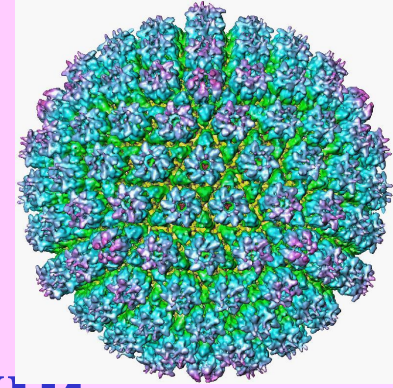


Лекція № 3



Загальна характеристика родини *Herpesviridae*

- .Класифікаційне положення родини
- .Загальна характеристика герпесвірусів
- .Патогенез та епідеміологічні особливості герпетичної інфекції
- .Лабораторна діагностика простого герпесу
- .Хіміотерапія при герпесвірусних інфекціях

Порядок *Herpesvirales*

Родина *Alloherpesviridae*

Рід *Batrachovirus* – герпесвіруси жаб (2);

Рід *Cyprinivirus* – герпесвірус морського вугря (1), герпесвіруси карпів (3);

Рід *Ictalurivirus* – герпесвіруси осетра (1), герпесвірус північноамериканських сомів (2);

Рід *Salmonivirus* – герпесвіруси лосося (3).

Родина *Herpesviridae*

Родина *Malacoherpesviridae*

Рід *Ostreavirus* – герпесвірус устриць.

Родина *Herpesviridae*

1. Підродина *Alfaherpesvirinae*

Рід *Iltovirus* – герпесвірус курей 1 (вірус інфекційного ларинготрахеїту), герпесвірус папугів 1 (хвороба Пачеко).

Рід *Mardivirus* – герпесвірус курей 2 (вірус хвороби Марека), герпесвірус курей 3, герпесвірус качок 1 (вірусний ентерит качок, чума качок), герпесвірус північноамериканських яструбів *Accipiter cooperii* 1, герпесвірус індиків 1;

Рід *Scutavirus* – герпесвірус черепах 5;

Рід *Simplexvirus* - герпесвірус людини 1 та 2 (ВПГ 1 та 2); герпесвірус макак 1 (вірус В); герпесвірус корів 2 (вірус мамміліту ВРХ) тощо (11);

Рід *Varicellovirus* - герпесвірус людини 3 (вірус вітряної віспи/оперізуючого лишая); герпесвірус корів 1 (вірус ринотрахеїту ВРХ), герпесвірус антилоп 1; вірус псевдосказу (вірус хвороби Ауески, *Suid herpesvirus 1*); герпесвірус коней 1 (абортивний герпесвірус коней), 3,4 (вірус ринопневмонії коней), 8, 9, герпесвірус котів 1 тощо (17);

2. Підродина *Bethaherpesvirinae*

Рід *Cytomegalovirus* - герпесвірус людини 5 (цитомегаловірус);

Рід *Muromeglovirus* - цитомегаловірус мишей 1;

Рід *Roseolovirus* - герпесвірус людини 6, герпесвірус людини 7;

Рід *Proboscivirus* – герпесвірус слонів 1 (ендотеліотропний вірус слонів).

3. Підродина *Gammapherpesvirinae*

Рід *Lymphocryptovirus* - герпесвірус людини 4 (вірус Епштейна-Барр); герпесвірус церкопитеків 12 (герпесвірус павіанів); герпесвірус церкопитеків 14 (HHV-подібний вірус африканської зеленої мавпи); герпесвірус шимпанзе 1 (вірус пухирчатого лишая шимпанзе) тощо (8);

Рід *Macavirus* – герпесвірус бубала (коров'яча антилопа) 1, тощо (9);

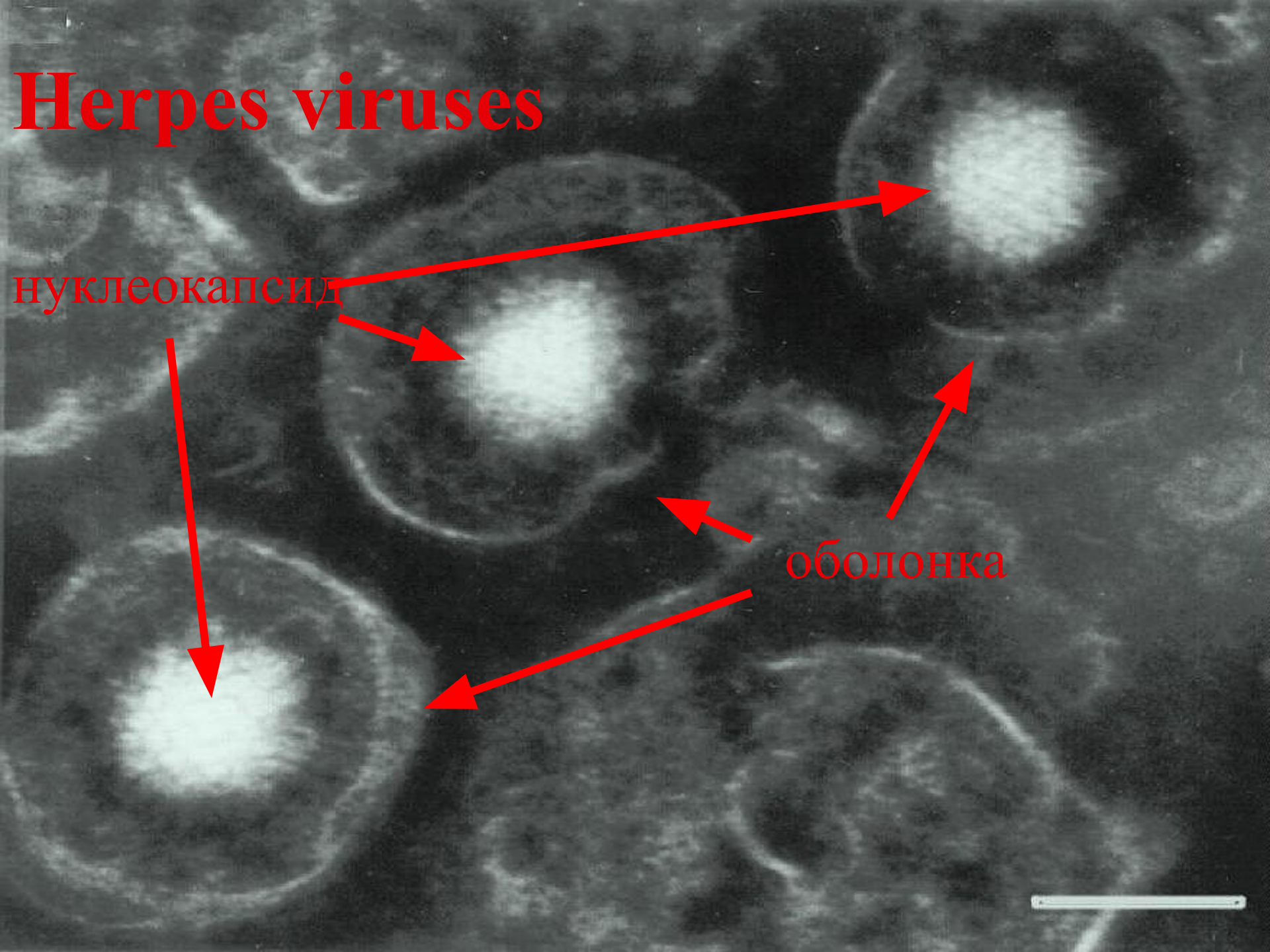
Рід *Percavirus* – герпесвірус коней 2 (цитомегаловірус коней), 5; герпесвірус барсука 1.

Рід *Rhadinovirus* - герпесвірус саймірі 2 (білячя мавпа), герпесвірус ателес (мавпи-пауки) 2, 3; герпесвірус людини 8 (герпесвірус асоційований із саркомою Капоші), герпесвірус корів 4, герпесвірус макак 5 тощо (9).

Herpes viruses

нуклеокапсид

оболонка

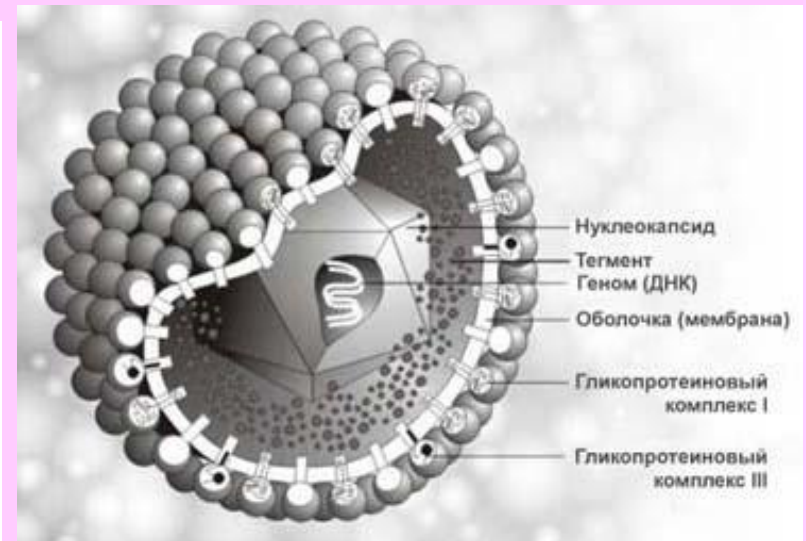
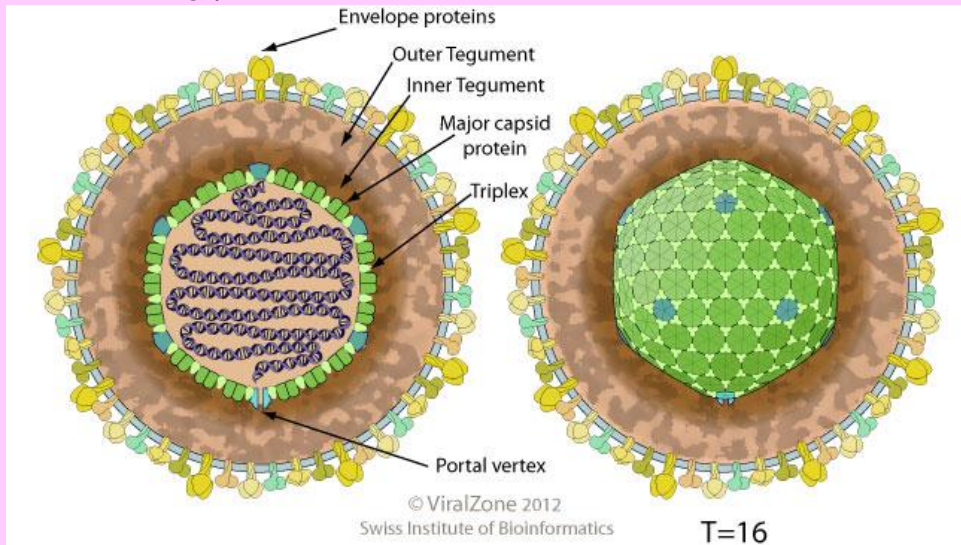
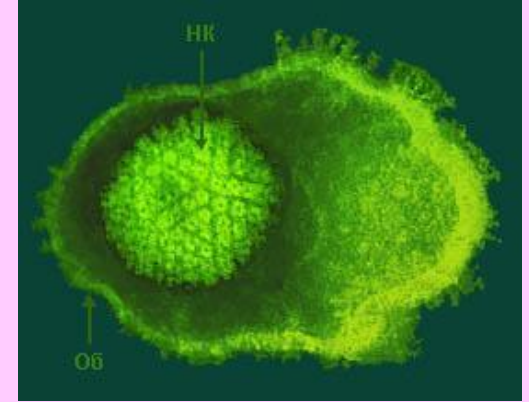


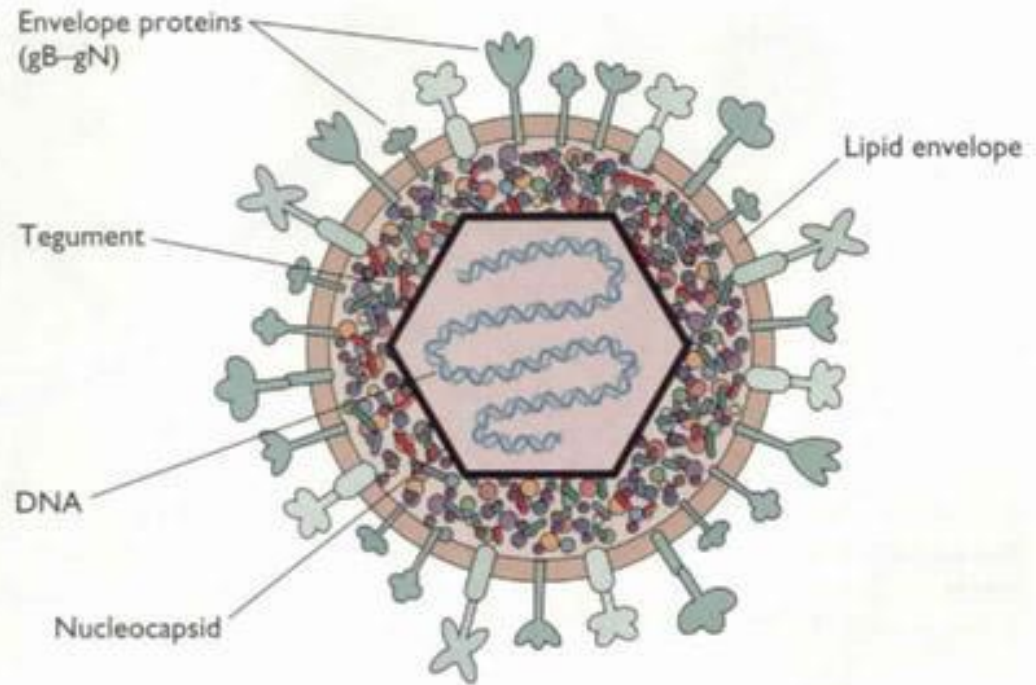
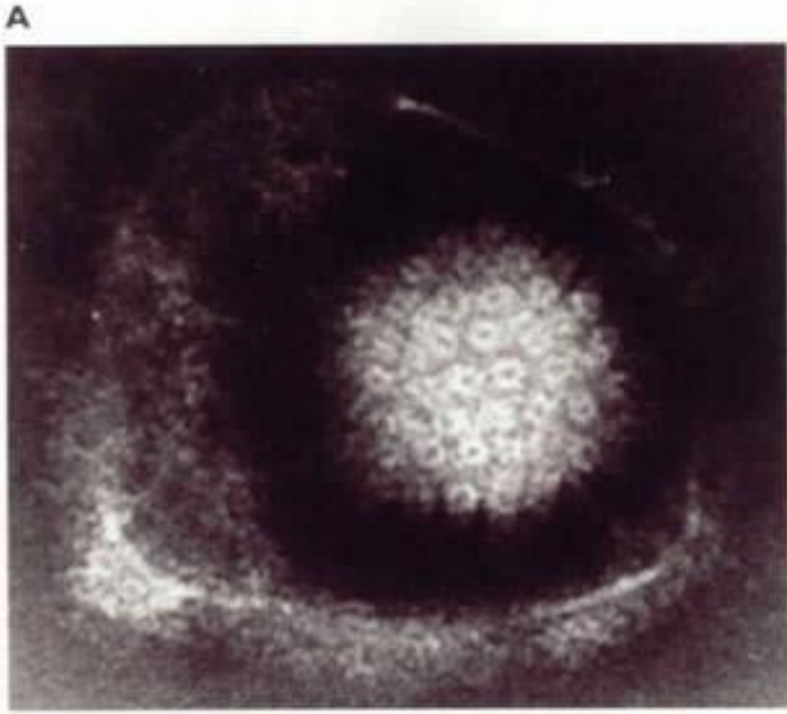
Морфологія

Розмір віріону – 120 - 200 нм.

Тип симетрії нуклеокапсиду – ікосаедричний (162 капсомерів: 150 гексамерів та 12 пентамерів), діаметр нуклеокапсиду 100- 125 нм.

T=16.

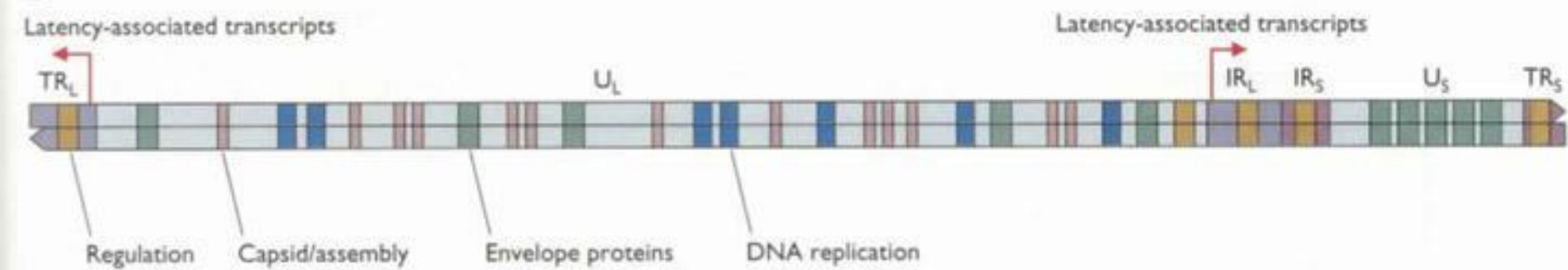




Віріони герпесвірусів складаються із:

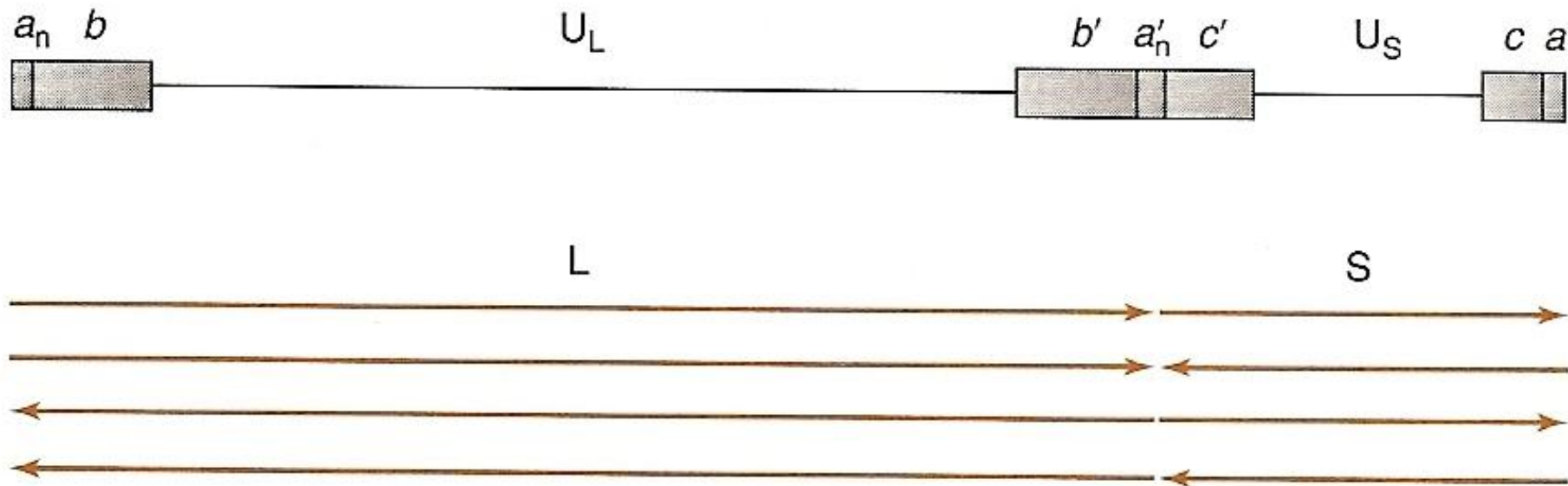
1. зовнішньої ліпідвмісної оболонки з пепломерами (основні 10 глікопротеїнів gB та gM);
2. шару, що складається із аморфного матеріалу (тегументу), розташованого між ікосаедром та зовнішньою оболонкою (близько 14 вірусних білків, вірусні мРНК);
3. ікоседричного капсиду (VP5 - 162 капсомери, VP26 – верхівки капсиду);
- 4.серцевини, що складається із фібрилярної котушки, на яку

Геном



Лінійна, 2-л ДНК. Розмір 124-235 kbp, залежно від роду вірусів.
На кінцях та всередині геному повторювальні послідовності + збільшення розміру геному для кожного певного вірусу.
Співвідношення Г+С пар - 32-75.
На 3'кінці знаходиться 1-л ділянка.

