (от греч. enteron-кишка)

Вирусы полиомиелита:

структура

- Пикорнавирусы относятся к простым вирусам (без оболочки).
- Однонитевая плюс РНК с протеином VPg окружена икосаэдрическим капсидом.
- Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров), каждый из которых в свою очередь состоит из 5-ти белковых субъединиц (протомеры).
- Протомеры образованы 4-мя вирусными полипептидами (VP1, VP2, VP3, VP4).

Схема строения вируса полиомиелита



Вирусы полиомиелита:

структура

- Различают 3 серотипа вирусов полиомиелита (1, 2, 3), которые не вызывают перекрестного иммунитета, поэтому для специфической профилактики полиомиелита применяются убитые или живые вакцины, состоящие из всех трех типов вирусов.
- Все серотипы патогенны для обезьян, у которых возникает заболевание сходное с полиомиелитом человека.

Вирусы полиомиелита

- Вызывают **полиомиелит** - острое лихорадочное заболевание, сопровождающееся поражением серого вещества спинного мозга и ствола головного мозга, в результате чего развиваются вялые атрофические параличи и парезы мышц ног, туловища, рук.

Патогенез полиомиелита

полиовирус



входные ворота

- эпителий
 - рта
 - носоглотки



первичная репродукция

- эпителий
 - рта ⇨ передача в эпид. очагах
 - кишечника ⇨ основной путь передачи
- лимфоузлы
 - глоточное кольцо
 - пейеровы бляшки



кровь

Патогенез полиомиелита



образование иммунных комплексов



повышение проницаемости
гематоэнцефалического барьера



нейроны

(через аксоны периферических нервов)

- ГОЛОВНОГО МОЗГА
- СПИННОГО МОЗГА



Патогенез полиомиелита



вторичная репродукция

- двигательные нейроны передних рогов спинного мозга
- нейроны продолговатого мозга



- дегенеративные (часто необратимые)
- кристаллоподобные скопления в цитоплазме нейронов



вялые атрофические

- парезы
- параличи

Полиомиелит: иммунитет

- гуморальный
- типоспецифический
(вируснейтрализующие антитела)
- пожизненный

Вирусологическая диагностика полиомиелита

носоглоточный смыв, кровь,
фекалии, мозговая ткань



культура клеток



ЦПД



РСК – полиовирус

РН – тип



ИФА, РПГ, ПЦР

дифференциация с вакцинным
штаммом

сыворотка, ликвор



нарастание (на 2-3 неделе)
титра Ig

Специфическая профилактика

- 1) живая пероральная вакцина А.Сэбина, М.П.Чумакова и А.А.Смородинцева, полученная из 3 типов вируса, аттенуированных А.Сэбином путем селекции мелкобляшечных вирусов;
- 2) инактивированная формалином вакцина Дж.Солка.
- 3) иммуноглобулин

