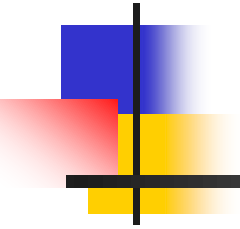


ЛЕКЦИЯ 14



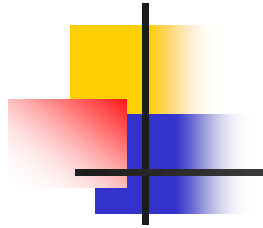
**Патогенные для человека
герпесвирусы, пикорнавирусы
и рабдовирусы. Арбовирусы**

Семейство Picornaviridae

- Семейство насчитывает более 230 представителей и включает роды, **5 из которых содержат патогенные для человека виды**: *Enterovirus* (260 серотипов), *Aphthovirus* (7 серотипов), *Hepatovirus* (два серотипа — 1 человека, 1 обезьяны), *Cardiovirus* (2 серотипа); *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus*, *Teschovirus* — названия новых родов. Роды состоят из видов, виды — из серотипов.

Picornaviridae (от исп. *pico* - малый, *rna* - РНК)

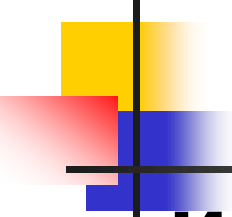
семейство безоболочечных вирусов, содержащих
однонитевую плюс-РНК.



Семейство безоболочечных вирусов, содержащих однонитевую плюс РНК. Семейство насчитывает более 230 представителей и состоит из 9 родов 5 из которых содержат патогенные для человека виды: *Enterovirus* (111 серотипов), *Rhinovirus* (105 серотипов), *Aphtovirus* (7 серотипов), *Hepatovirus* (2 серотипа: 1 человека, 1 обезьяны), *Cardiovirus* (2 серотипа); *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* - названия новых родов.

Роды состоят из видов, виды - из серотипов.