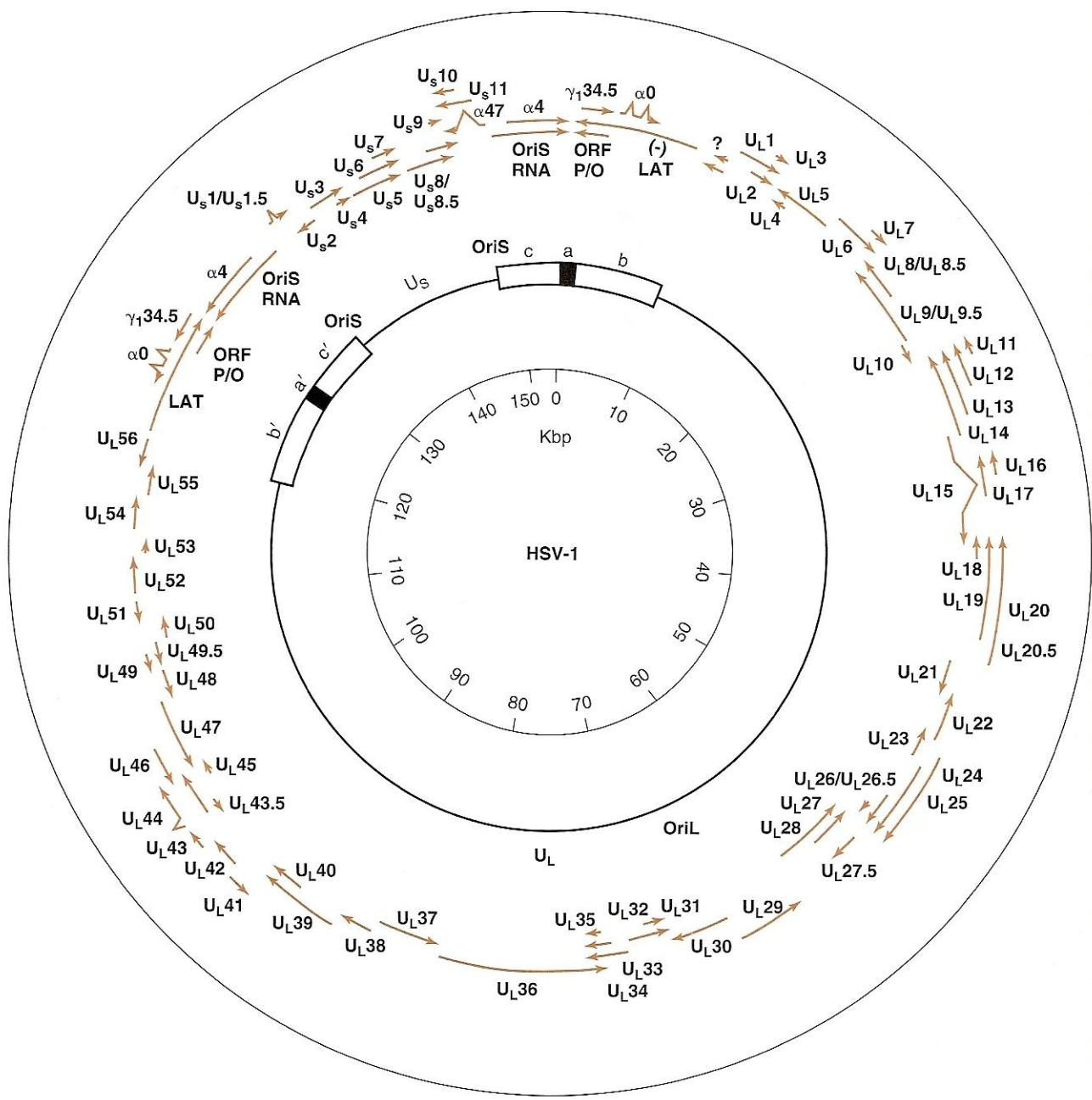
Геном



Геном складається із двох ковалентно зв'язаних компонентів, довгого (L) та короткого (S). Кожен із цих компонентів містить відрізок унікальних послідовностей UL та US обмежені з обох доків інвертованими повторами. (ab та $b'a'$).

Схема геному вірусу:

$anb-UL-b'a'nc-US-ca$, де n означає одну чи більше копії послідовності a .



- На поверхні віріонів присутні як глікозилізовані, так і неглікозилізовані білки, кількість яких варіює від роду вірусу. ВПГ-1 містить 11 глікозилізованих та в крайньому випадку 2 неглікозилізованих білки.
- Загальною властивістю білків оболони є присутність специфічних Fc рецепторів.

Білки

- Кількість ORF варіює від 70 до 200.
- Серед специфічних білків герпесвірусів є ДНК-полімерази, білки поєднані з ДНК та протеази. ВПГ має власні ферменти гелікази-праймази.
- Додаткові ферментні активності, виявлені у декількох герпесвірусів – тимідинкіназа, тимідилат синтетаза, вУТФаза, урацилДНК-глікозилаза, рибонуклеотид редуктаза, дигірофолат редуктаза, лужна ДНК-аза та ін. Не виявлено жодної вірусної РНК-полімерази.
- Антитільна відповідь, що захищає проти вірус герпесу, це антитіла до вірусних глікопротеїнів (близько 3).

Ліпіди та вуглеводи

- Ліпіди знаходяться на поверхні зовнішньої ліпідвмісної оболонки. Вони скоріш за все є компонентами клітинної оболонки.
- Глікани асоційовані з білками оболонки вірусів. Високоманнозні глікани виявлені у глікпротеїнах інфекційних віріонів, що приєдналися до клітинної поверхні.

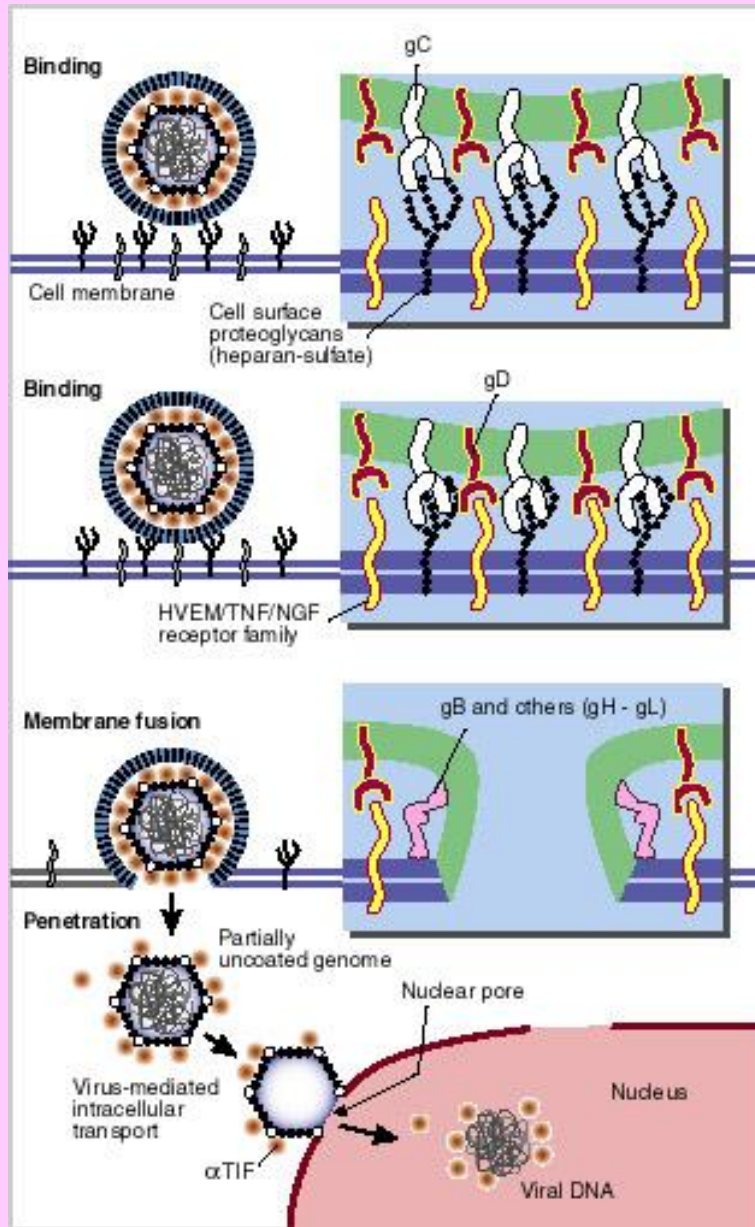
Фізико-хімічні властивості

Вірус простого герпесу відносно термолабільний, при 50°C зберігається до 30 хв. В культуральній рідині з сироваткою стабільний при 37°C протягом 3-4 міс, при 4°C - біля одного місяця. Вірус чутливий до розчинників ліпідів.

Маса віріону - 13.3×10^{16} г. Співвідношення маси вірону/повного капсиду/ пустого капсиду/серцевини становить 8,1/4,6/1,25/1. Плавуча густина у CsCl_2 – 1,2-1,29 г/см³.

Віріони чутливі до детергенів та інших орг. розчинників, нестабільні при $\text{pH} < 7$.

Проникнення



ВПГ приєднується за допомогою оболонкових глікопротеїнів (**gC** та **gB**) до гепаран сульфату - клітинного протеоглікану.

Вірусний білок **gD** приєднується до двох альтернативних клітинних рецепторів: **nectin1** (родина нектинів молекул внутрішньоклітинної адгезії) та **HVEM** (herpesvirus entry mediator, представник родини TNF).

gB, **gH** та **gL** приймають участь у процесі злиття клітинної та вірусної мембран.

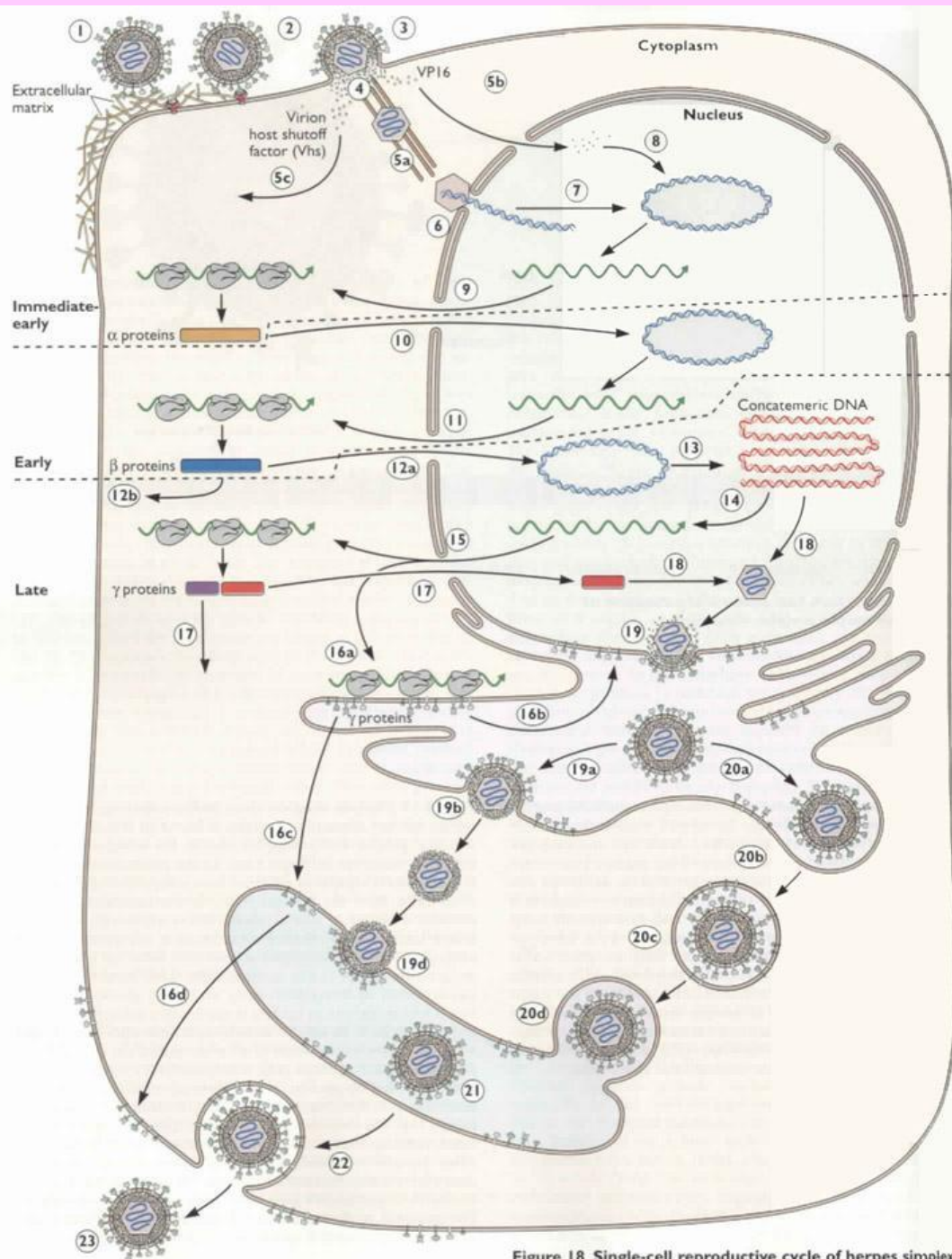
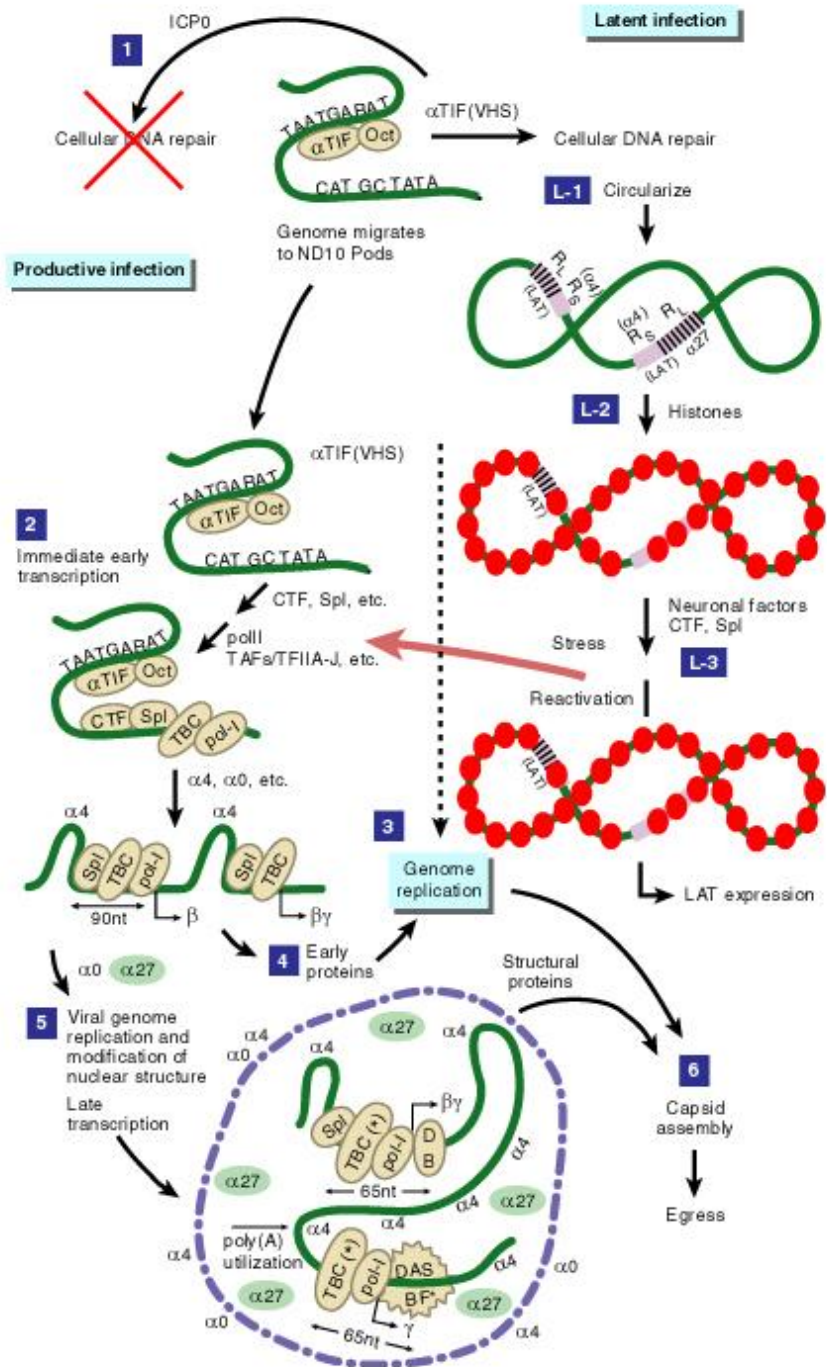


Figure 18 Single-cell reproductive cycle of herpes simplex virus type 1.



ВПГ-1 та ВПГ-2

Близько 80 генів; половина з яких необхідна для реплікації.

Сплайсинг відсутній для РНК LAT генів.

VP16/ α -TIF (*α -trans-inducing factor*) – вірусний білок, входить до складу тегументу; активує вірусну транскрипцію за рахунок взаємодії з клітинними факторами транскрипції (напр. Oct-1 та Ncf). Є сильним транскрипційним активатором, проте самотійно нездатний приєднуватися до ДНК. Крім того, у цитоплазмі капсид “транспортуюється” за допомогою білка *α -TIF* (VP16) по цитоскелету до ядерних пор, куди вивільнюється вірусна ДНК.

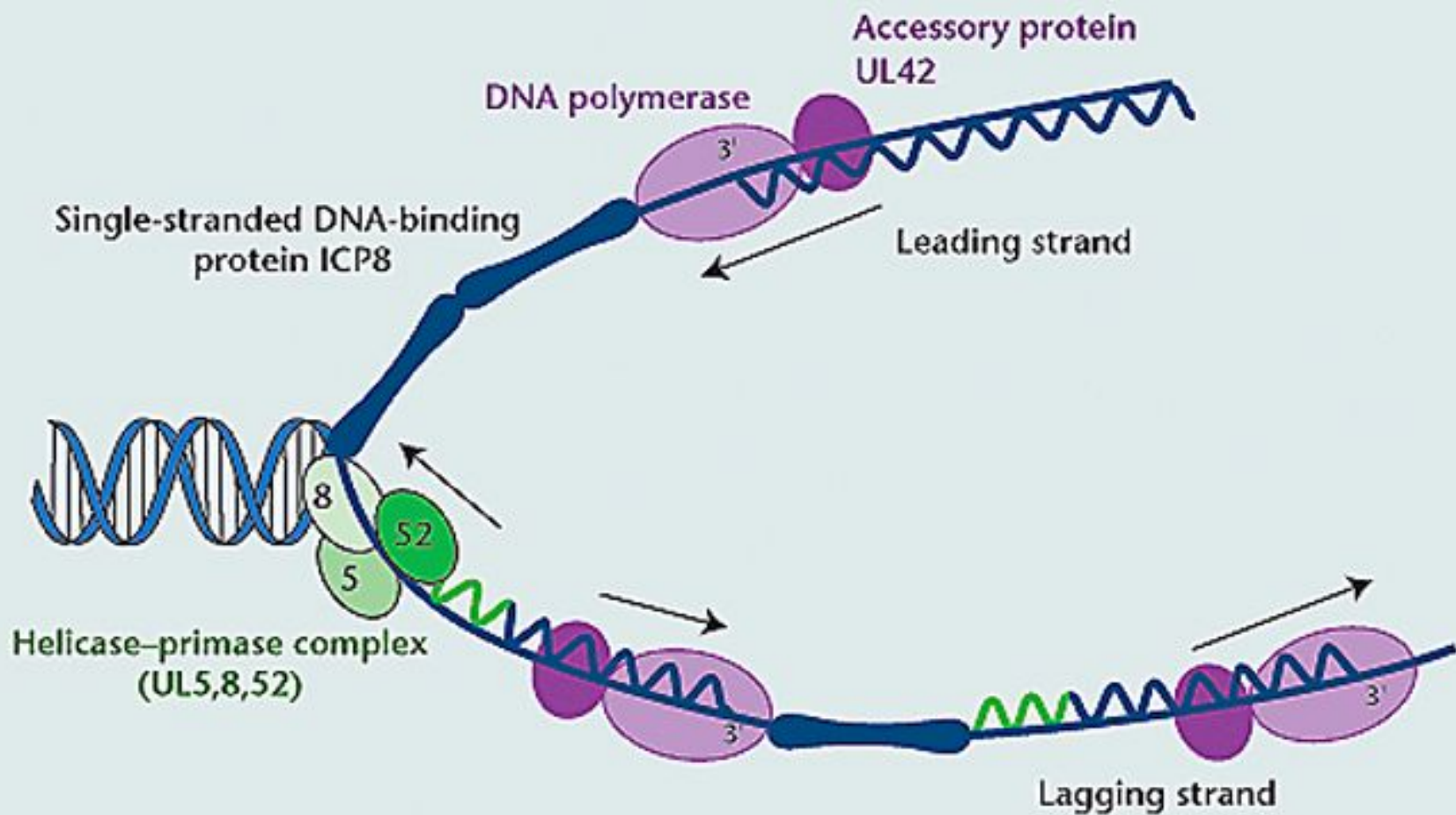
Virion host shutoff protein (VHS) – структурний вірусний білок, присутній у складі тегументу. Експресується впродовж пізньої стадії інфекції, проте входить до складу вірусних часток. Індукує РНКазну активність, яка призводить до деградації усіх типів мРНК. Оскільки вірусні мРНК присутні у великій концентрації, синтез вірусних білків не страждає.