Вирусы, вызывающие эпидемические гепатиты

Вирус гепатита А

- семейство **Picornaviridae**
- род **Hepatovirus**

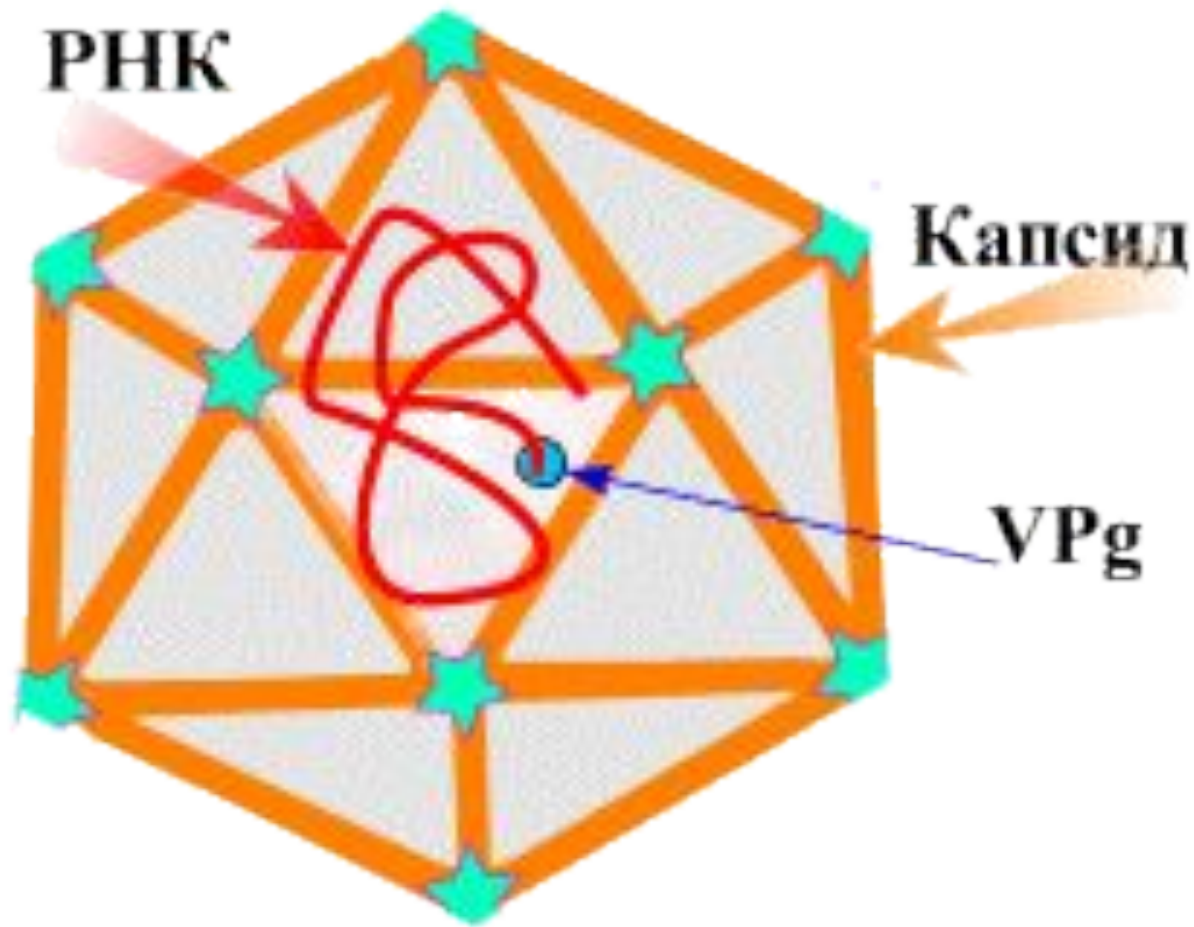
Вирус гепатита А

- Механизм передачи - **фекально-оральный**.
- Обладает гепатотропизмом, медленным и нецитолитическим циклом репликации.
- Повреждение гепатоцитов возникает не за счет прямого цитопатического действия, а в результате иммунопатологических механизмов.
- После инфекции возникает **пожизненный иммунитет**.

Структура вируса гепатита А

- Геном - однонитчатая плюс РНК, окруженная икосаэдрическим капсидом.
- Геном имеет белок VPg.
- По антигенным свойствам - один серотип.
- Выращивают в культурах клеток. ЦПД не выражено.
- Вирус отличается большей, чем у энтеровирусов, устойчивостью к нагреванию. Относительно устойчив во внешней среде (в воде, выделениях

Схема строения вируса гепатита А



Микробиологическая диагностика

1) **РНК вируса** (HAV RNA) выявляют (амплификация) в сыворотке крови, фекалиях, воде и пищевых продуктах.

2) **Антиген вируса** (HAV Ag) выявляют в экстрактах фекалий с помощью ИФА; проводят иммунную электронную микроскопию.

3) **Ig M-антитела** (анти-HAV Ig M) и **Ig G-антитела** (анти-HAV Ig G) выявляют в сыворотке крови с помощью ИФА, РИА.

Дифференциация проводится с учетом маркеров других возбудителей **вирусных гепатитов**.

Профилактика

- **Специфическая профилактика** осуществляется среди детей и взрослых различными вакцинами.
- **Неспецифическая профилактика** должна быть направлена на повышение санитарной культуры населения, улучшения водоснабжения.

Вирус гепатита E человека (HEV)

- Семейство **Caliciviridae**
- Род **Hepacivirus**
- Является одним из возбудителей вирусных гепатитов. Вызывает **гепатит E** - антропонозную инфекцию с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени.