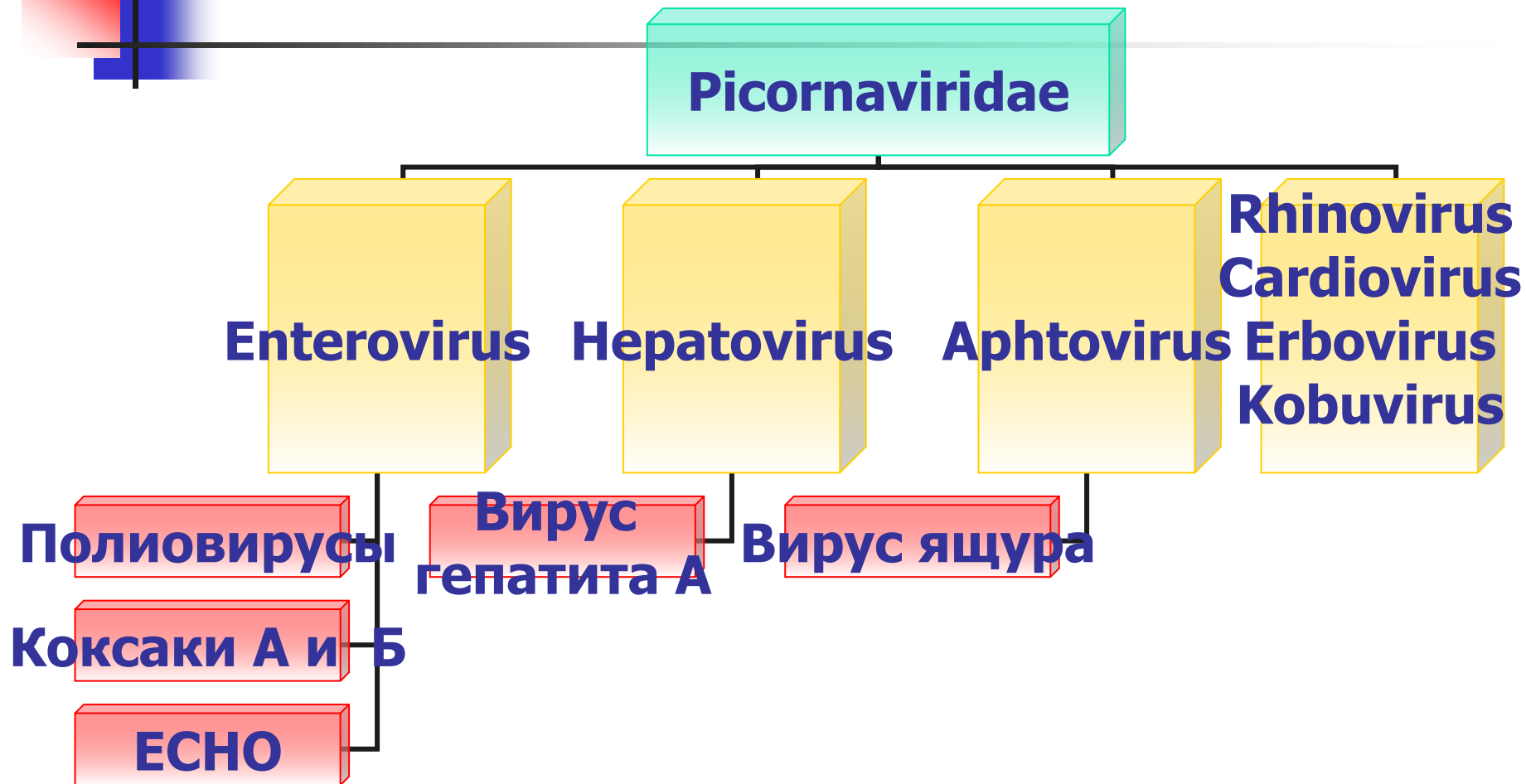
Пикорнавирусы

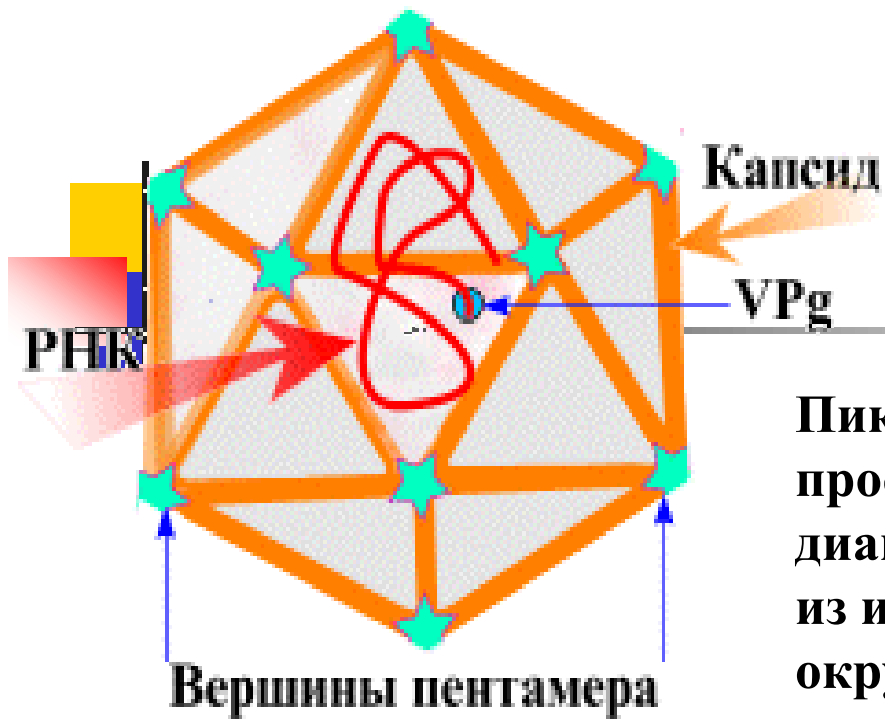


■ История открытия и изучения:

- 1909 г - К.Ландштейнер и Г.Поппер установили вирусную этиологию полиомиелита.
- 1948 г – Г.Дилидорф с сотр. впервые выделили вирусы Коксаки.
- 1950г – М.Рамос-Алварес и Э.Сэбин выделили вирусы ЕСНО.