Функції передранніх (α) білків вірусу простого герпеса

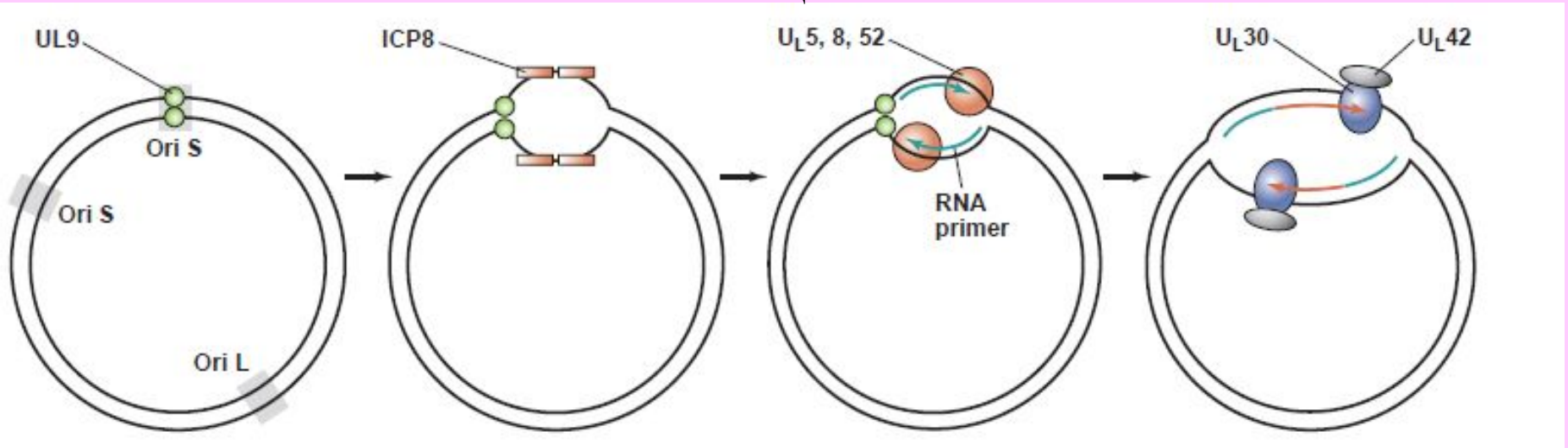
| Білок | Функція |
|-------------------|---|
| ICP0 | Невпорядкований регулятор транскрипції генів (вірусних та клітинних) діє як убіквітин лігаза (E3). Локалізований в ядерному домені 10 |
| ICP4 | Головний регуляторний білок, необхідний для експресії β та γ генів вірусу. Приєднується до вірусної ДНК, взаємодіє з клітинними факторами транскрипції. Регулює транскрипцію (позитивна та негативна регуляція). |
| ICP22 $U_S1,5$ | Разом з U_{13} підсилює експресію багатьох пізніх генів через активацію циклін-залежного cdc2. |
| ICP27 | Ранні: локалізується із сплайсосомами та блокує сплайсинг РНК. Пізні: курсує між ядром та цитоплазмою і транспортує вірусні мРНК. |
| ICP47 | Приєднується до транспортера TAP1/TAP2, блокує презентацію антигенних пептидів через білки MHC1. |

Ранні білки вірусу простого герпесу, що задіяні у реплікації ДНК

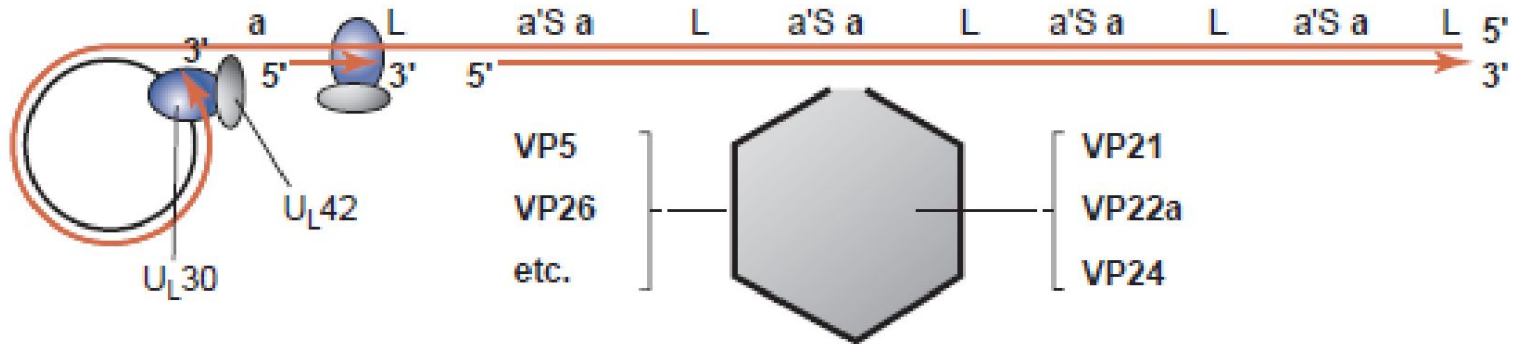
| Білок | Функція |
|----------------------------|---|
| U _L 9 | Приєднується допочатку реплікації (Ori) |
| U _L 29 (ICP8) | Приєднується до одноланцюгових ДНК |
| U _L 5, 8, та 52 | Геліказо-праймазний комплекс |
| U _L 30 | ДНК полімераза |
| U _L 42 | Фактор дозрівання |



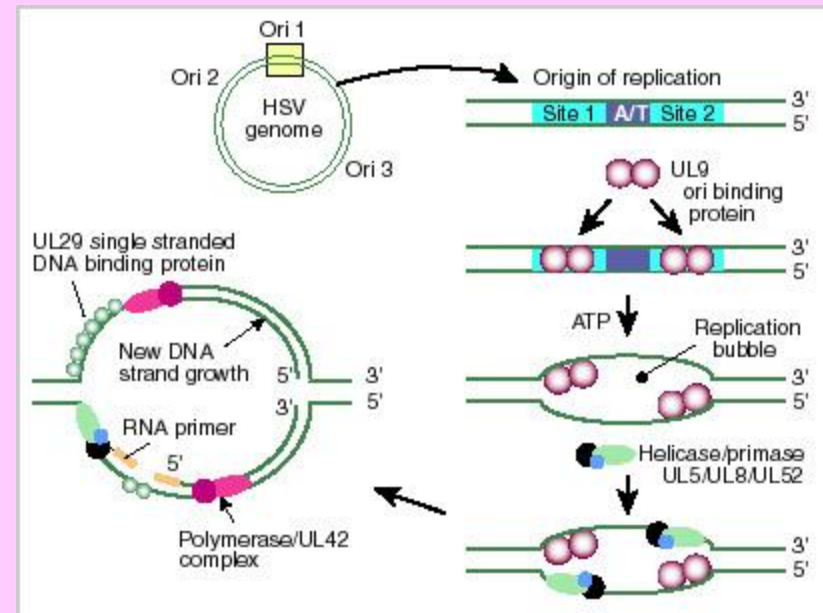
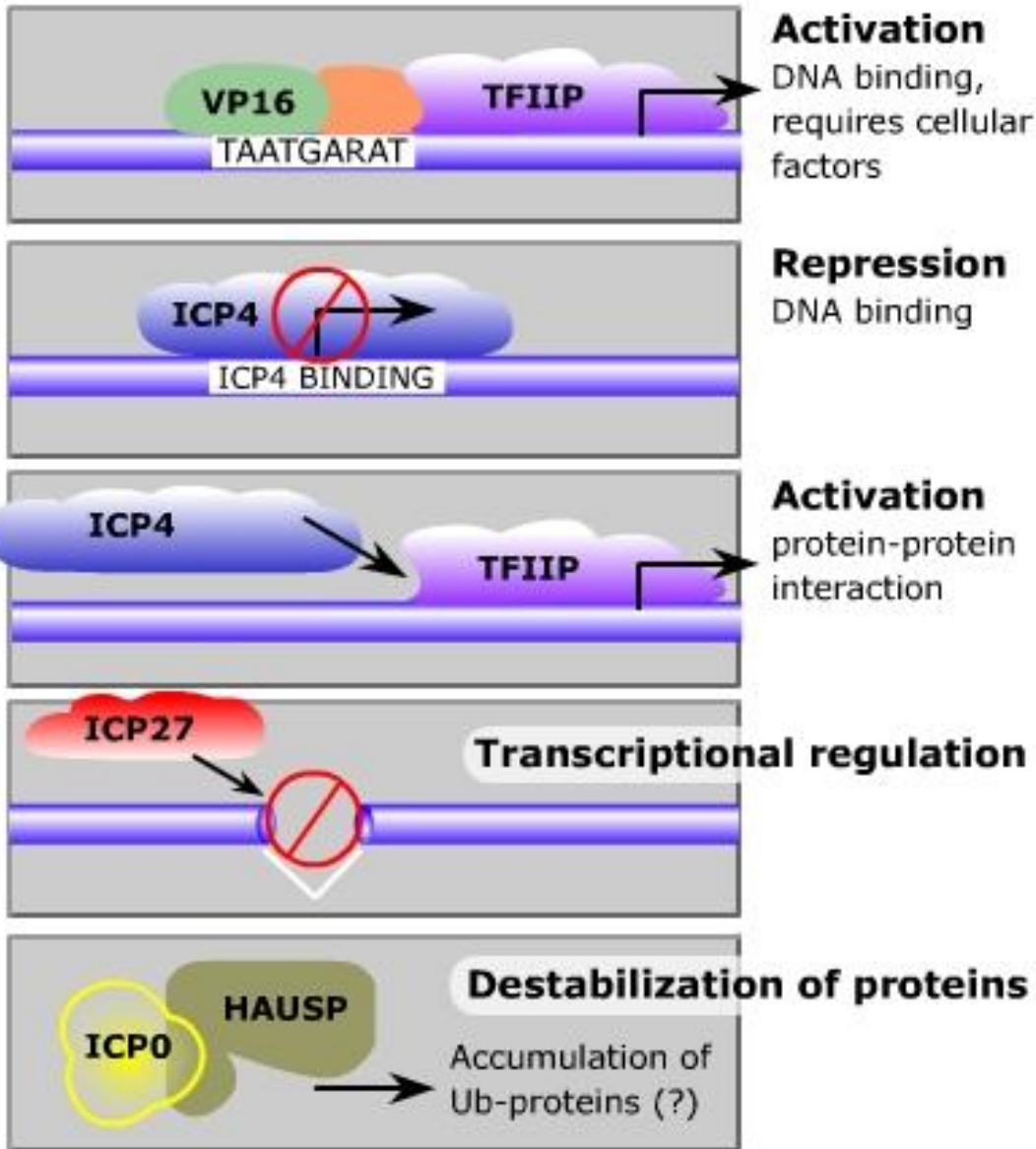
Реплікація



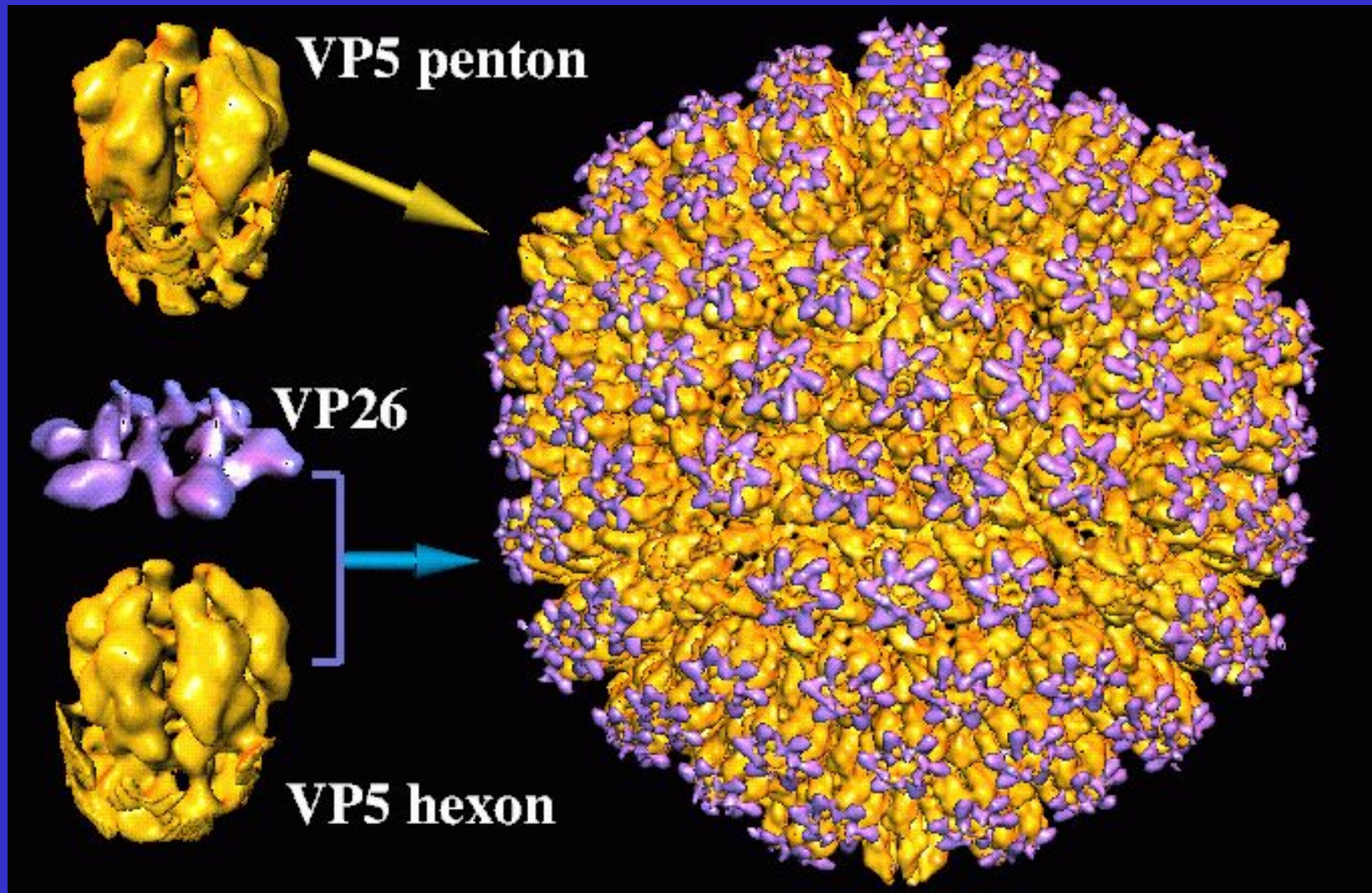
На початку реплікативного циклу спостерігається двонаправлена реплікація циркулярної вірусної ДНК, і лише пізніше відбувається реплікація за механізмом “колеса, що котиться”.

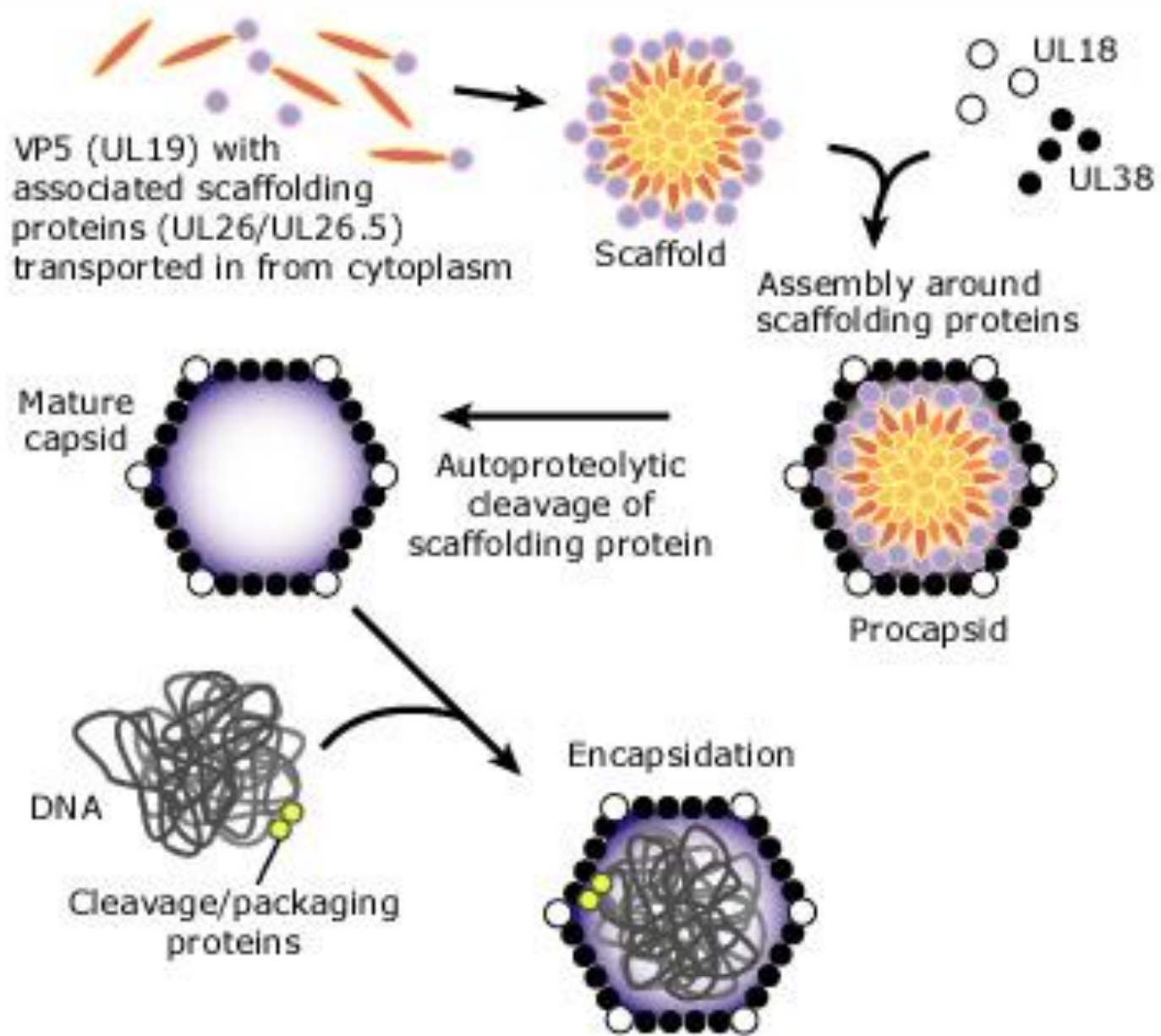


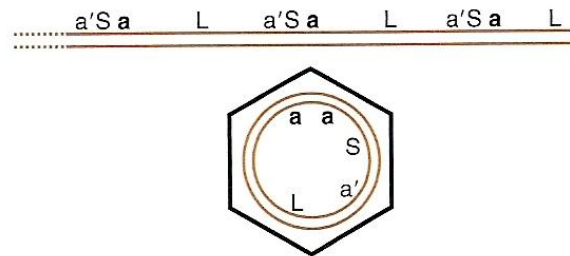
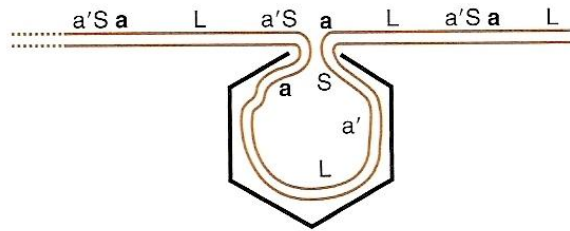
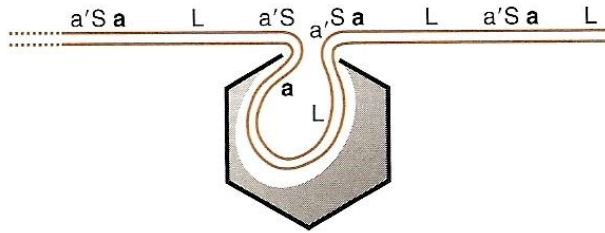
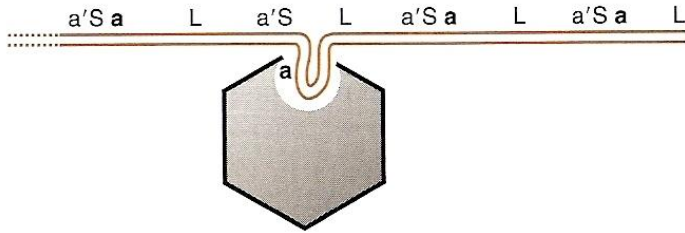
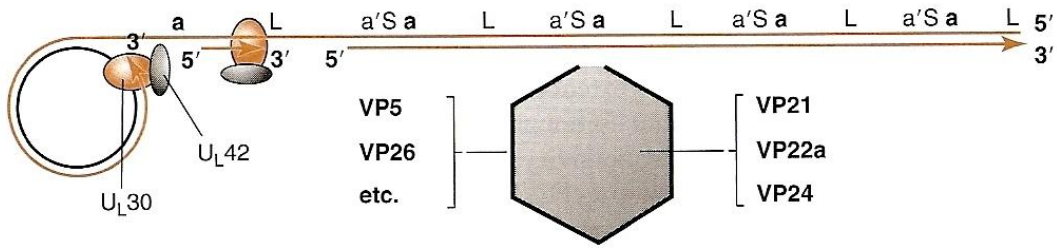
The Roles of Viral Regulatory Proteins