Гепатит Е: общая характеристика заболевания

- основной путь передачи – водный
- Течение в основном – доброкачественное
- у беременных отмечают тяжёлые формы со смертельным исходом до 15-20% (особенно при инфицированности в третьем триместре беременности)

Вирус гепатита E человека (HEV)

- В соответствии с решениями 7 Международного Конгресса по таксономии вирусов с 1 января 2002 г. вступает в силу новая классификация, по которой вирус гепатита E переведен из семейства **Caliciviridae** в группу гепатит E-подобных вирусов.

Строение вируса гепатита E человека (HEV)

- Вирионы безоболочечные, имеют размер 27-34 нм.
- Геном - однонитевая плюс РНК, которая кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, РНК-хеликазу, метилтрансферазу, папаиноподобную протеазу и трансмембранный белок, обеспечивающий внедрение вируса в клетку.

Микробиологическая диагностика гепатита E

- 1) серологический метод - в сыворотке, плазме крови с помощью ИФА определяют: антиген вируса (HEVAg); антитела к вирусу (анти-HEV IgM, анти-HEV IgG);
- 2) молекулярно-генетический метод: ПЦР применяют для определения РНК (HEV RNA) вируса в кале и в сыворотках крови больных в острой фазе инфекции.
- Дифференциация проводится с учетом маркеров других возбудителей вирусных гепатитов.

Профилактика гепатита E

- **Неспецифическая профилактика** направлена на улучшение санитарно-гигиенических условий и снабжение качественной питьевой водой.
- Специфическая = созданы цельновирионные вакцины, разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.

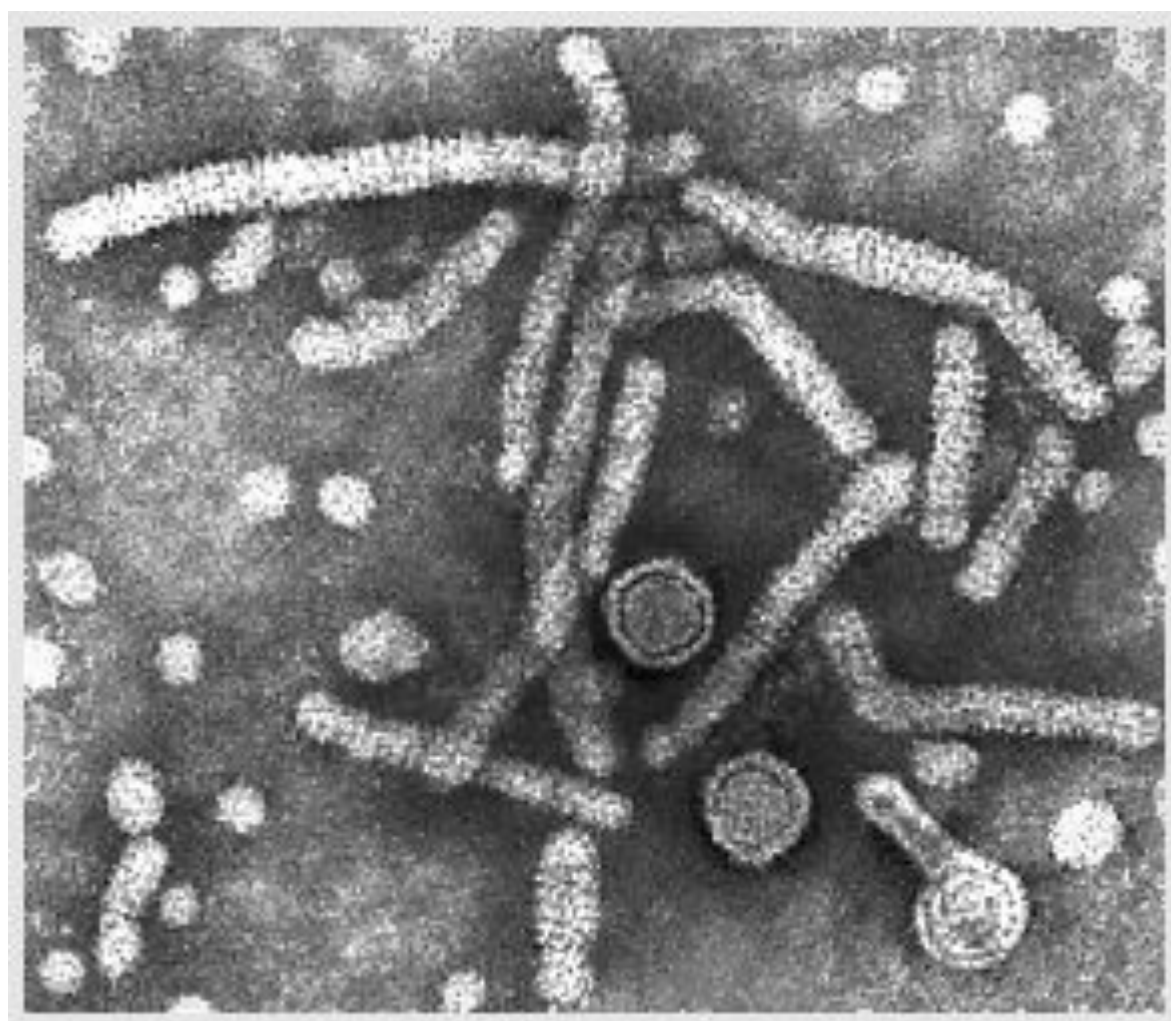
**Вирусы,
вызывающие
парентеральные
гепатиты**