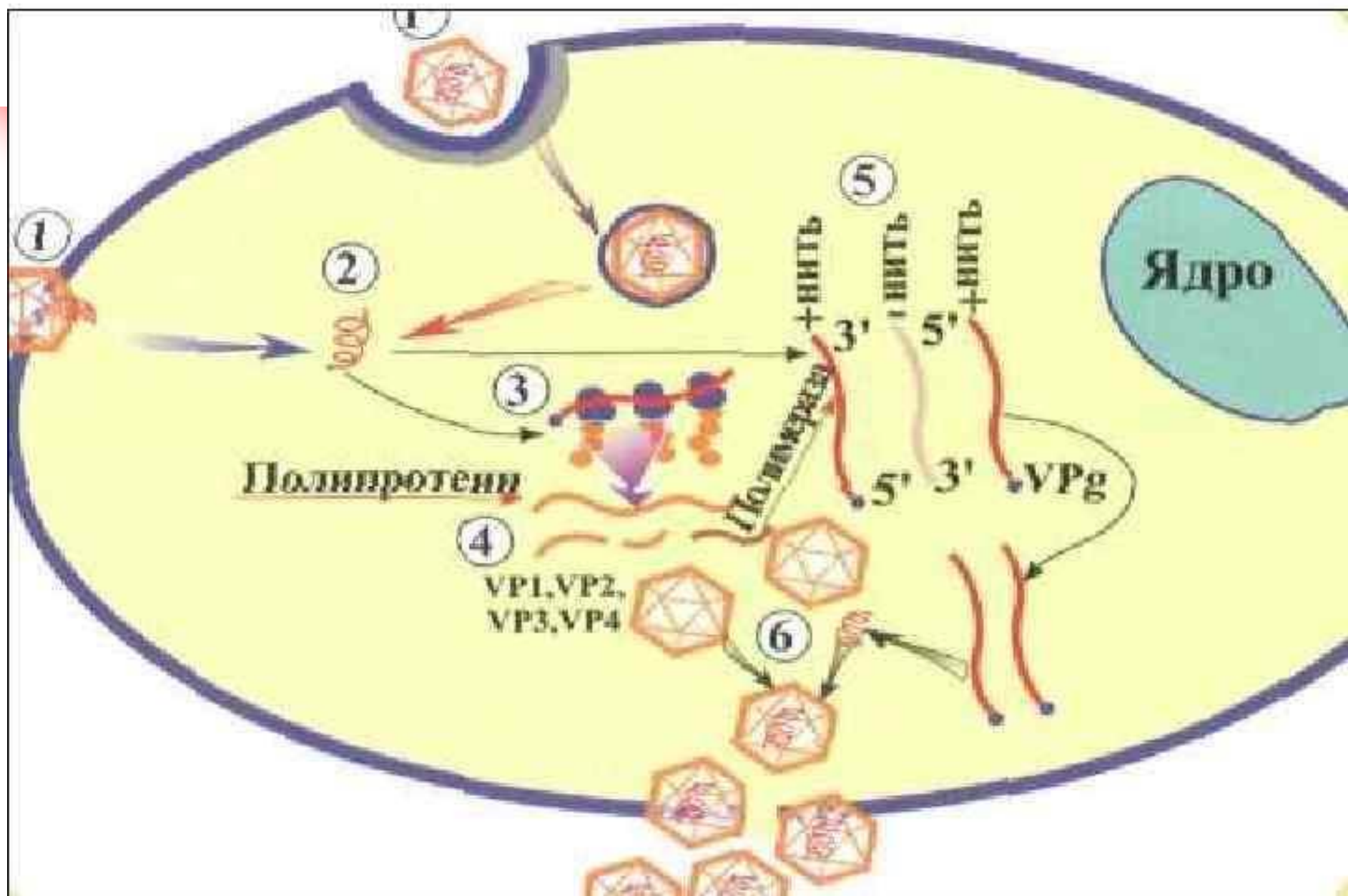
Патогенные пикорнавирусы

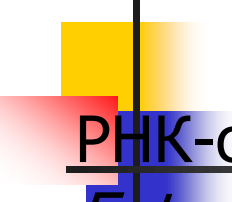




Пикорнавирусы относятся к мелким просто организованным вирусам, диаметром около 30 нм. Вирион состоит из икосаэдрического капсида, окружающего инфекционную однонитевую плюс РНК с протеином VPg. Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров), каждый из которых, в свою очередь, состоит из 5 белковых субъединиц - протомеров. Протомеры образованы 4 вирусными полипептидами: VP1, VP2, VP3, VP4. Белки VP1, VP2 и VP3 располагаются на поверхности вириона, а VP4 - внутри вирусной частицы.

СХЕМА РЕПРОДУКЦИИ ПИКОРНАВИРУСОВ





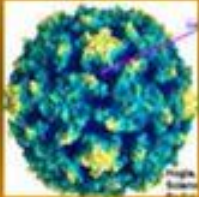
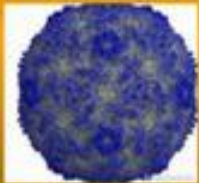
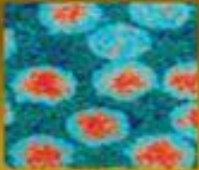
Энтеровирусы

РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*.

Род включает вирусы полиомиелита, Коксаки А и В (по названию населенного пункта в США, где они были впервые выделены), ЕСНО (от англ. *Enteric cytopathogenic human orphan viruses* — кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты), энтеровирусы серотипов 68, 69, 70, 71 и др.

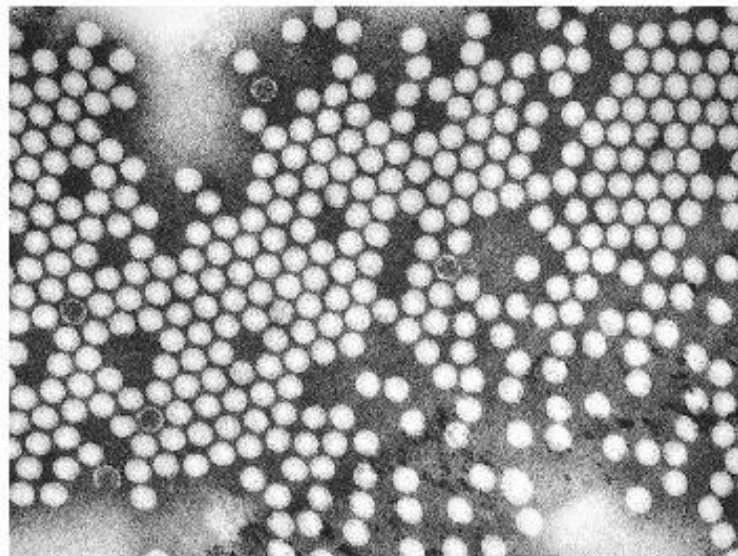
В настоящее время имеются другие варианты классификации рода *Enterovirus*: например, энтеровирусы человека представлены видами энтеровируса А, В, С и D, состоящими из серотипов.