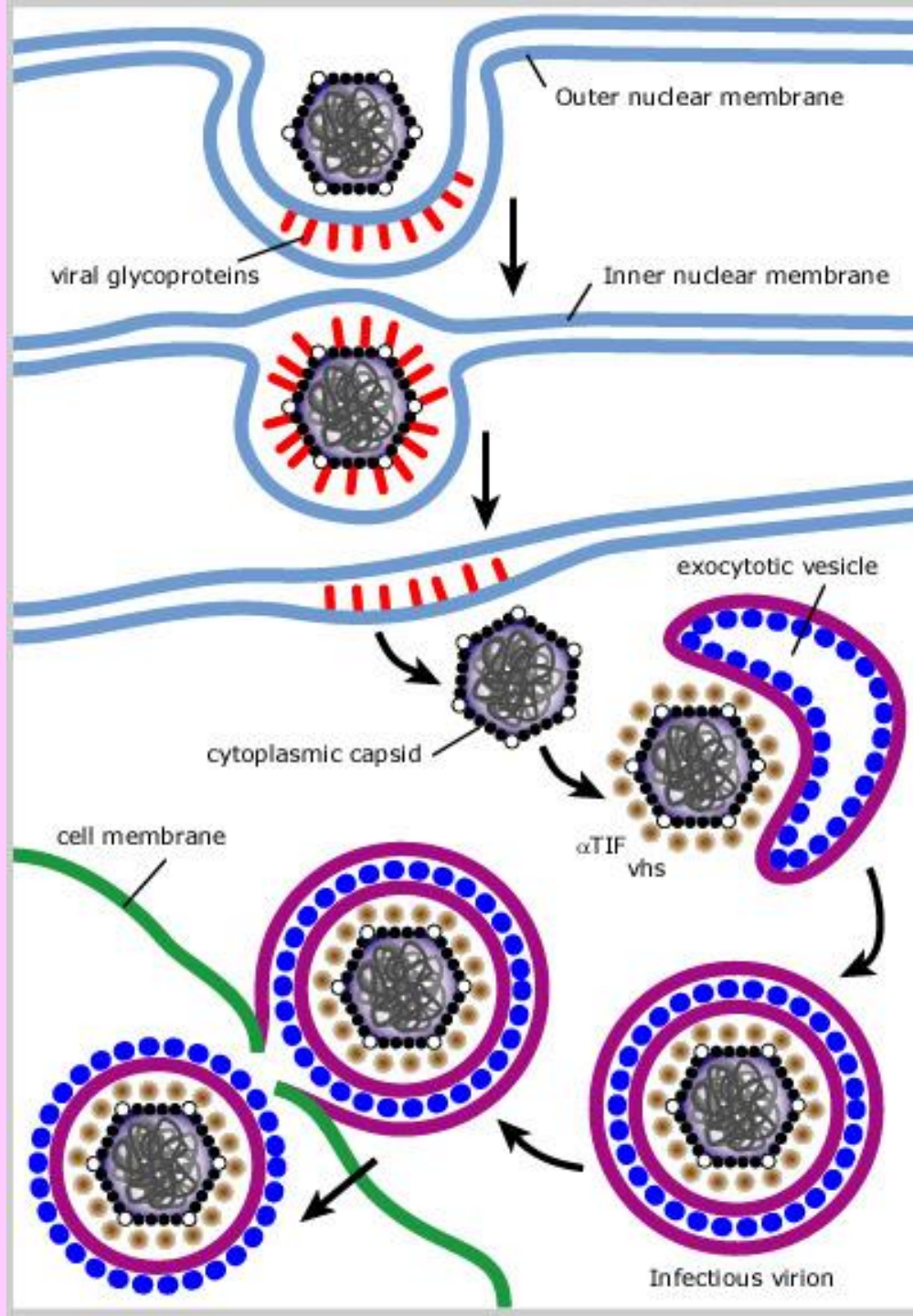


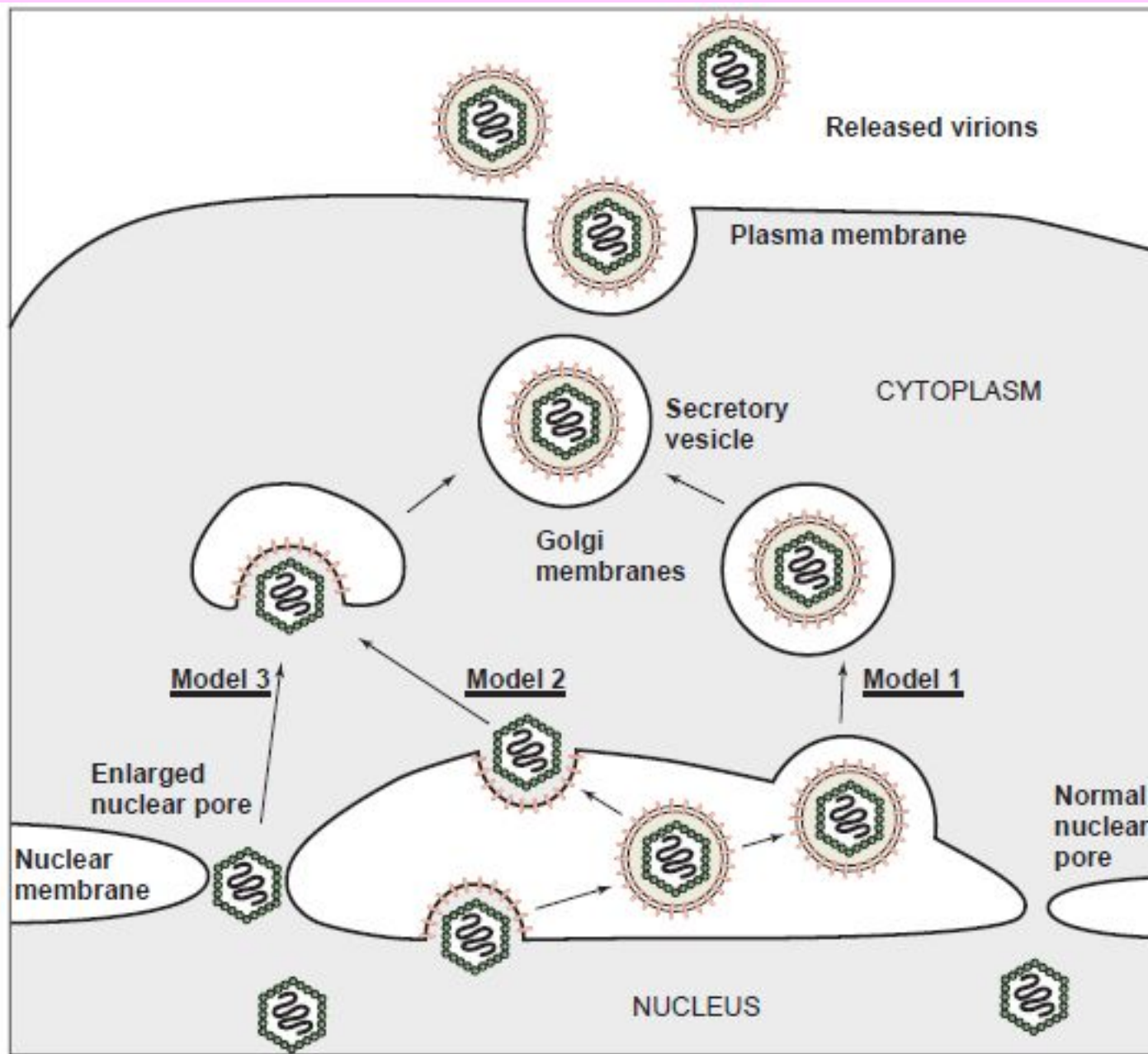
VP26 збірка капсиду HSV-1

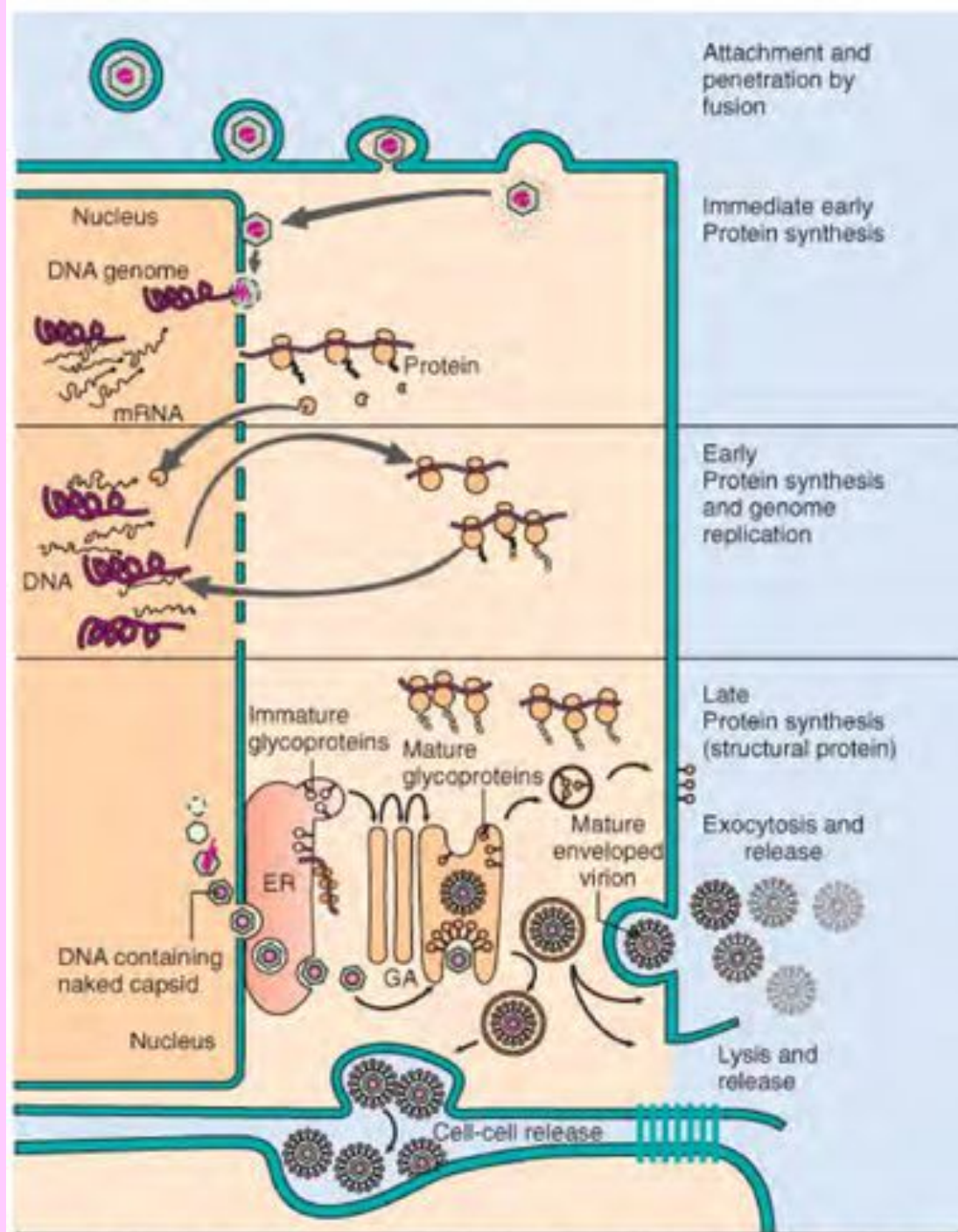






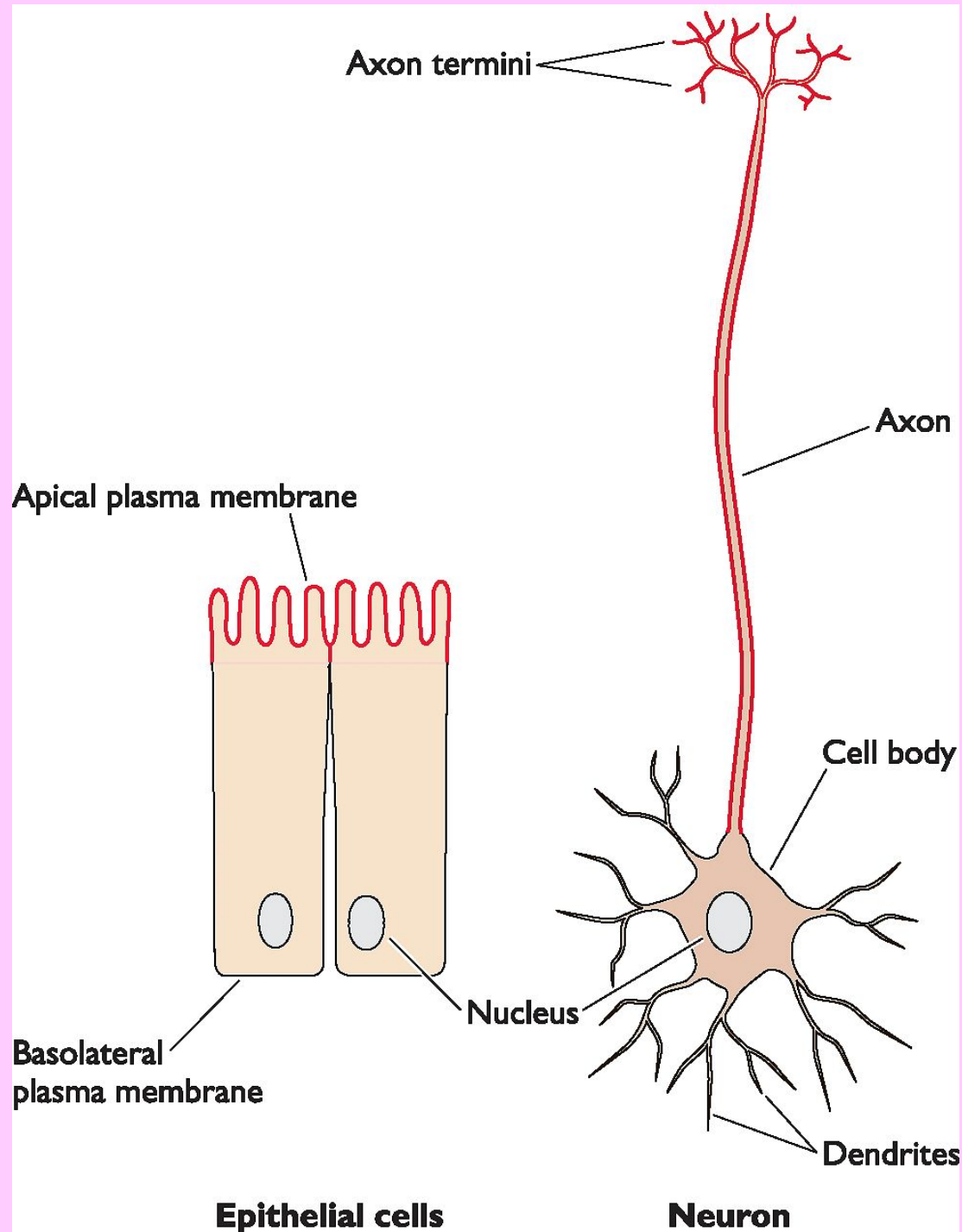








Частки вірусу простого герпесу, що виходять з ядра інфікованої клітини, x 40.000.



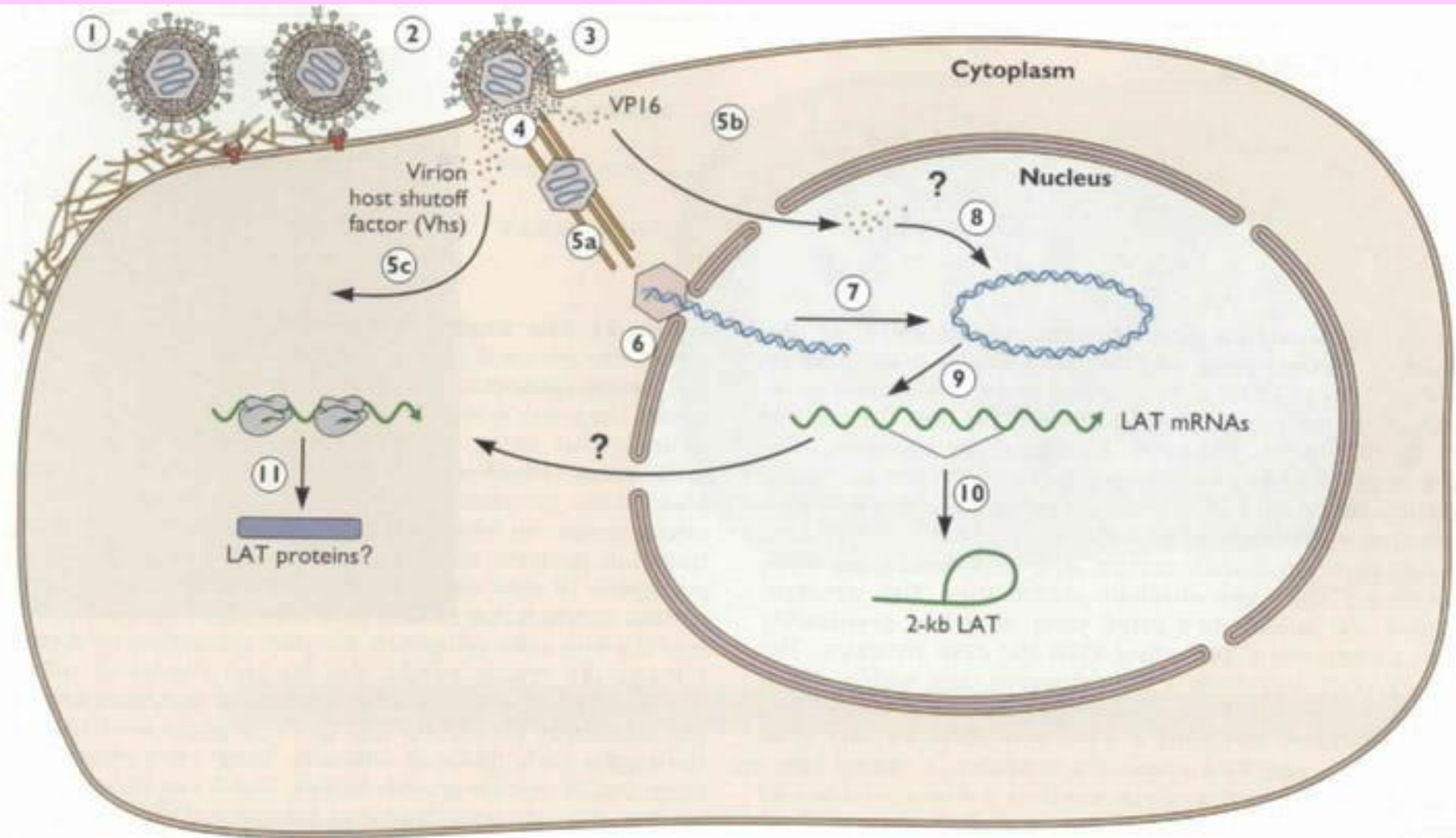


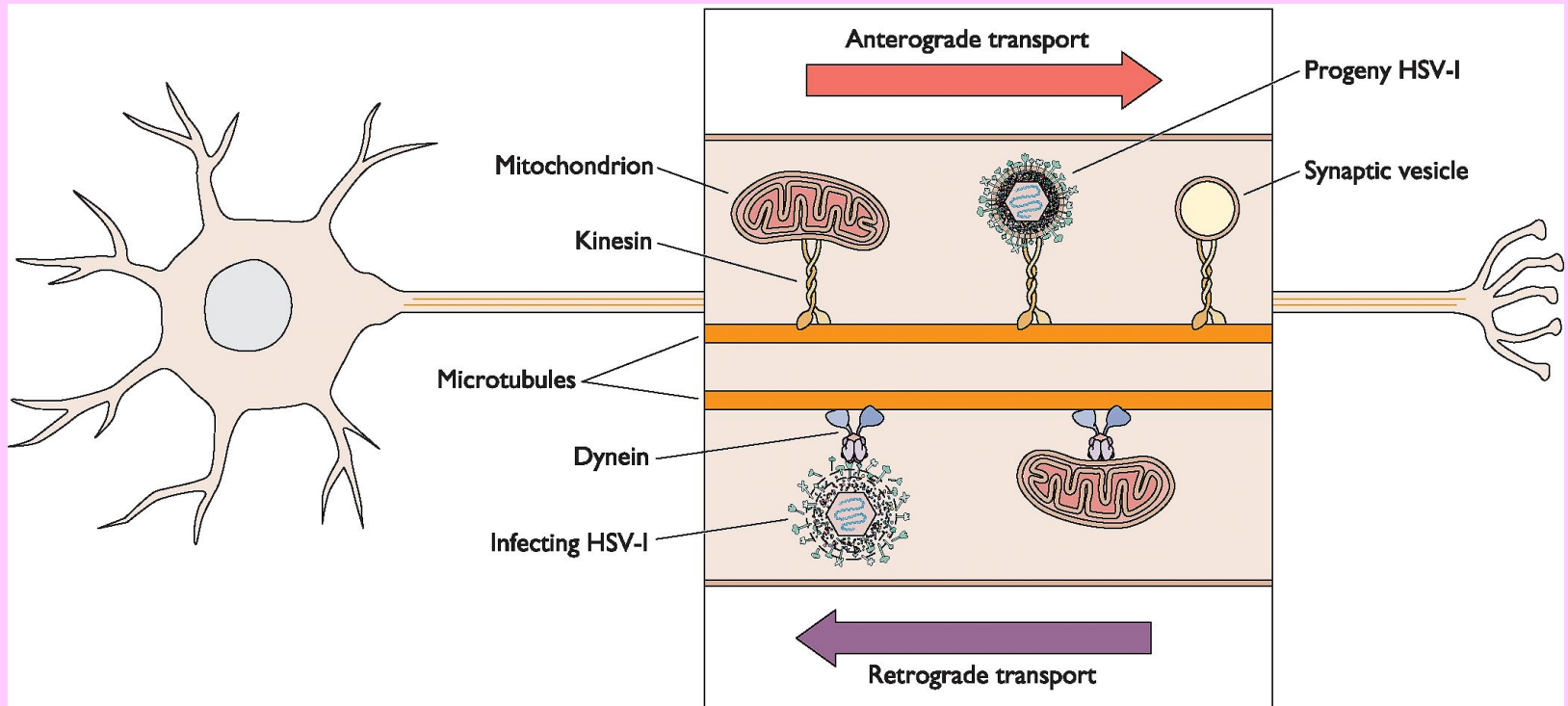
Figure 19 Herpes simplex virus latent infection.

ВПГ-1 та ВПГ-2

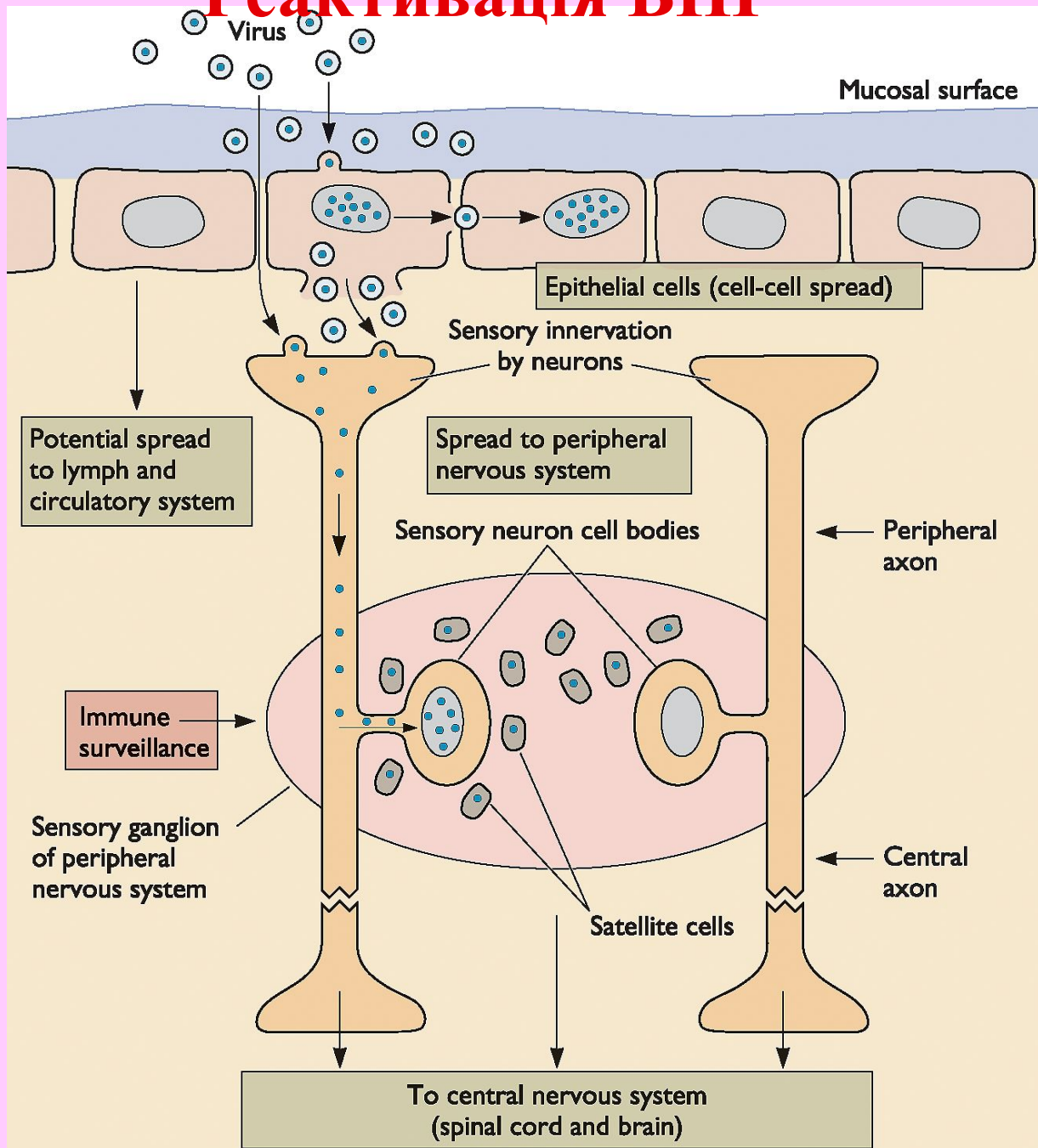
Latency associated transcripts (LATs) – сплайсовані транскрипти, що характеризуються відсутністю polyA (вважається, що вони є інтронами оскільки містять точки галуження, досить стабільні), виявляються у ядрі та накопичуються всередині латентно інфікованих клітин.