Классификация вирусов парентеральных гепатитов

Гепатит	Таксономия возбудителя	
	Семейство	Род
B	Hepadnaviridae	Orthohepadnavirus
C	Flaviviridae	Hepacivirus
D	–	–
G	Flaviviridae	Hepacivirus
TTV	Parvoviridae	Parvovirus

Вирус гепатита В

- сем. *Hepadnaviridae*
- род *Orthohepadnavirus*
- вирус гепатита В (HBV) инфицирует только человека и шимпанзе, поражая печень, в меньшей мере почки и поджелудочную железу.
- Вирус гепатита В характеризуется **парентеральным механизмом** передачи.



HBV: структура

- икосаэдральный капсид - 180 капсомеров,
- кольцевая неполная двунитевая ДНК, образованная минус-нитью и более короткой неполной плюс-нитью. Каждая нить имеет разрывы.
- Геном кодирует **обратную транскриптазу** и реплицируется через промежуточное звено РНК
- Вирион включает **ДНК-полимеразу и протеин Р**, прикрепленные к геному, который окружен сердцевинным (core) антигеном **HBcAg**.

HBV: структура

- Снаружи вирион имеет оболочку с гликопротеиновым поверхностным (surface) антигеном-**HBsAg**, состоящим из S, preS1, preS2 полипептидов.
- **Антиген e** (HBeAg) находится в сердцевине вириона и вместе с HBcAg представлен в основном общим полипептидом. HBeAg в отличие от HBcAg выделяется в кровь из гепатоцитов при репликации HBV.
- Наименее изучен HBxAg (трансактиватор-регуляторный белок), который возможно в результате нарушения механизма деления, приводит к развитию **первичного рака печени**.

Схема строения вируса гепатита В



HBV: антигены

Название	Локализация в вирионе	Химическая природа	Нахождение	Иммуногенность
HBs	суперкапсид	гликопротеин + липид	мембрана гепатоцита, кровь	+
HBc	капсид	нуклеопротеин	ядро гепатоцита	+
HBe	—	протеин	кровь	+
HBx	Мало изучен. Вероятно имеет отношение к раковой трансформации гепатоцитов			—

Гепатит В:

пути передачи инфекции

- **контакт с заражённой кровью**
(достаточно парентерального попадания даже следов инфицированной крови в организм здорового человека)
- **половой контакт**
- **трансплацентарное** заражение плода
- заражение новорождённого **при** прохождении через инфицированные родовые пути матери

Гепатит В: патогенез

место первичной репликации неизвестно



гепатоциты (ч/з 2 нед. после инфицирования)