К ЭНТЕРОВИРУСАМ ОТНОСЯТСЯ:

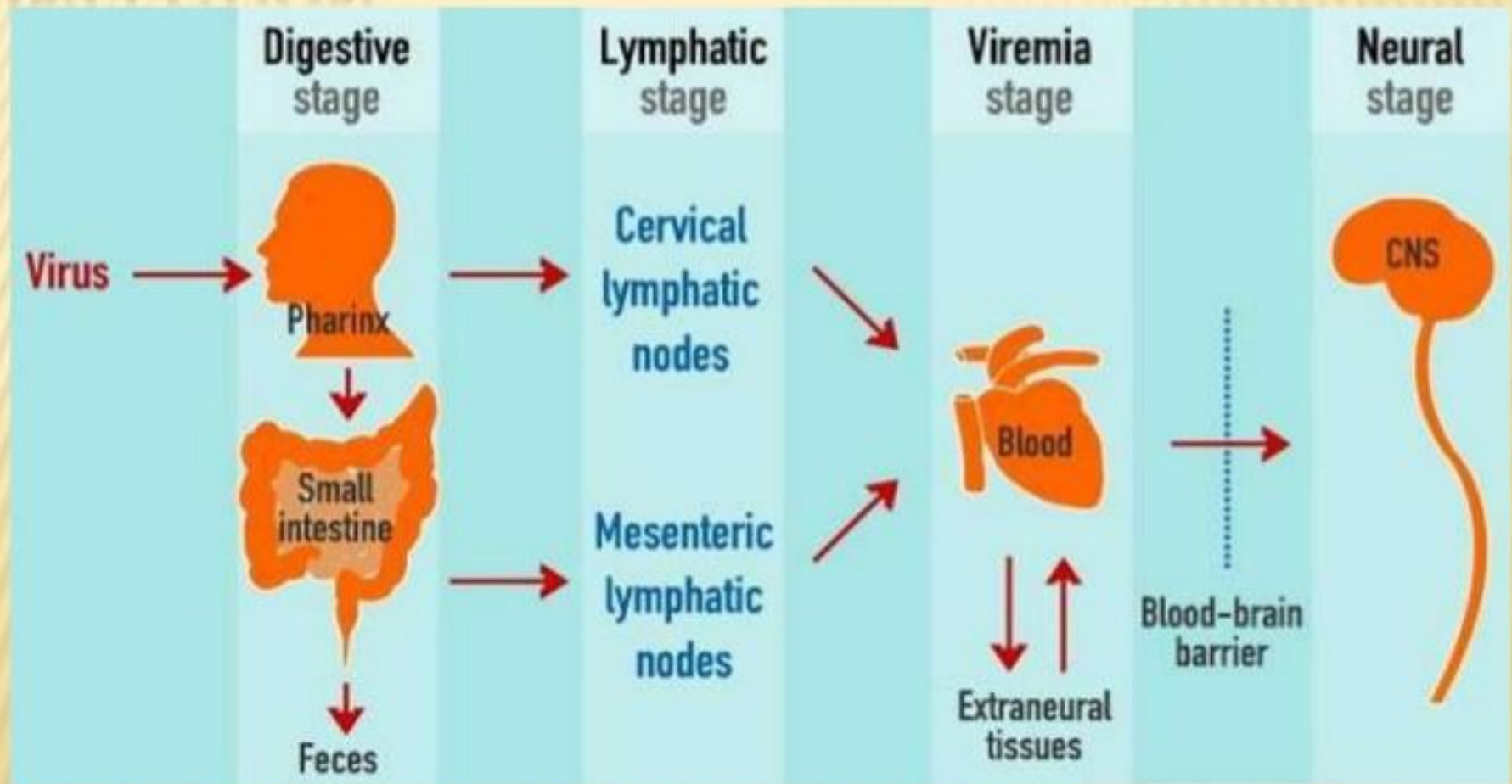
-  **23 типа вируса Коксаки А,**
-  **6 типов вируса Коксаки В,**
-  **32 типа вирусов ЕСНО**
-  **4 энтеровируса человека**
(энтеровирусы 68-71).

Вирус полиомиелита

Полиомиелит (polios — серый, myelos — спинной мозг) — это острое вирусное заболевание, характеризующееся поражением нервной системы (преимущественно серого вещества спинного мозга), а также воспалительными изменениями слизистой оболочки кишечника и носоглотки. Различают три типа вирусов — 1, 2, 3, не вызывающие перекрестного иммунитета.