Приймають участь у встановленні латентної інфекції та її реактивації. LATs попереджують розвитку літичної інфекції можливо за рахунок інтерференції транскриптами літичної стадії.

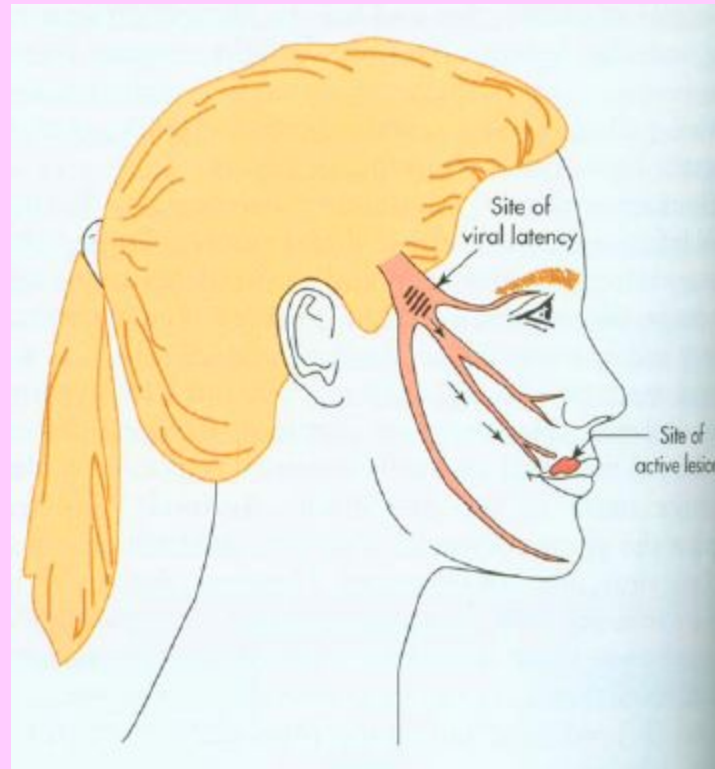
ICP 27 – ядерний передраній фосфопротеїн, містить сигнали ядерної локалізації, курсує між ядром та цитоплазмою, специфічно підсилює експорт моноекзонних мРНК .

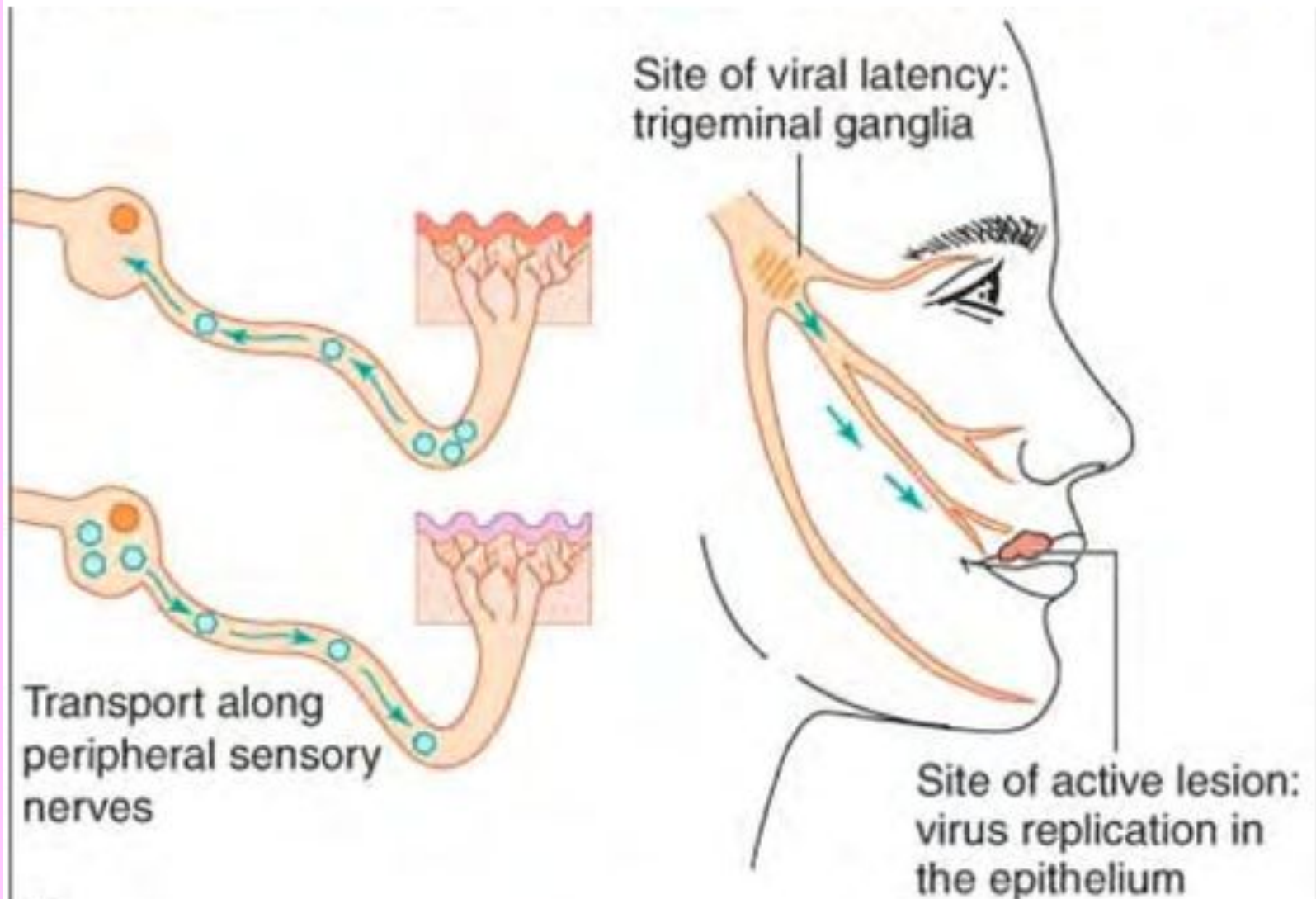


Реактивація ВПГ



Встановлення латенції: вірус перебуває в латентному стані у тригемінальному ганглії





Transport along peripheral sensory nerves

Site of viral latency: trigeminal ganglia

Site of active lesion: virus replication in the epithelium

B

Інфекція, обумовлена герпесвірусами

Природний хазяїн

Первинне ураження

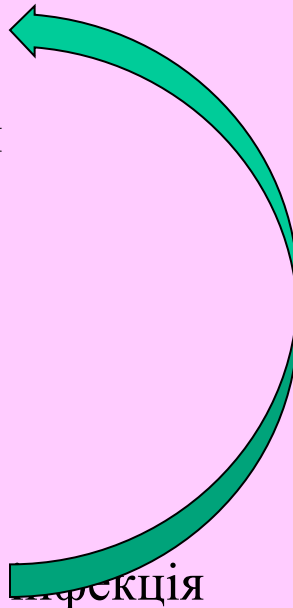
Продуктивна інфекція

Латентна інфекція

Реактивація

Продуктивна чи абортівна інфекція

Імунна відповідь



Культура клітин

Ураження

Продуктивна інф

Абортівна інф

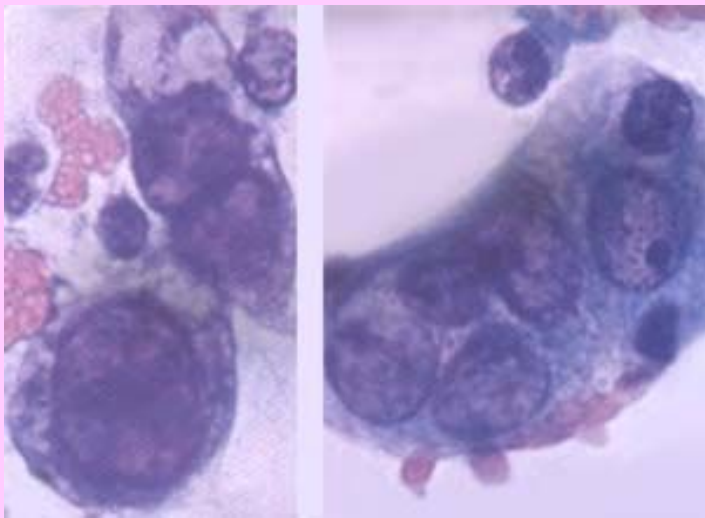
Лізис кл

Латентна інф.

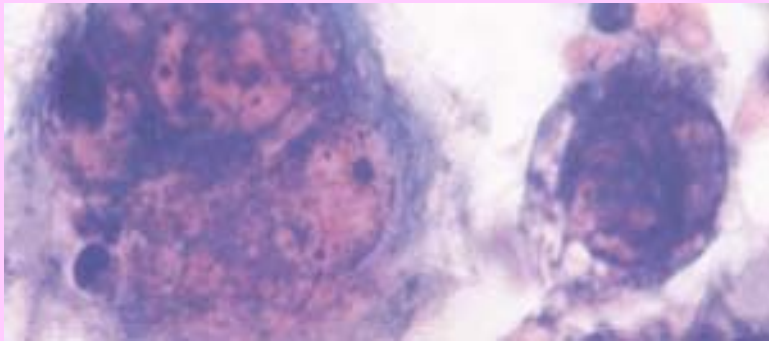
Обмежена спонтанна

Реактивація вірусу

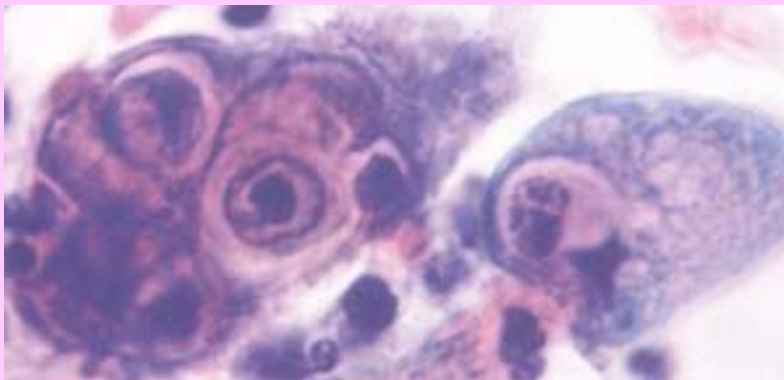
Підвищення вмісту відновлених клітин

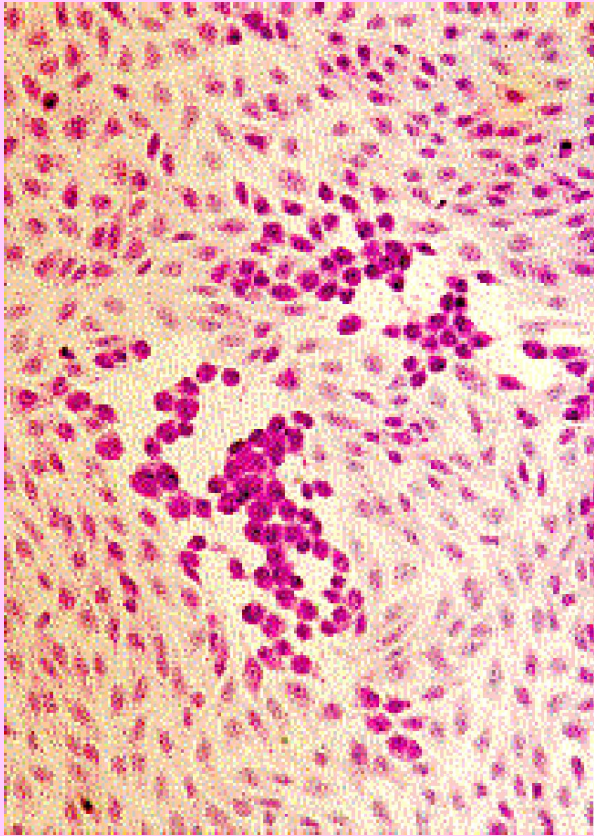


На ранній стадії розвитку інфекції уражені клітини епітелію збільшені у розмірах, звичайно містять одне ядро, що має вигляд часового скла, так як хроматин розташовується по периферії ядра, а центральна частина останнього залишається світлою, вільною від хроматину. Ядерця збільшені у розмірах.

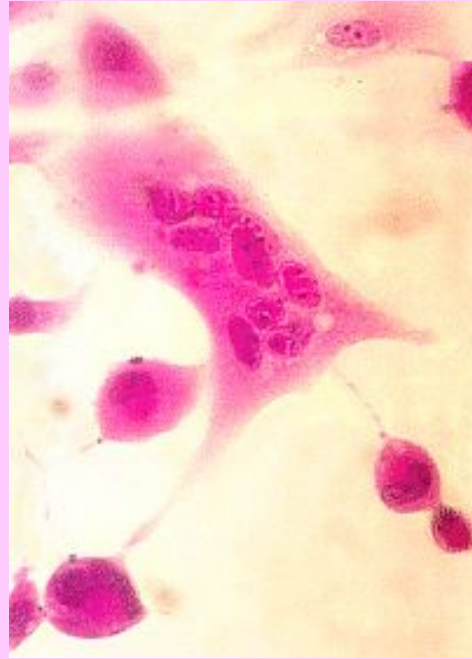


Протягом пізньої стадії захворювання, а також при рецидиві інфекції, виявляються багатоядерні клітини ураженого епітелію. Ядра містять вclusions – комплекси вірусних часток. Навколо ядер спостерігається освітлення цитоплазми.

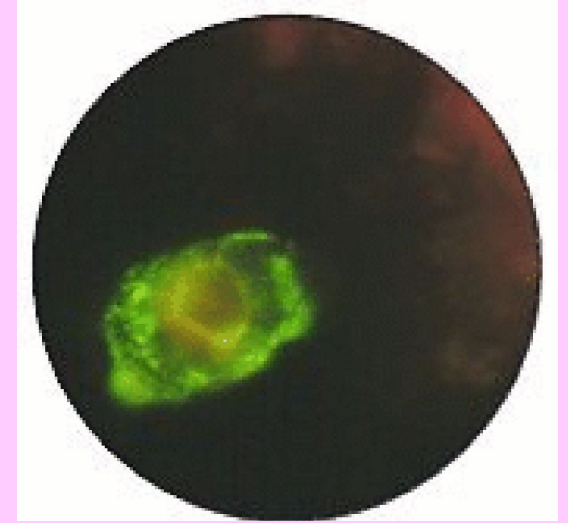




Цитопатичний ефект HSV у культурі клітин: відмічається заокруглення клітин (Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)

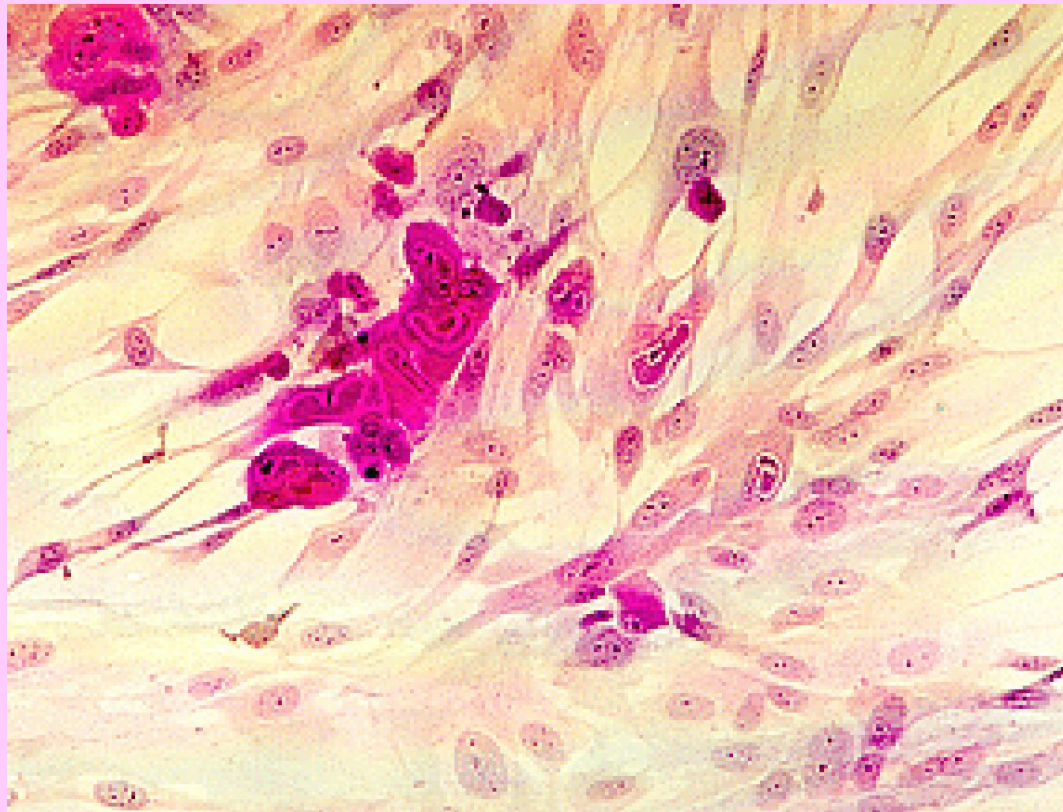


Утворення симпластів при ураженні клітин HSV

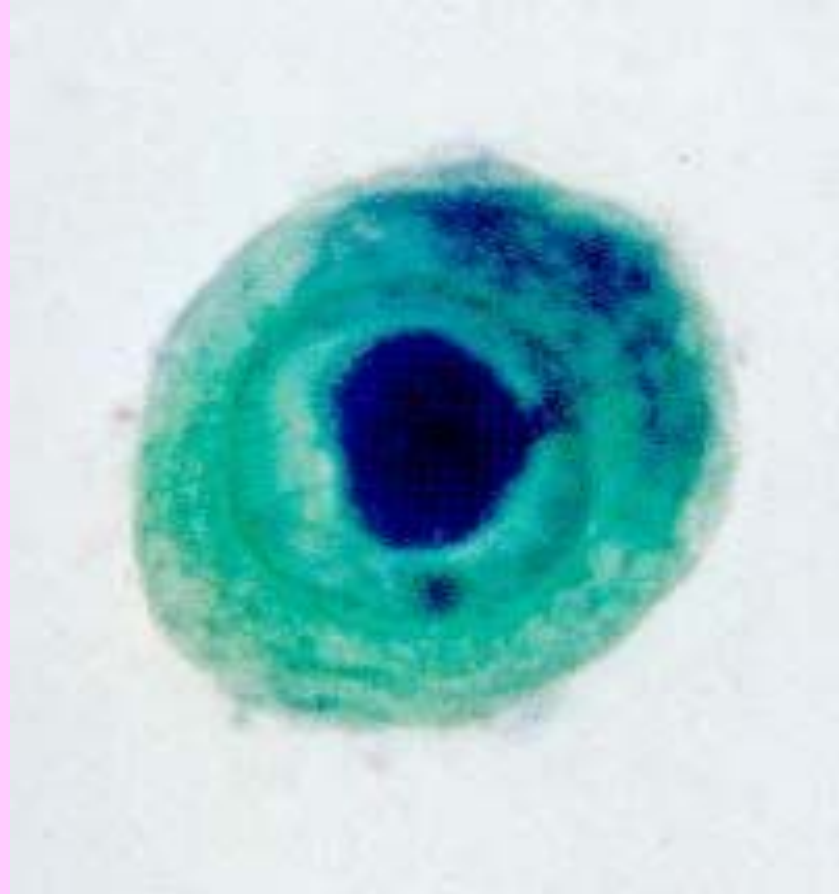


Позитивна реакція імунофлуоресценції для виявлення антигену HSV в епітеліальних клітинах (Virology Laboratory, New-Yale Haven Hospital)

Цитопатичний ефект ЦМВ

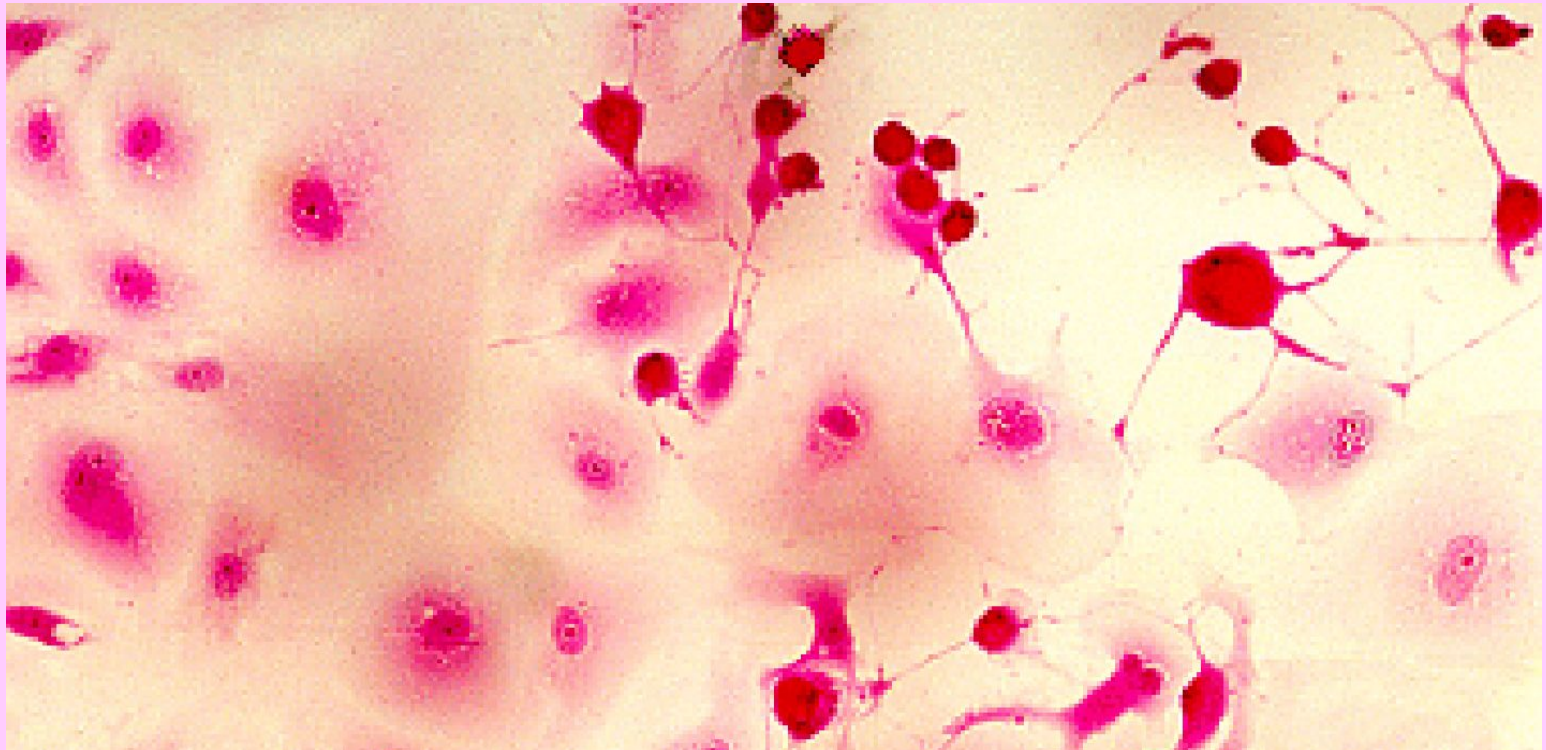


(Courtesy of Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)