репликация



экспрессия вирусных антигенов на мембране
гепатоцитов



иммуноопосредованный цитолиз



осложнения

- цирроз печени
- карцинома печени

Гепатит В: ятрогенный характер заболевания

- высокая термоустойчивость вируса (выдерживает кипячение до 20 минут)
- сохранение вируса при УФ-облучении плазмы крови
- передача с донорской кровью

высокая частота
передачи HBV при
медицинских
манипуляциях

Гепатит В: иммунитет

- напряжённый и длительный (повторные заболевания встречаются редко)
- гуморальный
- при нормальном развитии иммунного ответа

Гепатит В: методы вирусологической диагностики

1. Выявление вирусных антигенов (биоптат, сыворотка) – ИФА, РИА, РНГА
2. Выявление иммуноглобулинов к вирусным антигенам (сыворотка) – ИФА, РИА, РНГА:
 - антитела к поверхностному антигену (анти-НВ_sAg);
 - антитела к сердцевинному антигену (анти-НВ_cAg IgM, антиНВ_cAg IgG);
 - антитела к “антигену инфекционности” (анти-НВ_eAg);
 - антитела к антигену X (НВ_xAg).
3. Выявление ДНК вируса (плазма крови) – ПЦР

Гепатит В: динамика появления серологических маркеров

Вирусная ДНК					
НВе-Ag					
НВs-Ag					
НВс-IgM					
НВс-Ig (Σ)					
НВе-Ig					
НВs-Ig					
Инкубация	Конец инкубационного периода	Острая фаза Активная репликация	Конец фазы репликации	Фаза реконвалесценции	Иммунитет
4-12 нед.	1-2 нед.	2 нед.- 3 мес.		3-6 мес.	годы

Гепатит В: диагностическое значение серологических маркеров

Антигены		Антитела			Варианты клинического течения инфекции
HBs-Ag	HBe-Ag	HBs-Ig	HBc-IgG	HBc-IgM	
+	+	-	-	+	Острая фаза гепатита В
+	±	-	+	-	Хронический гепатит В
+	-	-	-	-	Носительство HBV (персистенция)
-	-	+	+	-	Наличие гепатита В в прошлом
-	-	-	-	-	Отсутствие гепатита В в прошлом

Гепатит В: специфическая профилактика

1. Вакцина

- генно-инженерная
- обязательная вакцинация
- предохраняет и от гепатита D

2. Специфический иммуноглобулин

Гепатит В: неспецифическая профилактика

Пресечение путей передачи:

- одноразовый медицинский инструментарий
- стерилизация медицинского инструментария автоклавированием или сухим жаром
- тщательный контроль за донорской кровью
- использование презерватива

Вирус гепатита С (HCV)

- семейство Flaviviridae
- род Hepacivirus
- Вызывает гепатит С - антропонозную инфекцию с **парентеральным механизмом** передачи возбудителя и преимущественным поражением печени.

Структура вируса гепатита С

- Вирион HCV окружен оболочкой, имеет сферическую форму
- Геном - линейная однонитевая плюс (+) РНК, которая связана с белком С (капсидным белком).
- Различают:
 - гликопротеины (Е1, Е2) оболочки,
 - белок М,
 - неструктурные белки (NS1-NS5), регулирующие репродукцию вируса.

Схема строения вируса гепатита

С



Гепатит С: исходы заболевания

- до 90 % инфицированных – хроническая форма
 - у 20% хронических больных через 15-20 лет
 - цирроз печени



- может перейти в гепатоклеточную карциному
 - коинфекция HCV и HBV
 - алкоголизм

Микробиологическая диагностика гепатита С

- В сыворотке, плазме крови определяют:
- РНК вируса (HCV RNA) - с помощью гибридизации, ПЦР;
- Антитела к вирусу (анти-HCV IgM, анти-HCV IgG) - в ИФА, иммуноблотинге.
- Дифференциация проводится с учетом маркеров других возбудителей вирусных гепатитов.