PATHOGENESIS OF POLIO VIRUS INFECTION



Клинические формы полиомиелита

- Бессимптомная форма – встречается у 90% инфицированных
- Abortивная форма (малая болезнь) протекает по типу ОРВИ или гастроэнтерита
- Менингеальная форма (непаралитический полиомиелит)
- Паралитическая форма (большая болезнь)
- Прогрессирующая постполиомиелитная миопатия

Полиомиелит

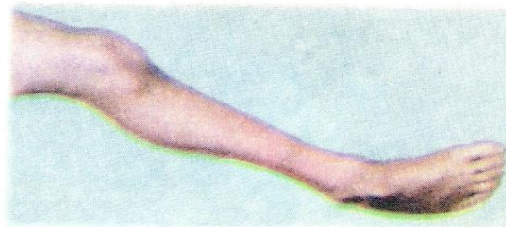
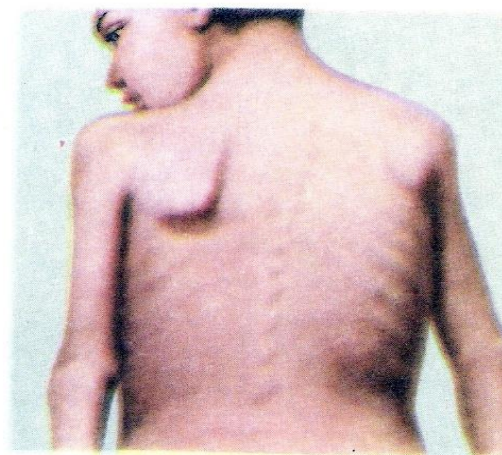
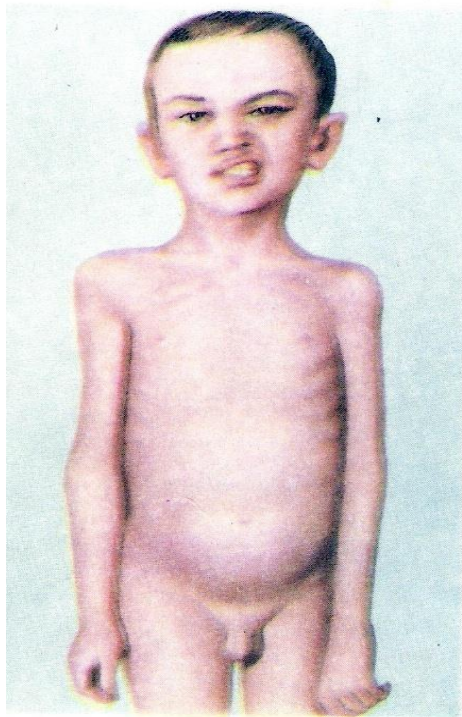
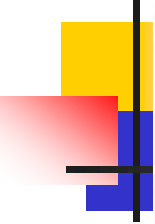




Рис. 1. Барельеф, изображающий поражение ноги после перенесенного полиомиелита



Микробиологическая диагностика. Исследуют кал, отделяемое носоглотки, цереброспинальную жидкость, сыворотку крови. *Вирусологический метод.* Вирусы полиомиелита выделяют путем заражения первичных и перевиваемых культур клеток почек зеленых мартышек. Типовая идентификация вирусов с помощью специфических диагностических сывороток в реакциях нейтрализации, иммунофлюоресценции, ИФА. Важна дифференциация патогенных штаммов от вакцинных штаммов, выделяющихся от людей, иммунизированных живой вакциной. *Серологический метод* основан на выявлении с помощью РН, РСК специфических IgM или 4 кратного нарастания титра антител в парных сыворотках (в остром периоде и периоде реконвалесценции).

Специфическая профилактика: 1) живая пероральная вакцина А. Сзбина, М. П. Чунакова и А. А. Смородинцева, из штаммов 3 типов вируса, полученных А. Сзбином путем селекции мелкобляшечных вирусов; 2) инактивированная формалином вакцина Дж. Солка.