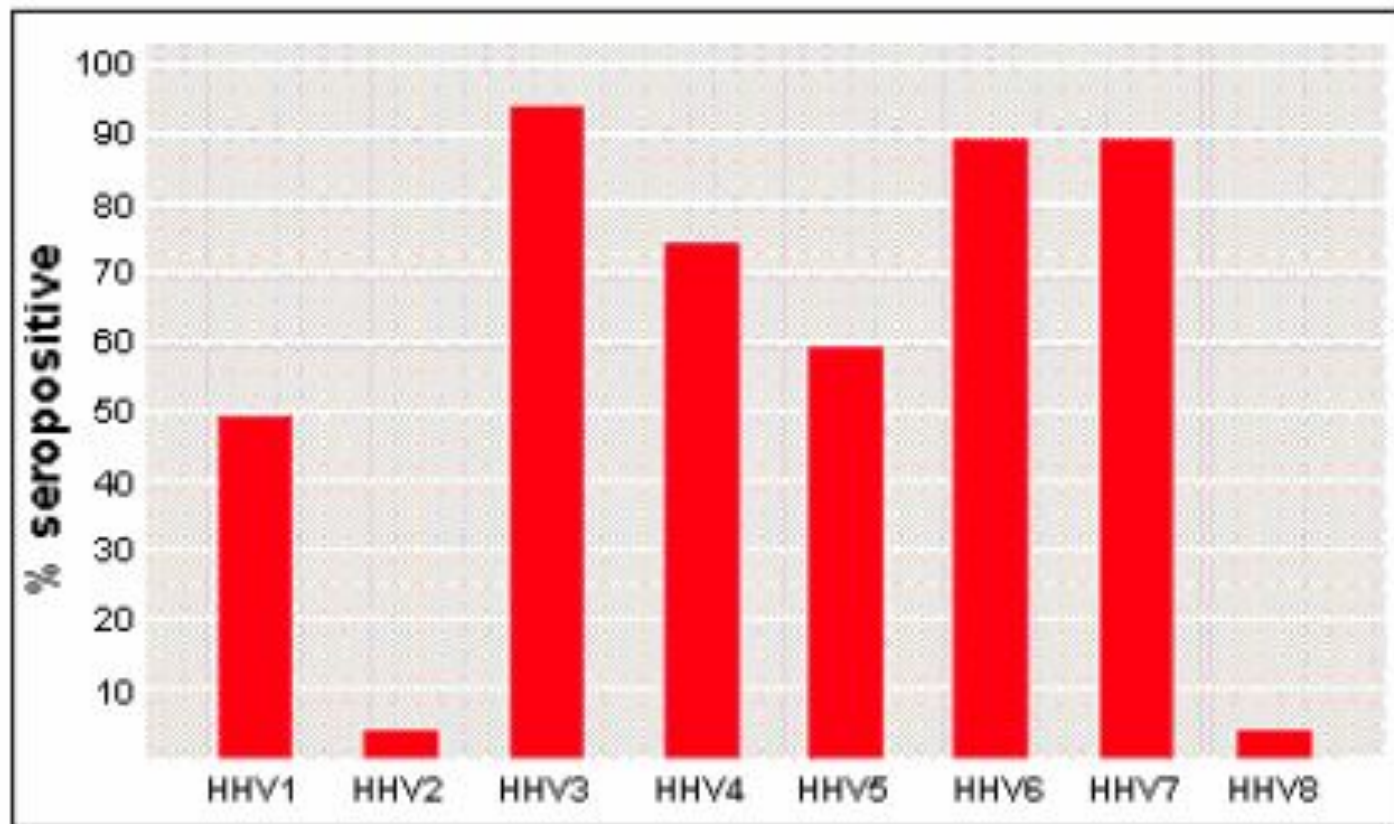
Характерна ознака ЦМВ-інфекції – утворення «совиного ока»

Цитопатичний ефект VZV



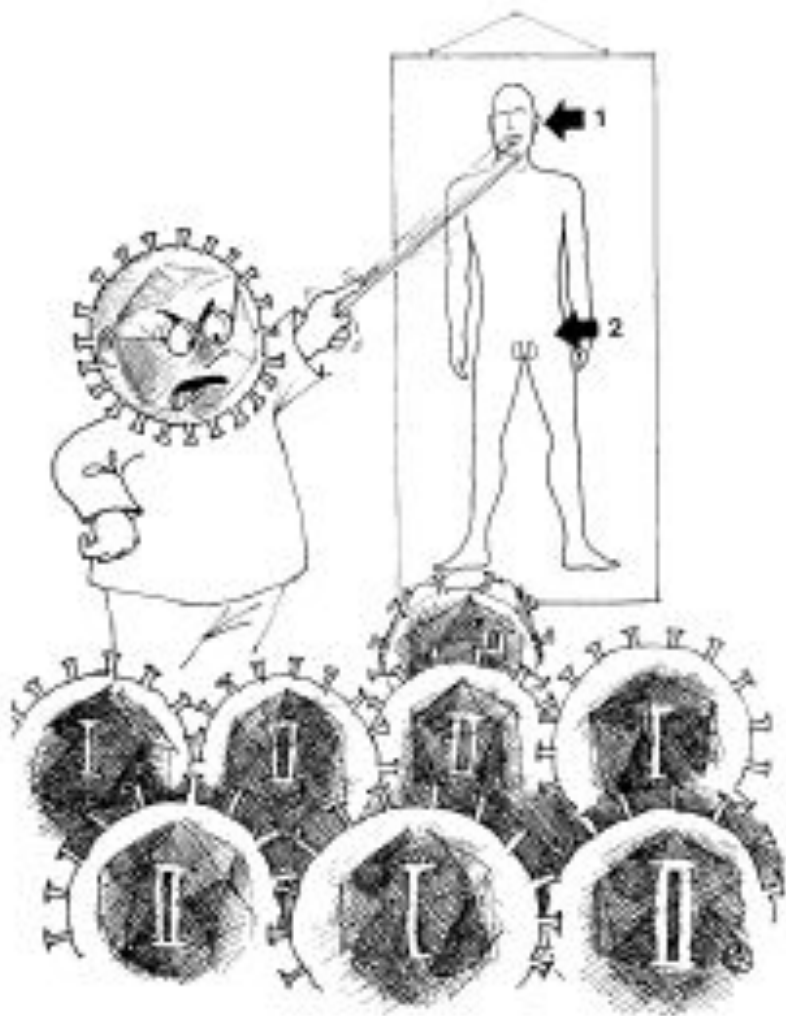
ЦПД в КК, обуювлена VZV: відмічається заокруглення клітин (Coutesy of Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)

Розподілення герпесвірусів у Східних країнах



Герпесвіруси и вызываемые ими заболевания

| Типи вірусів герпесу | Захворювання |
|---------------------------------------|--|
| ВПГ-1 (вірус простого герпесу типу 1) | Ураження: шкіри, слизової оболонки ротової порожнини, кон'юнктиви чи роговки ока, енцефаліти |
| ВПГ-2 (вірус простого герпесу типу 2) | Ураження слизових оболонок геніталій, у новонароджених - ЦНС |
| ВЗВ (вірус вітряної віспи) | Вітряна віспа, оперезуючий лишай, постгерпетична невралгія; виразково-некротична форма оперізуючого лишая – СНІД індикаторна ознака захворювання |
| ЦМВ | Патології новонароджених; ускладнення після трансплантації органів та кісткового мозку; інтерстиціальна пневмонія; гастроінтестинальні розлади – гепатити. |
| ВЕБ (вірус Епштейна-Барр) | Інфекційний мононуклеоз, лімфома Беркіта, назофарингіальна карцинома |
| ВГ-6 | Вірус, що викликає пневмонії та розеоли новонароджених |
| ВГ-7 | Розеоли новонароджених Синдром хронічної втоми ? |
| ВГ-8 | Саркома Капоші, лімфопроліферативні захворювання |



GET YOUR PRIORITIES RIGHT

За висновками експертів ВООЗ простий герпес є однією з найбільш розповсюджених неконтрольованих інфекцій людини.

Від 90% до 100% населення земної кулі є серопозитивними на вірус простого герпесу.

Патогенез

Основні шляхи зараження:

Горизонтальні

1. Повітряно-крапельний (слина);
2. Контактний, в т.ч. статевий.
3. Фекально-оральний

Вертикальний

1. Трансплацентарний
2. Висхідний

Клінічні форми герпетичної інфекції:

- ушкодження шкіри,
- порожнини рота,
- ушкодження очей,
- центральної нервової системи,
- герпетичні гострі респіраторні хвороби,
- генітальний герпес,
- герпес новонароджених,
- вісцеральні форми (герпетична пневмонія, герпетичний гепатит, панкреатит та ін.).

Простий герпес поділяють на первинний та рецидивуючий.

Перший з них являє первинне інфікування пацієнта, який не має антитіл ані до ВПГ-1, ані до ВПГ-2. Рецидивуючий тип є реактивацією латентної інфекції, що була набута раніше

Форми герпетичної інфекції (в залежності від локалізації патологічного процесу):

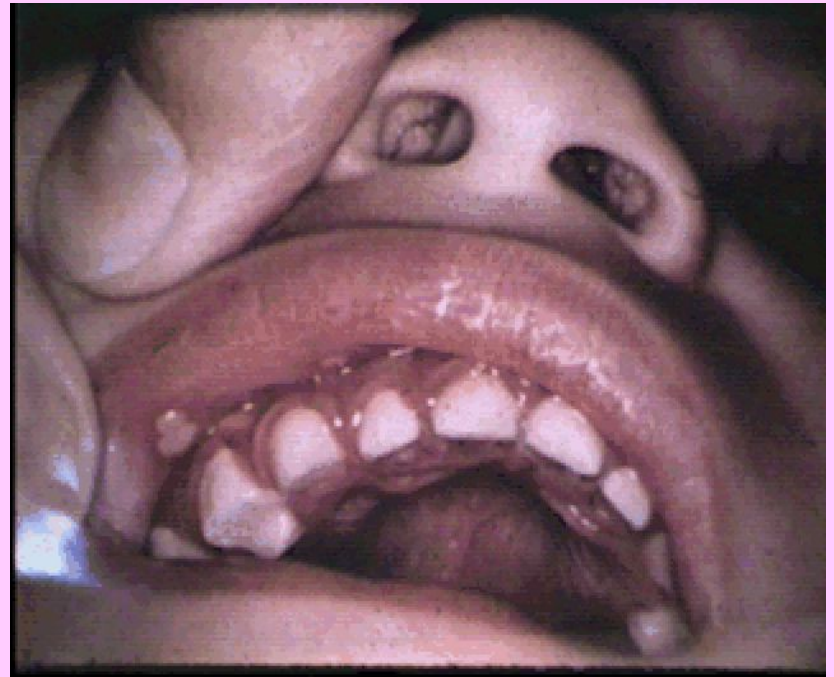
- герпетичні ураження очей (кон'юнктивіт, кератит, іридоцикліт та інші);
- герпетичні ураження шкіри та слизових оболонок (герпес губ, крил носу, обличчя, рук, сідниць);
- герпетичні ураження нервової системи (менінгіт, енцефаліт, неврит, менінгоенцефаліт і таке інше);
- генералізований та вісцеральний герпес (пневмонії, гепатит, езофагіт і т. д.).

Первинні гінгівостоматити

- Найчастіше виникають у дітей до 6 років.
- Інкубаційний період 2-12 дні, частіше 6 днів.
- Ураження в порожнині рота як правило покриті сірувато-білуватим нальотом.
- Ураження виникають на губах, піднебінні, язичку та яснах
- Інфекція є самообмеженою проте викликає значний дискомфорт.



Стоматити



Herpes labialis



- Звичайно виникає біля шкірно-слизової границі губ
- У подальшому розвивається внаслідок стресу чи іншого активуючого фактору
- Триває 10-14 діб
- Лікування завжди є необхідним у імунокомпромісних особин.





Herpes Simplex



Program created by:



American College
of Physicians

American Society
of Internal Medicine

[Main Menu](#)

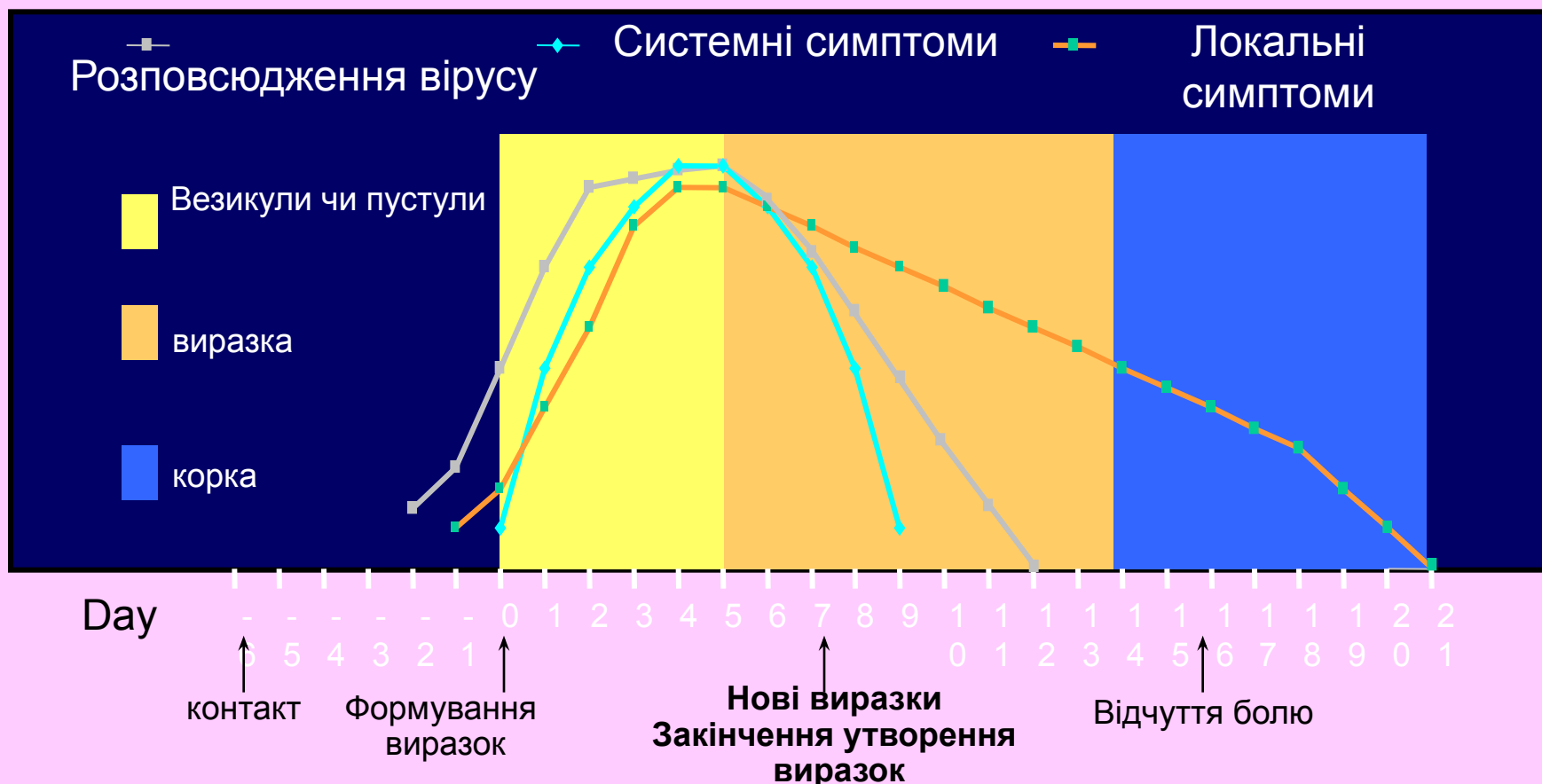
[Back](#)

[Continue](#)

Генітальний герпес

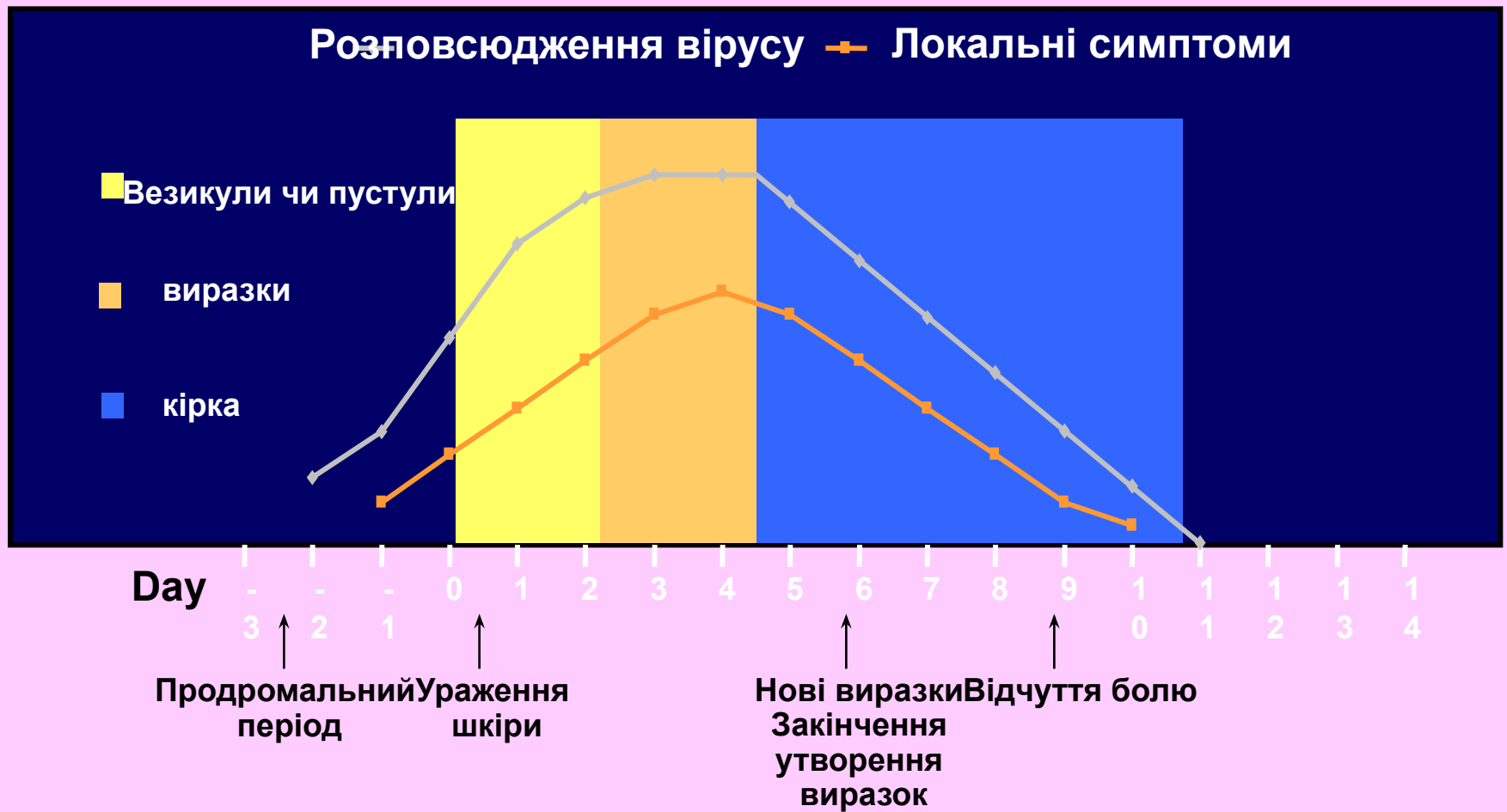
- Перший прояв інфекції завжди є більш тяжким і тривалим ніж наступні
- Ураження у жінок зосереджені навколо статевих губ, шийки матки або навколо ануса
- У чоловіків – на статевому члені
- Первинне ураження та рецидиви завжди супроводжується лихоманкою, слабкістю, запаленням пахових лімфатичних вузлів, головним болем та, часто, регідністю шиї.
- Здатність ВПГ-2 до реактивації вища ніж ВПГ-1.