Специфическая профилактика гепатита С

- отсутствует

Вирус гепатита D (HDV)

- один из возбудителей парентеральных вирусных гепатитов (гепатит D, или дельта)
- таксономическое положение не определено

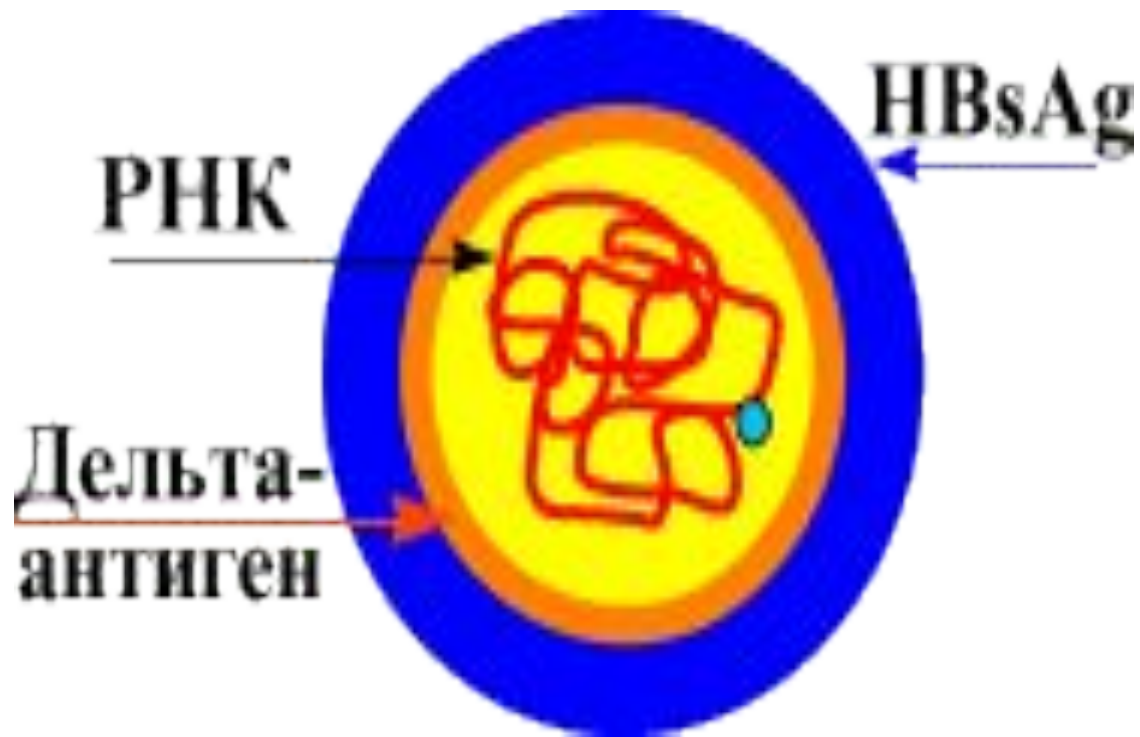
Структура вируса гепатита D (HDV)

- HDV имеет сферическую форму,
- РНК-содержащий,
- одноцепочечная кольцевая РНК,
- мелкий (36 нм),
- вирус-хелпер: HBV,
- Геном заключен в дельта-антигенную сердцевину, снаружи которой имеется HBsAg-содержащая оболочка, кодируемая вирусом гепатита В (HBV)
Вирионы HDV образуются с помощью HBsAg.

Структура вируса гепатита D (HDV)

- прямое цитопатическое действие на гепатоцит
- Сердцевинный дельта-антиген представлен малой (24кД) или большой (27кД) формой; преобладает малая форма. Различают три генотипа HDV.

Строение вируса гепатита D



Гепатит D: общая характеристика заболевания

Присоединение дельта-инфекции к гепатиту В:

- развитие тяжёлых злокачественных форм болезни
- развитие хронических форм болезни
- раннее формирование цирроза печени

Микробиологическая диагностика

- В сыворотке, плазме крови определяют РНК и антигены вируса, а также антитела к вирусу.
- РНК вируса (HDV RNA) выявляют с помощью молекулярной гибридизации, ПЦР.
- Антиген вируса (HDV Ag) выявляют в ИФА, РИА, иммуноблотинге.
- Антитела к вирусу (анти-HDV IgM, анти-HDV IgG) выявляют в ИФА.

Дифференциация проводится с учетом маркеров других возбудителей [вирусных гепатитов](#).

Специфическая профилактика

- Вакцина против гепатита В защищает против гепатита дельта из-за общности HbsAg