N Вирусологическая диагностика полиомиелита

носоглоточный смыв, кровь,
фекалии, мозговая ткань,
nodulus



культура клеток



ЦПД



РСК – полиовирус

РН – тип



ИФА, РПГ, ПЦР



дифференциация с вакцинным
штаммом

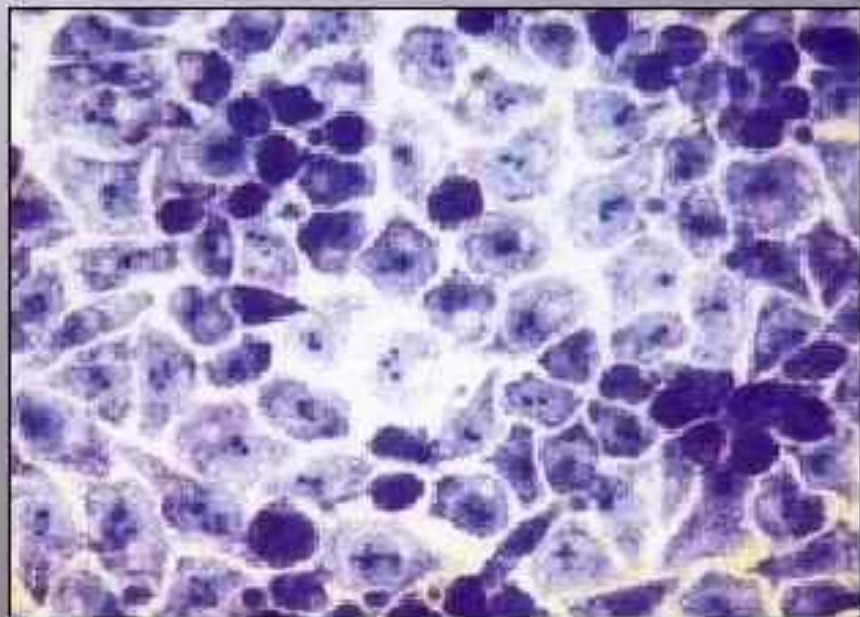
serum, liquor



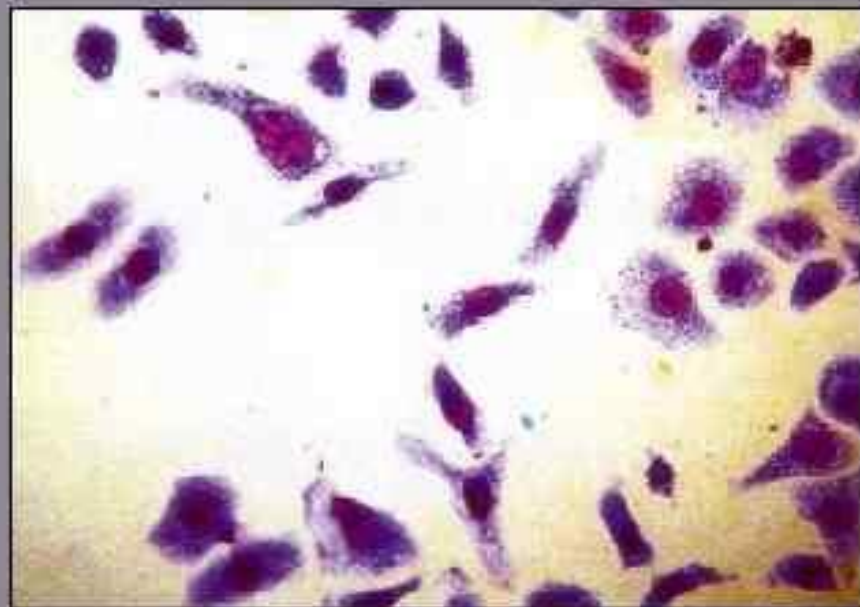
4-кратное нарастание (на 2-3
неделе) титра Ig (РН, РСК)

ЦПД в культуре клеток Нер-2

**ДО ЗАРАЖЕНИЯ
ВИРУСОМ**

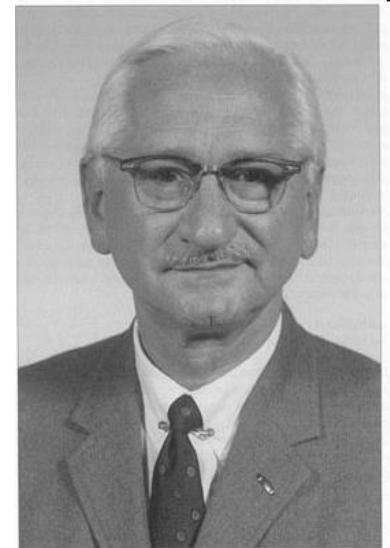
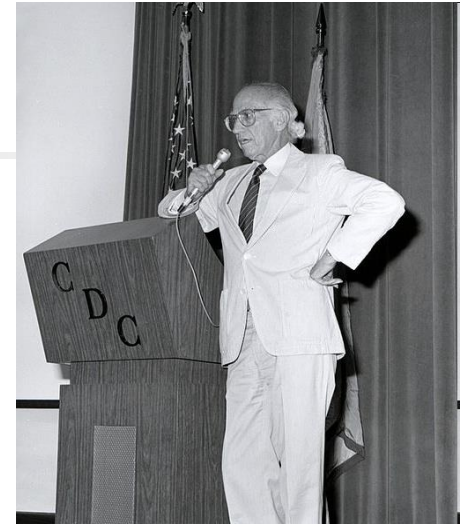


**НА 3-И СУТКИ ПОСЛЕ
ЗАРАЖЕНИЯ**



Специфическая профилактика полиомиелита

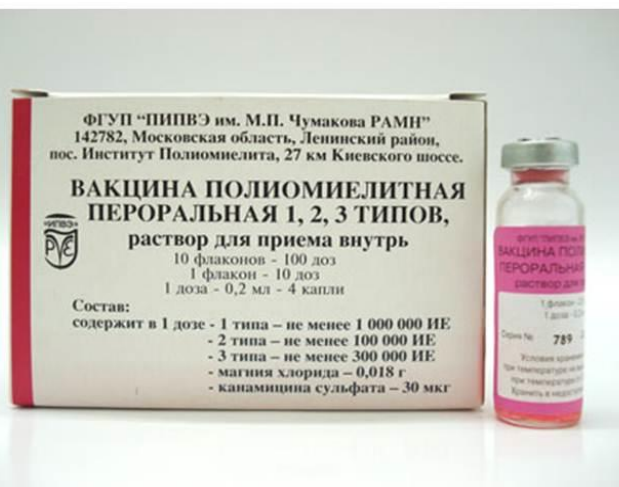
- В 1953г. – разработана и внедрена **инактивированная** вакцина (Д.Солк, США).
- В 1956г. – разработана **живая вакцина** из аттенуированных штаммов трех типов вируса полиомиелита (А.Сэбин, США).
- В 1958г. – М.П.Чумаков и А.А.Смородинцев разработали первую живую пероральную вакцину из трех штаммов Сэбина



ALBERT SABIN, M.D.