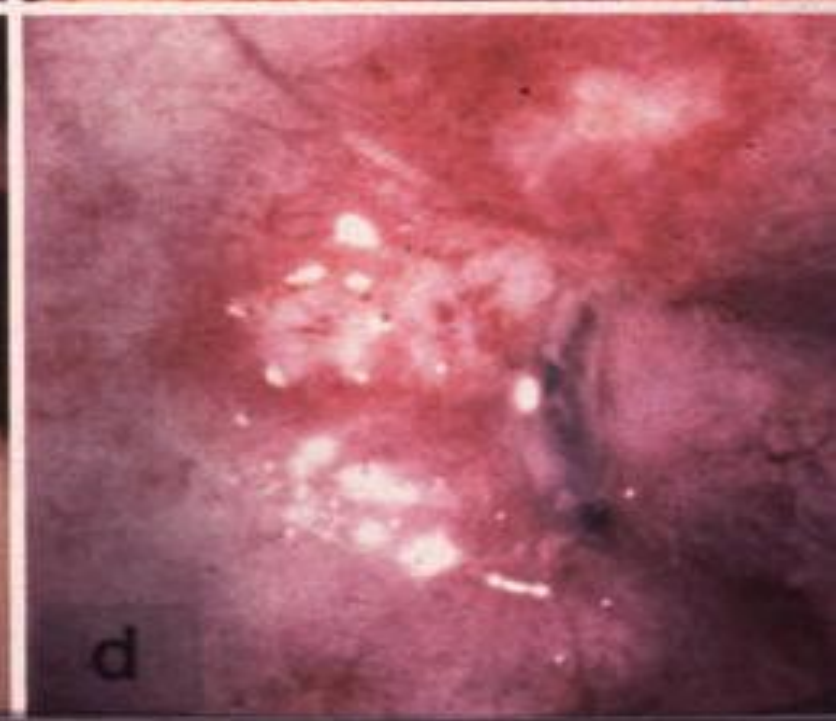
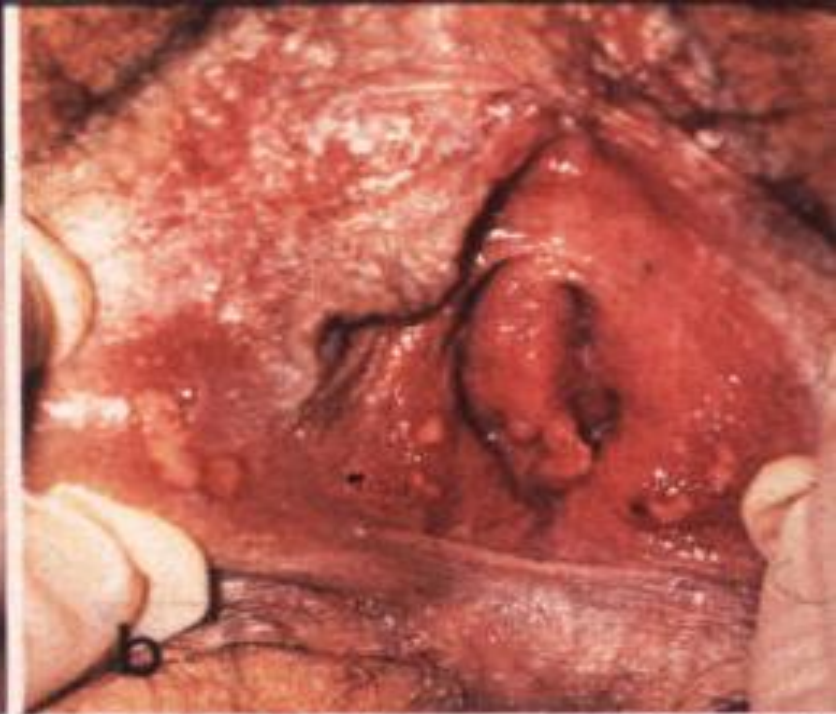
Клінічний перебіг: первинний епізод



Note: Graphic depicts stereotypical case. Clinical course can vary substantially from patient to patient.

Клінічний перебіг: *рецидив*





Тяжкі симптоми HSV



Розвиток подій

1. Формування везикул



2. Утворення виразок



Герпес новорожденных



Неонатальний герпес

- 1. Дисемінована інфекція: новонароджені з вісцеральними ураженнями, включаючи легені та печінку з або без залучення головного мозку (летальні за відсутності терапії - 80%);
- 2. Ушкодження ЦНС (герпетичний енцефаліт), летальність до 50%;
- 3. Локалізована форма (ураження шкіри, очей або рота).

При неонатальній ВПГ-1 інфекції прогноз кращий ніж при ВПГ-2 інфекції. ВПГ-2 частіше викликає дисемінованої форми та герпетичний енцефаліт.

Противірусний імунітет (ВПГ-1)

- Гуморальний – специфічні антитіла забезпечують зв'язування позаклітинного вірусу.
- Клітинний – Т-кілери. Безпосереднє руйнування інфікованих клітин специфічними Т-л (ЦТЛ – CD4+ та CD8+) та продукція цитокінів. При рецидивуючому герпесі відбувається пригнічення продукції лімфокинів, цитокінів, збільшення абсолютної кількості Т-супресорів та зниження CD4+ лімфоцитів, що відіграють провідну роль в контролі за інфекцією, що повертається.



CHICKENPOX—THE FIRST ENCOUNTER



HELL'S FIRE—CHICKENPOX REVISITED

Вітряна віспа

- Сприйнятливість — майже 100 %;
- 2 % всіх захворювань на вітряну віспу припадає на осіб старше 20 років;
- У 24 % з них—у тяжкій формі;
- Потягом останніх 5 років показник захворюваності серед дорослого населення збільшився у 2 рази.

- **Джерело збудника** — хворий на вітряну віспу з кінця інкубаційного періоду (за 6-7 годин до появи висипки і до п'ятої доби з моменту появи останніх елементів висипки).
- **Механізм передачі** – повітряно-крапельний.



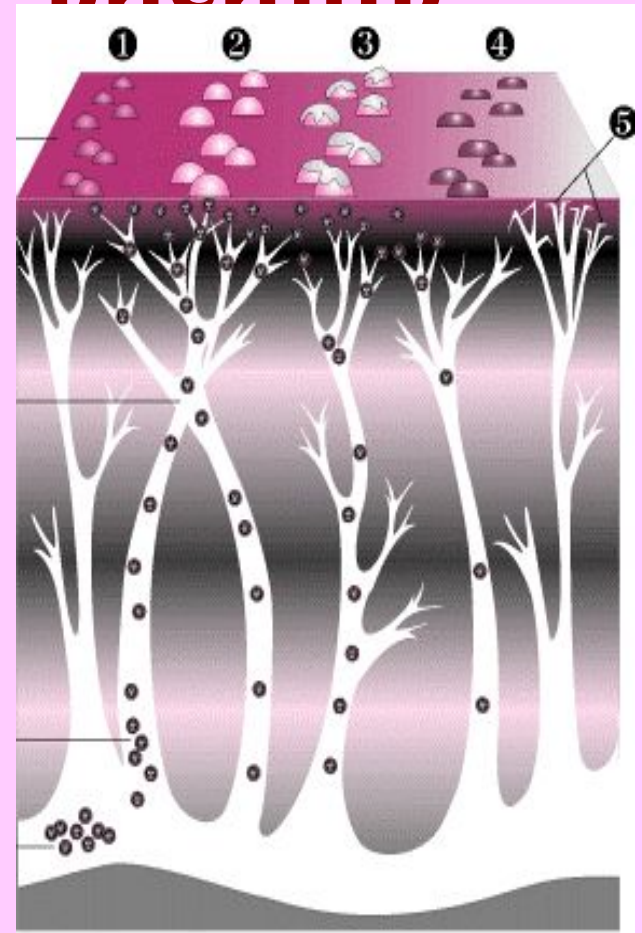
- Характерна осінь-зимова сезонність;
- Після перенесеної інфекції залишається тривалий імунітет;
- Повторні захворювання трапляються рідко.

Інкубаційний період становить 11 - 17 днів.

- Хвороба починається з висипки і підвищення температури тіла;
- У дорослих цьому часто передують головний біль, зникнення апетиту, млявість, нудота, блювання, біль у попереку;
- Висип з'являється протягом тижня у вигляді 3- 5 спалахів: спочатку на животі, грудях, плечах, стегнах, а потім без певної закономірності поширюється по всьому тілі, в тому числі на волосисту частину голови. Висип як правило відсутній на долонях і підошвах.

Етапність розвитку висипів

- Макули (розеоло-папули);
- Папули (вuzziки) **1**;
- Везикули з прозорим вмістом **2**, який мутніє, підсихає і утворює жовтуваті або брунатні шкірочки **3**;
- Пустули **4**.



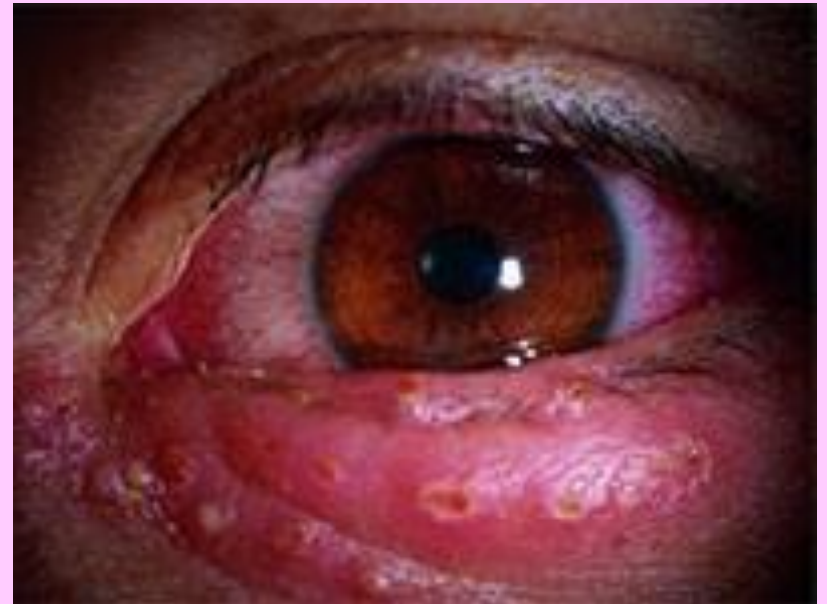
Висип при вітряній віспі





Ускладнення

- Нагноєння, абсцеси;
- Вітряночна (вірусна) пневмонія;
- Енцефаліт;
- Міокардит;
- Кератит;
- Нефрит;
- Артрит;
- Гепатит.



Оперізууючий герпес





Оперізууючий герпес

- Захворюваність — 2 людини на 100 000;
- Частіше хворіють люди старше 45 років (в 60 % випадків вік захворюваних становив 60-70 років);



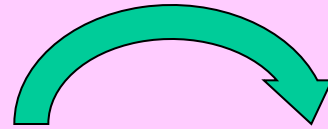
Реактивація вірусу

Фактори:

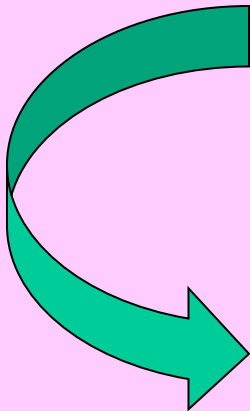
- фізичні (іонізуюче випромінювання);
- хімічні (хіміотерапія, наркотики);
- біологічні (СНІД, грип, тяжкі хронічні захворювання, білково-енергетичну недостатність, аутоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, хронічні інтоксикації).

Симптоматика

підвищення температури і різкий
виражений біль на місці
майбутніх висипів



поява нечисленних
пухирців, заповнених прозорим
а згодом мутним вмістом



утворення кірки на
місці пухирців

Ускладнення

1. Описано випадок шлункового ураження, викликаного цим збудником, у пацієнта з імунокомпромісним станом (гепатит нез'ясованої природи, панкреатит, гастрит, біль у ділянці живота);
2. Енцефаліти, менінгіти, асоційовані з судинною васкулопатією поліневрити, вентрикуліти;
3. Гостра дисфагія, спричинена VZV ураженням ганглію X лівого черепного нерва ;
4. Інфікування VZV пацієнтів після трансплантації органів (VZV з *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus hominis* та *herpes simplex virus* є найчастішою причиною опортуністичних хвороб у таких пацієнтів)

Форми оперізуючого герпесу

- абортівну,
- бульозну,
- геморагічну,
- гангренозну
- генералізовану,
- міжреберну двобічну
- очну форми .





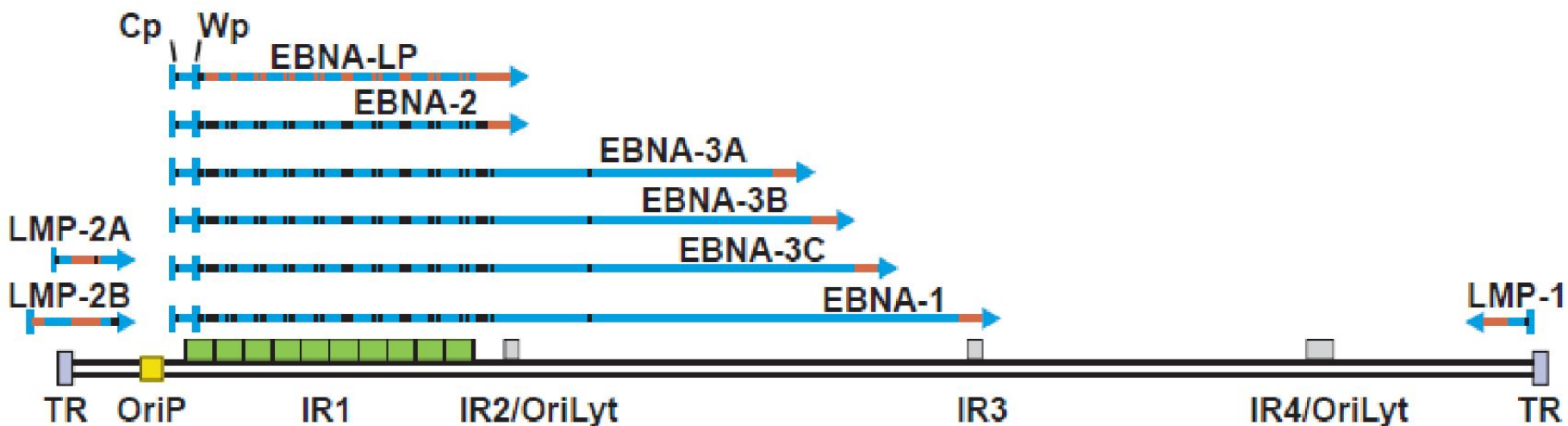
WE HAVE ENOUGH PROBLEMS HERE WITHOUT YOU



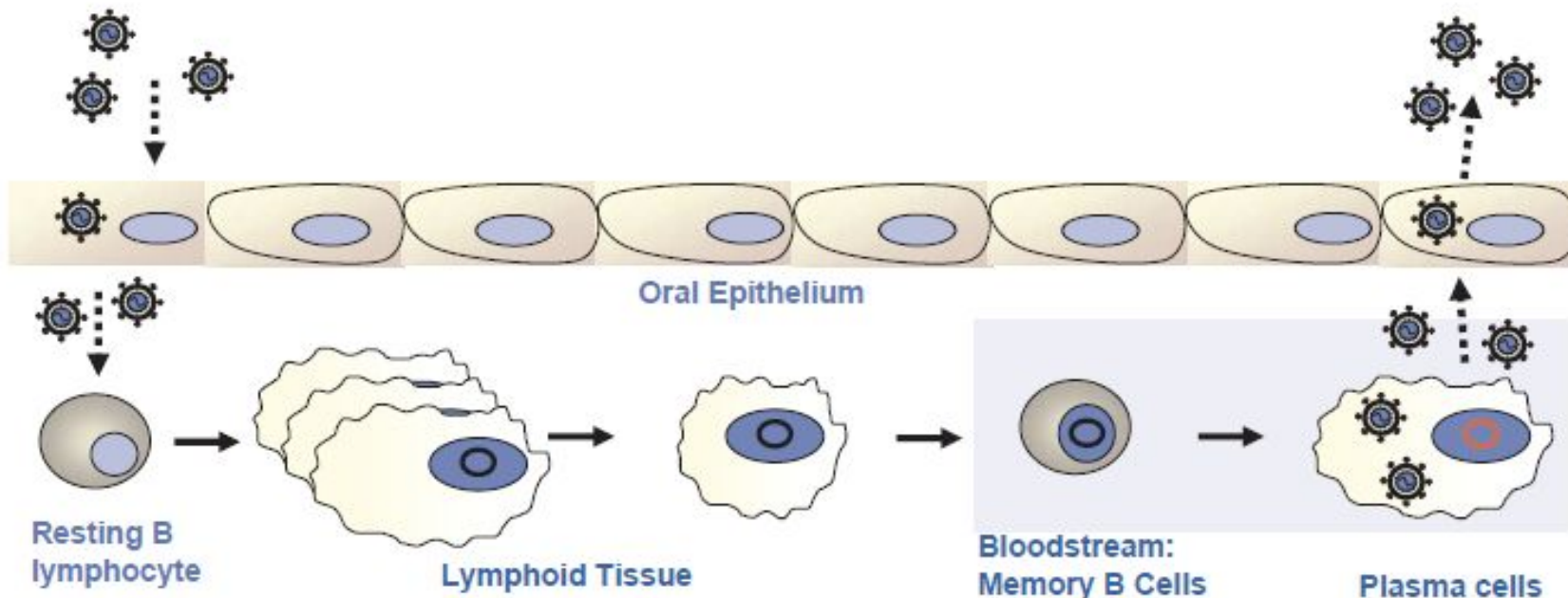
Beware Your Suitors

Захворювання, пов'язані з ВЕБ

1. Інфекційний мононуклеоз
2. Лімфома Беркітта
3. Назофарингіальна карцинома
4. Лімфопроліферативні захворювання та лімфоми у імуносупресивних осіб.
5. Х-пов'язаний лімфопроліферативний синдром
6. Хронічний інфекційний мононуклеоз
7. Лейкоплакія у хворих на СНІД
8. Хронічна інтерстиціальна пневмонія у хворих на СНІД

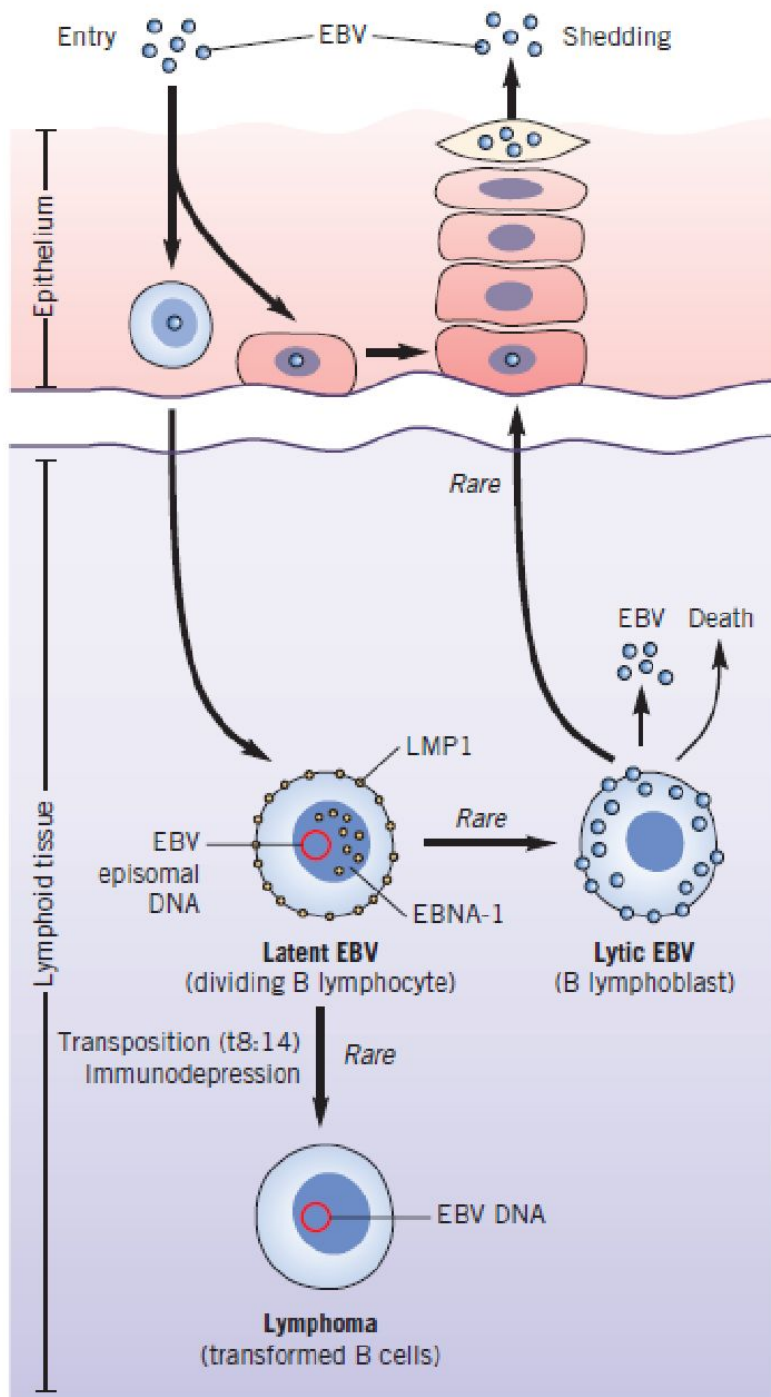


Генм ВЕБ (лінійний вигляд) та транскрипти, що експресуються впродовж пізньої стадії



| <i>Latency stage:</i> | Latency III | Latency II | Latency I | Replication |
|------------------------------|--|---|---------------------------|-------------|
| <i>Viral gene expression</i> | EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C, LP LMP1, 2A, 2B Small viral RNAs | EBNA1 LMP1, 2A, 2B Small viral RNAs | EBNA1 Small viral RNAs | Lytic Genes |
| <i>Model cell types</i> | EBV-immortalized lymphocytes | Nasopharyngeal Carcinoma | Burkitt's Lymphoma | |

Етапи ВЕВ-інфекції та встановлення латентного стану



Патогенез ВЕБ-інфекції та лімфома Беркіта

Лімфома Беркітта



Вірус цитомегалії людини

Синоніми назви цього збудника - вірус слинних залоз, вірус хвороби з цитомегалічними включеннями.

Вірус репродукується дуже повільно, невеликі кількості позаклітинного вірусу можуть бути винайденими через 2-5 діб після зараження.

Цитомегаловірусній інфекції людини притаманний латентний перебіг. Вона широко розповсюджена в людській популяції - від 28 % до 100 % осіб є серопозитивними до цього збудника. Проте у деяких хворих, особливо новонароджених, розвивається гострий процес з ураженням нервової системи і внутрішніх органів.

Вірус цитомегалії людини

Джерелом цитомегаловірусної інфекції є хвора людини.

Механізм зараження: контактний, крапельний та трансплацентарний.