Характеристика вакцин для профилактики полиомиелита

- «Полиомиелитная пероральная живая вакцина Сэбина 1,2,3»
- Инактивированная вакцина из вирусов полиомиелита 1,2 и 3 типов «Имовакс», «Тетракок» и др. вводится п/к или в/м



Календарь прививок

Вакцинация 3-4,5-6 месяцев

1-ая ревакцинация - 18 месяцев

2-ая ревакцинация – 20 месяцев

3-ая ревакцинация – 14 лет

Энтеровирусная инфекция

Распространена повсеместно

Вызывается вирусами

Существует более 60 разновидностей



- Основными возбудителями ЭВИ являются вирусы Коксаки А (24 серотипа), Коксаки В (6 серотипов), ЕСНО (34 серотипа) и неклассифицированные энтеровирусы человека 68 - 71 типов.

Вирусы поражают многие ткани и органы человека:

- дыхательная система
- Желудочно-кишечный тракт
- Центральная нервная система
- Др.

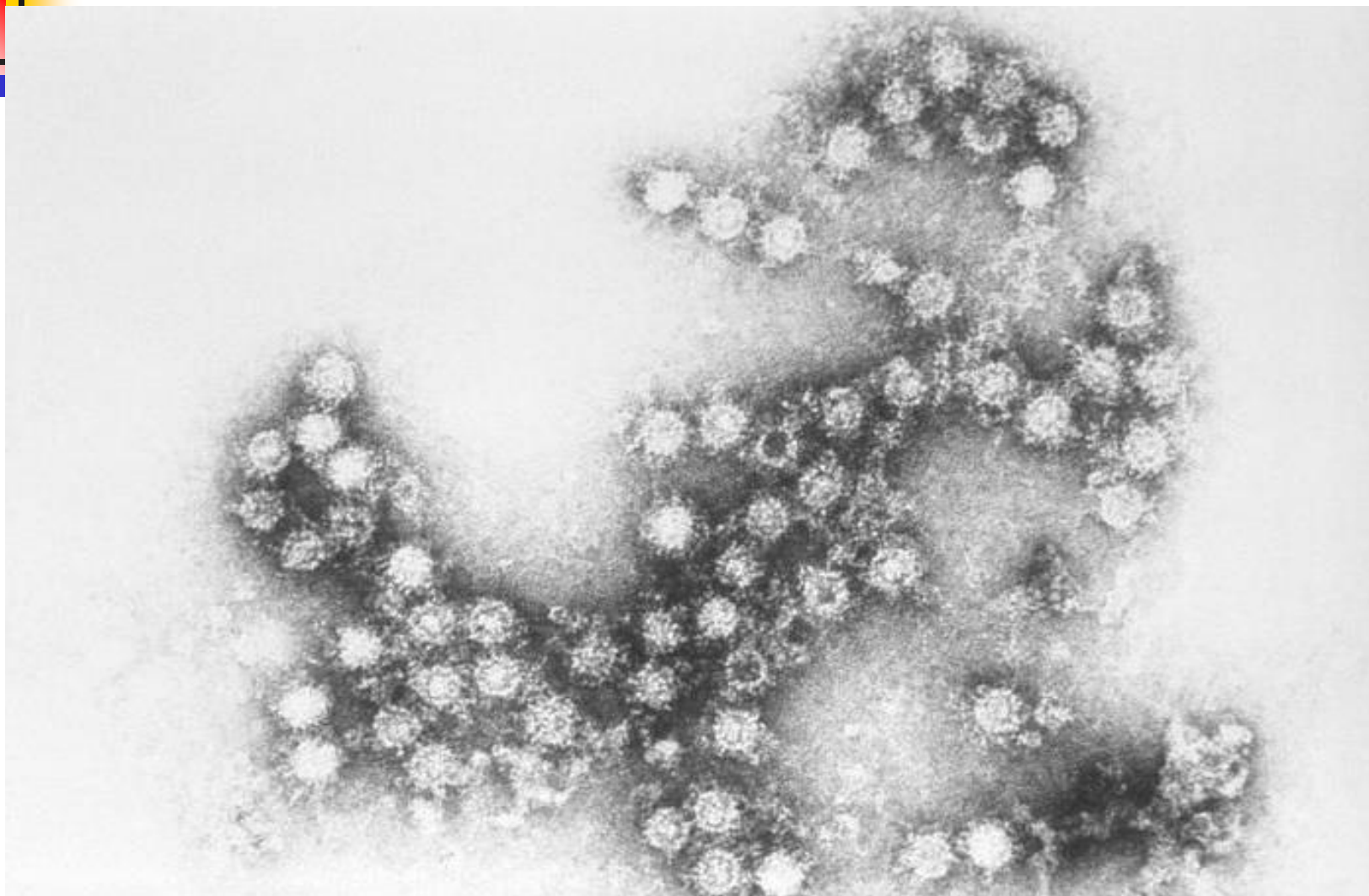
что определяет
значительное
клиническое
многообразие
вызываемых ими
заболеваний