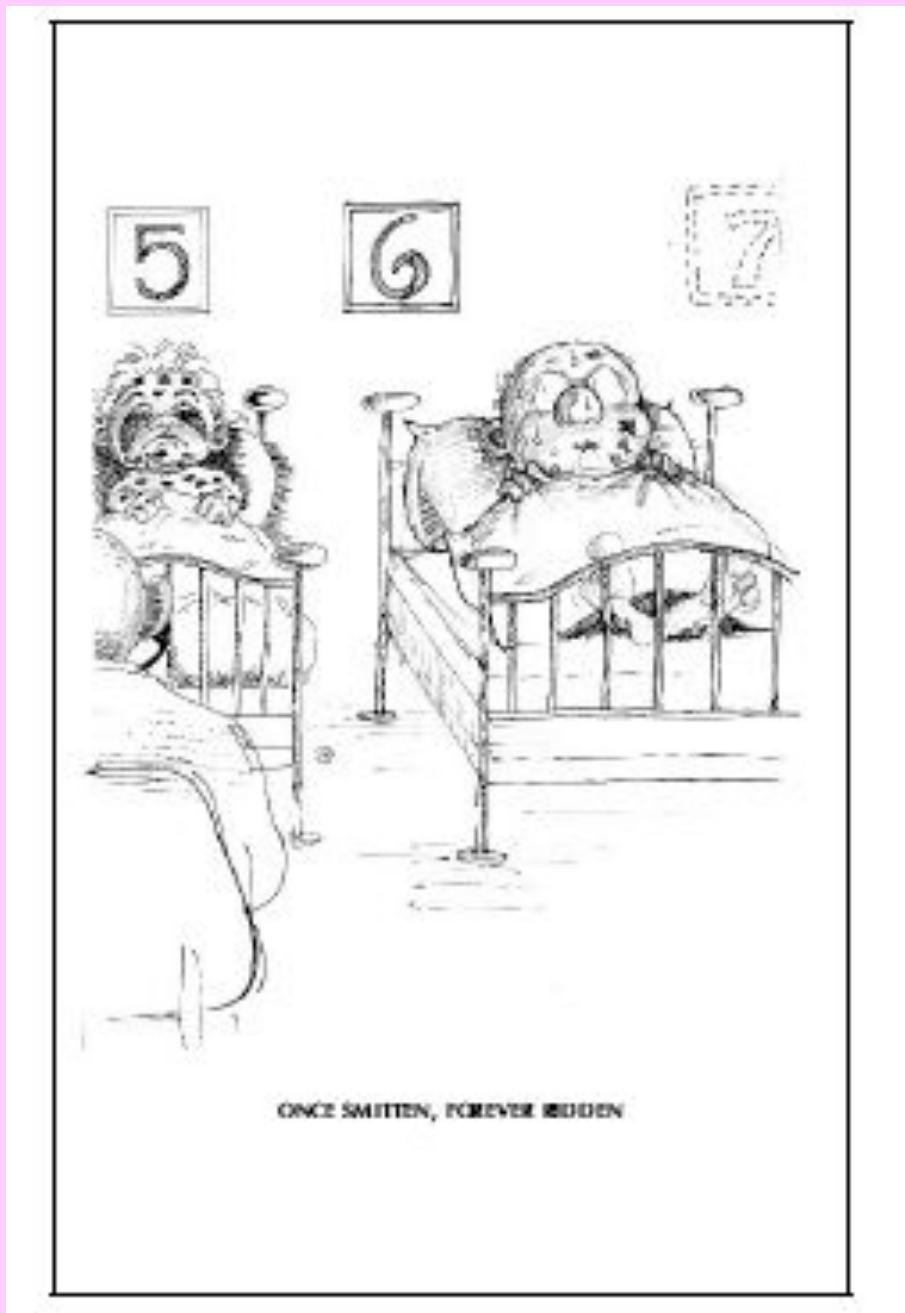
Тривале виділення вірусів із сечею протягом декількох місяців і навіть років, а також зі слиною дорослих і дітей має велике епідеміологічне значення.

Ця хвороба надзвичайно небезпечна при вагітності. Вона може бути причиною недоношування вагітності, мертвонароджуваності, вроджених вад, затримки розумового розвитку дитини. Характерним є розвиток менінгоенцефаліту, ураження епендіми шлуночків, мозку, зорового нерву, легень, печінки, нирок. Тільки у дітей перших місяців життя цитомегалія визначається як самостійна хвороба.

Вірус цитомегалії людини

Цитомегалія у дорослих спостерігається рідко. Генералізація її у дітей старшого віку і дорослих супроводжує інші важкі хвороби. Найчастіше активація персистуючої інфекції відбувається в онкологічних клініках, відділах трансплантації, де використовується велика кількість імунодепресантів, цитостатиків, у хворих на СНІД тощо.

Розрізняють дві форми хвороби: локалізовану (з ураженням слинних залоз і латентним перебігом) і генералізовану.



Інфікування ВГЛ 6 – 70-95%.

Два типи HHV-6 — HHV-6A и HHV-6B

Поширеність HHV-6B - 90–100 % серед людської популяції.
Епідеміологія HHV-6A – невизначена.

Люди уражуються HHV-6 в період раннього дитинства (6-21 міс.) і вірус зберігається в організмі впродовж всього життя.

Рівень захворюваності не залежить від пори року.

Клінічний прояв первинної HHV-6-інфекції не обмежується лише явищами раптової екзантеми, а характеризується значним поліморфізмом.

Реактивація HHV-6, що виникла на фоні скомпрометованої імунної системи, може привести до розвитку енцефаліту, інтерстиціальної пневмонії, синдрому хронічної втоми, розсіяного склерозу, відторгнення трансплантата.

ВГЛ 7

ВГЛ-7 інфекція є поширеною інфекцією дитячого віку, яка проявляється значно пізніше ніж ВГЛ-6 інфекція (6-10 років). ВГЛ-7 виділяється в слині у 95% дорослих.

ВГЛ-7 скоріш за все передається через слину.

Мало відомо про клінічні прояви первинної ВГЛ-7 інфекції. Доведений зв'язок ВГЛ-7 з раптовою екзантемою та рецидивуючою екзантемою у дітей старшого віку.

ВГЛ-7 асоційований з клінічними випадками, перебіг яких подібний до таких проявів ВЕБ інфекції: мононуклеоз, гепатит, енцефаліт, синдром хронічної втоми.

Саркома Капоші (асоційований з саркомою HHV8)

Описана Моріцом Капоші у 1872 р.

Васкулярна неоплазія, що характеризується ураженням шкіри

Містить унікальні веретеноподібні клітини

Як правило не є летальною (за виключенням хворих на СНІД)

Субтипи:

Африканська

Ятрогенна (після трансплантації)

Епідемічна (пов'язана з СНІДом)



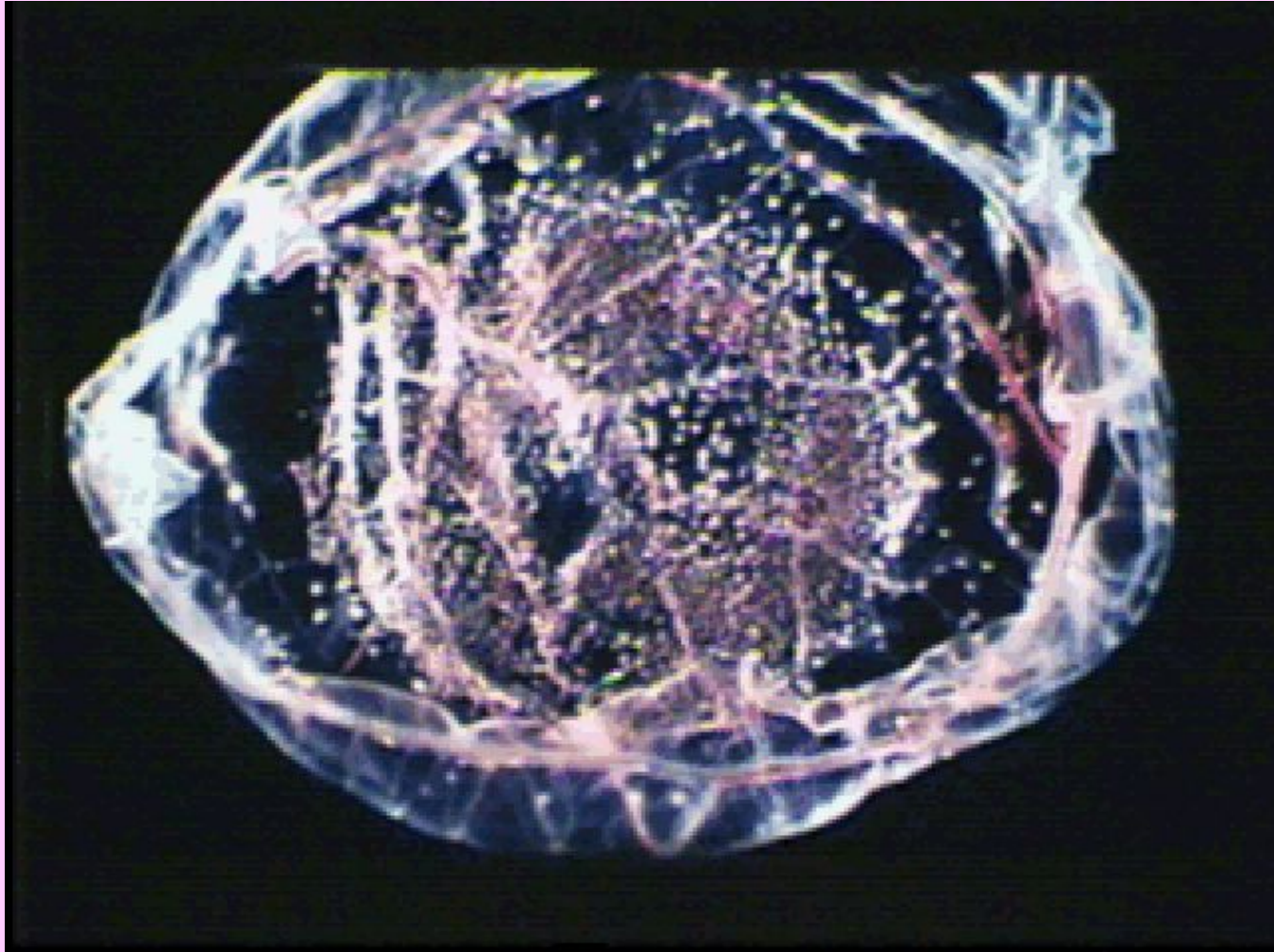
Значення ВАГЛ-8 у розвитку саркоми Капоші

| Subjects | Frequency of HHV8 antibody | |
|--|----------------------------|---------------------------------------|
| | HIV negative | HIV positive |
| Kaposi's sarcoma Endemic KS (Greece) AIDS cases | 17/18 (94%) | 84/103 (82%) |
| Without Kaposi's sarcoma Homosexual men Injecting drug users Hemophiliacs | 8/65 (12%) 0/25 (0%) | 10/33 (30%) 0/38 (0%) 0/26 (0%) |

Матеріал для дослідження

| | | |
|---|---|--|
| <p>Клінічний – зіскоб із везикул, рогівки, слина при ураженні слизової оболонки рота, цереброспінальна рідина.</p> <p>Секційний – шматочки головного та спинного мозку.</p> | | Кров |
| Експресні | Вірусологічні | Серологічні |
| МФА, ІФА (виявлення вАг), ІФА (виявлення ІgМ), ЕМ, ПЛР | Виділення вірусу в КК (HeLa, Vero), КЕ (12 денні, ХАО. У штучноутворений повітряний мішок) та лабораторних тваринах (миші-сисунці (у мозок, черевну порожнину), дорослі білі миші (у мозок), хом'ячки (інтраназально), кролики (на скарифіковану рогівку, в мозок)). Індикація | Наростання титру антитіл (у 4 р і більше) РЗК, РНІФ, РПГА, ІФА, РІА. |
| | <ul style="list-style-type: none"> - у КК розвиток осередкових цитопатичних змін, заокруглення клітин. утворення синцитіїв; - у тварин: миші – судоми, спастична хода, скуйовджена шерсть, смерть; кролики - кератокон'юктивіти, помутніння, виразки та рубці на рогівки, енцефаліт, що завершується смертю; хом'ячки –смерть; - КЕ – через 40-48 год множинні дрібні (1 мм) опуклі або великі (3-5мм) непрозорі пляшки на ХАО | |
| | Ідентифікація – РН на КК чи тваринах. | |

Ураження на ХОА спричинені ВПГ



Методи лікування

Хіміотерапевтичні

Імунотерапевтичні

Комбінації методів

Антигерпетики становлять близько 80% усіх
протівірусних препаратів!

Антигерпетичні препарати

| Клас сполук | Препарати |
|---------------------|---|
| Хіміопрепарати | Ацикловір, валацикловір, ганцикловір, фамцикловір, пенциклавір, бонафтон, нельфіновір, рибавірин, епервудин, левамизол, ізопринозин, керецид, мірамістин, оксолин, еігенінтим |
| ІФН та їх індуктори | Віферон, неовір, інтерлок, інтерферон бета, інтерферон α -2b, ларифан, мегосін, полудан, реаферон, циклоферон |
| Імуномодулятори | Інозин пранобекс, алпізарин, левамизол, продігіозан, Т-активін, цитотект та ін. |

Хімімотерапія

Епізодичне призначення (при загостренні) – препарат призначають коротким курсом 5-10 днів

Супресивна (превентивна) терапія – попередження розвитку рецидивів - щоденний прийом препаратів впродовж багатьох міс (років)

Максимальна ефективність етіотропної терапії досягається при призначенні лікування в період провісників або ініціальних проявів (продромальний період) захворювання, в перші 48 год реактивації вірусу.

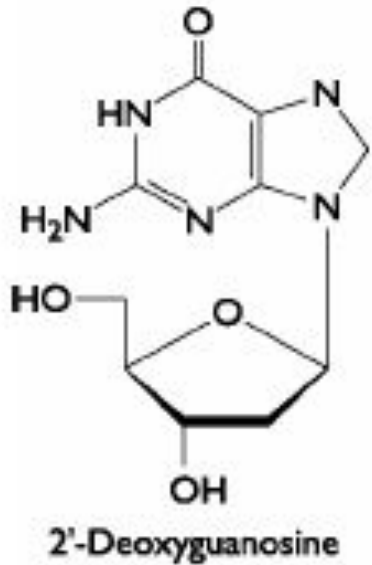
Специфічна терапія та профілактика:

Гостра інфекція - аномальні нуклеозиди (іодоксиуридин, аденін-арабінозид, ацикловір), індуктори інтерферону.

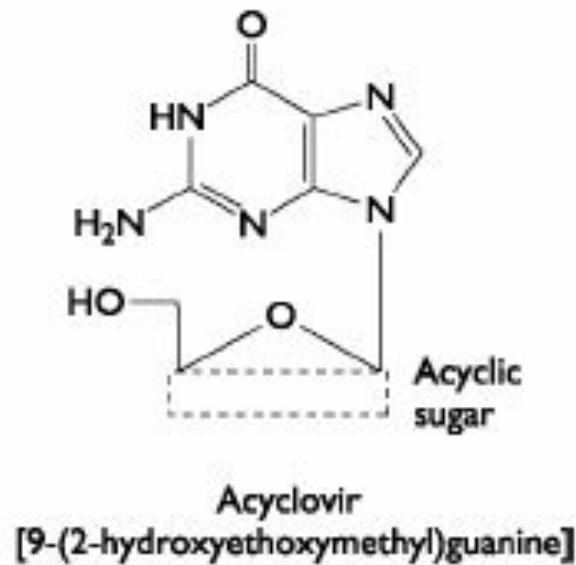
Ремісія (для профілактики рецидивів) – багаторазове (5-6) введення вбитої герпетичної вакцини.

1974 р. - ацикловір

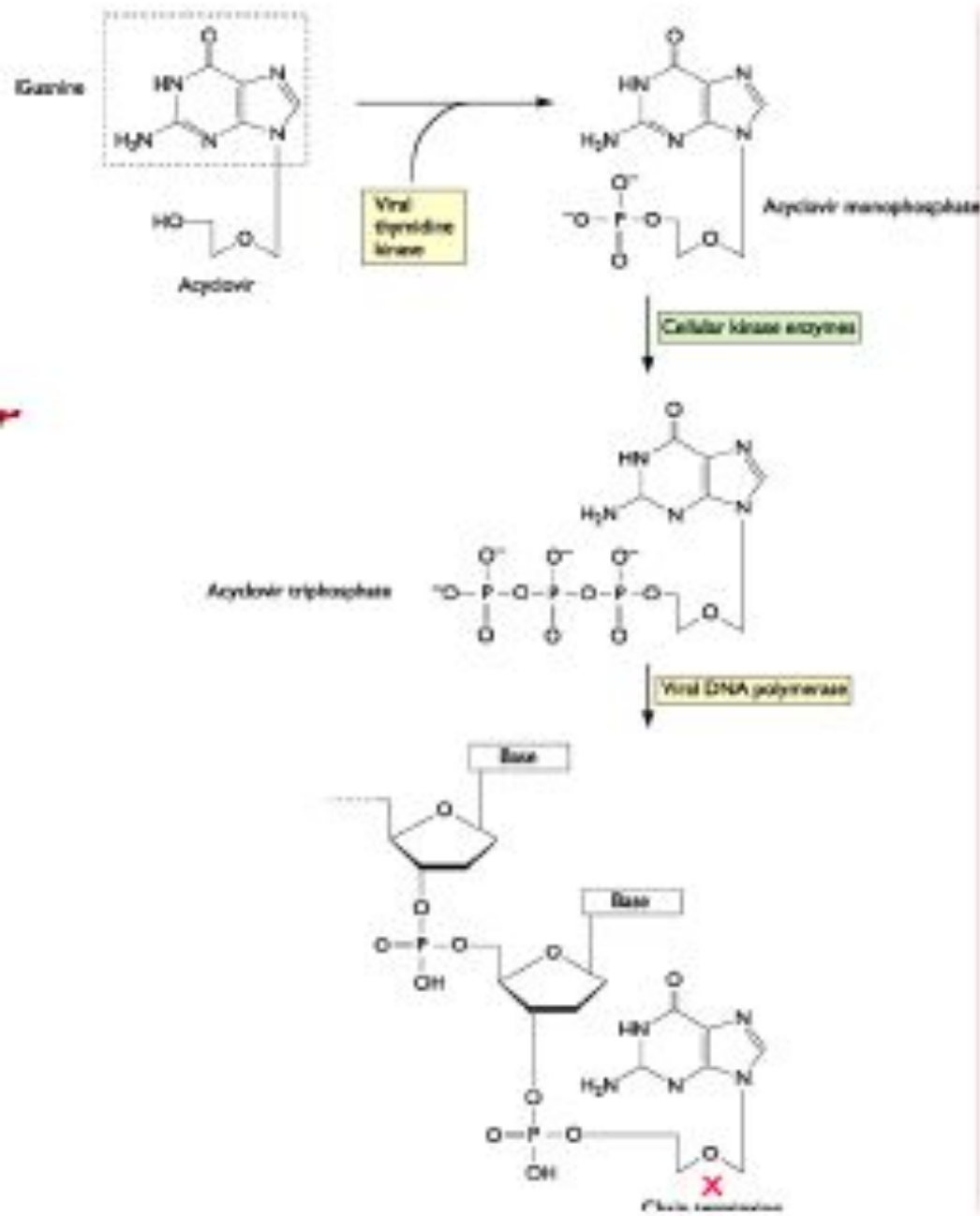
(DNA component)



(DNA chain terminator)

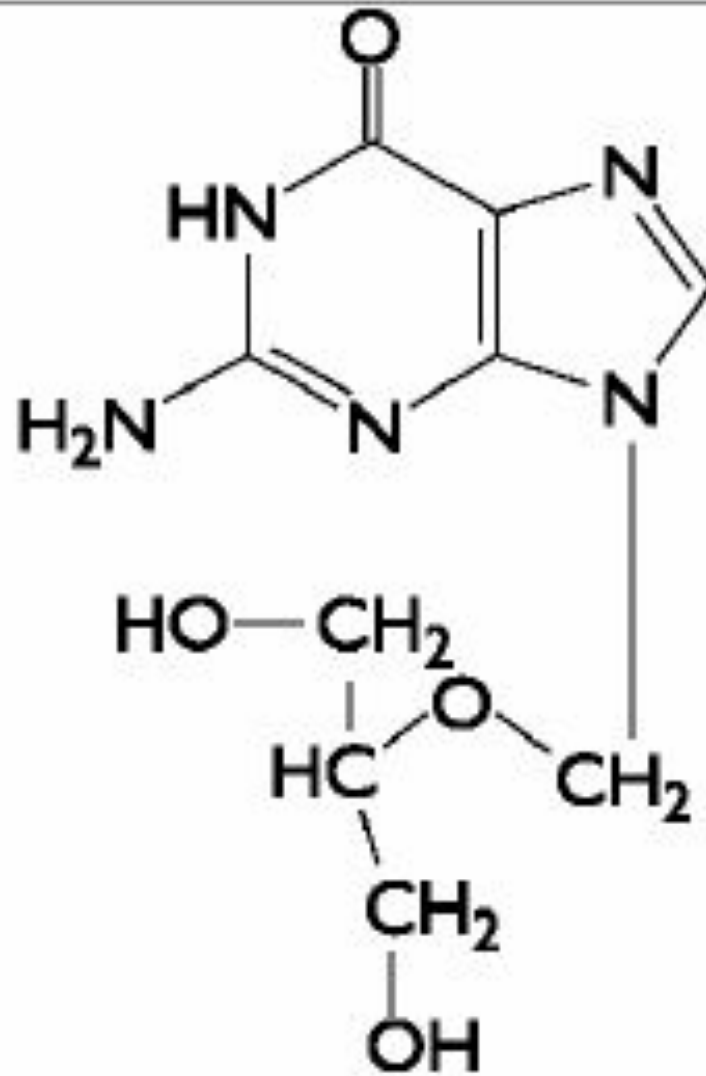


У 1988 р. Г. Еліон отримала Нобелівську премію за створення ацикловіра



Активация ацикловіру

Лікування ЦМВ-інфекції



Ganciclovir

Хіміотерапія

герпетичні кератити

- Іодоксиуридин
- Трифуридин
- Аденін-арабінозид

Імуноterapia

Індуктори інтерферону

Інтерферони

Препарати противірусних антитіл (VZVIG, імуноглобулін людини з підвищеним вмістом анти-ЦМВ)

Вакцини

Імуномодулятори з полівалентною дією (похідні імідазолу, поліоксидоній, галавіт, мієлопід та ін.)

Препарати, що здійснюють переважний вплив на неспецифічну резистентність організму: адаптогени, лізоцим, вітаміни й мікроелементи ті ін.

Тимічні фактори – препарати тимусу та їх синтетичні аналоги.

Діалізовані лейкоцитарні препарати та препарати трансфер-фактору