Вирусы Коксаки А и В

- Вирусы Коксаки — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*. Вирусы названы по населенному пункту в США, где они были впервые выделены. По патогенности для новорожденных мышей вирусы разделены на группы А и В (более 30 серотипов):
- Вирусы Коксаки А вызывают диффузный миозит и очаговый некроз поперечно-полосатых мышц;
- Вирусы Коксаки В — поражение ЦНС, развитие параличей, некроз скелетной мускулатуры и иногда миокарда и др.

Вирусы Коксаки



Вирусы Коксаки А

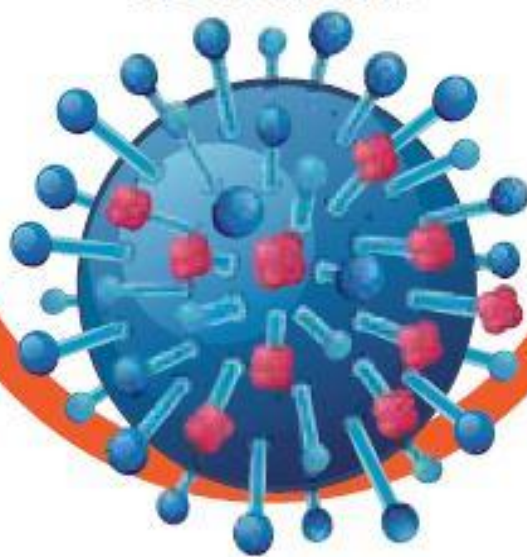
- 
- Вирусы Коксаки А вызывают у человека ангину, пузырчатку в полости рта и конечностей, полиомиелитоподобные заболевания, диарею у детей; возможна сыпь.
 - Вирусы Коксаки типа А обычно инфицируют кожу и слизистые оболочки, вызывают острый геморрагический конъюнктивит (А24), энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, заболевания верхних дыхательных путей и асептический менингит, а также заболевания горла (герпангина).



Вирусы Коксаки В

Вызывают у человека полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, миокардит, плевродинию (эпидемическая миалгия или болезнь Борнхольма) начинается внезапно с сильнейшей приступообразной боли в мышцах живота или нижних отделах грудной клетки. Сопровождается ознобом, повышением температуры до 39-40°C.

ВИРУС КОКСАКИ



Вирусы Коксаки были обнаружены в 1948 году Гилбертом Даллдорфом, который лечил детей, страдающих полиомиелитом, в американском городке Коксаки, что и дало название новой инфекции.

Известно о 29 серотипах вируса, которые делятся на группы А и В.

В группе риска преимущественно дети 3 – 10 лет.

Признаки инфекции — это появление на руках, ногах и слизистых во рту небольших язвочек. Отсюда второе название болезни: «руки-ноги-рот». Повышение температуры до 39 градусов и выше, боль в горле, проблемы со стулом.

Болезнь без осложнений проходит за пять дней.

Полное излечение занимает около двух недель.

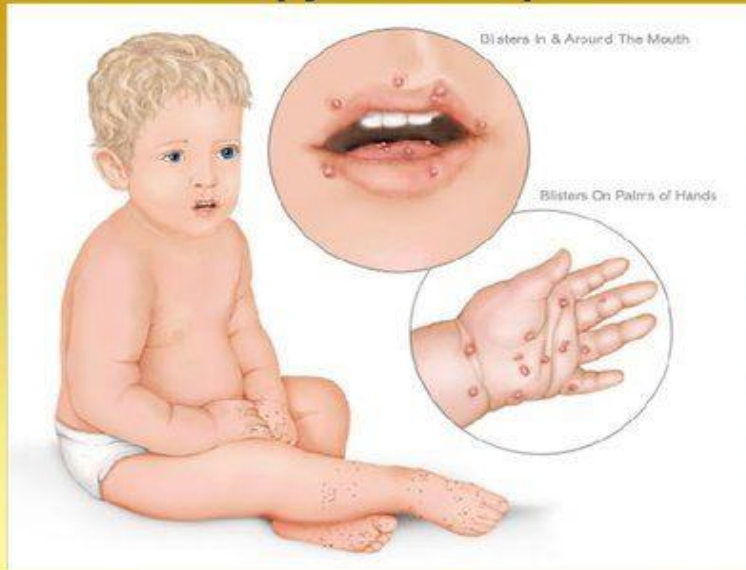


Пятнисто-папулезная сыпь на лице (вирус Коксаки).

При инфекциях, вызванных вирусами Коксаки, главным образом А-9. А-16. А-10, А-5. В-3 и В-5. встречается пятнисто-папулезная, петехиальная и везикулярная сыпь. Другие серотипы вызывают сыпь в единичных случаях.

У девочки на фото на фоне лихорадочного состояния, вызванного вирусом Коксаки, на лице появилась пятнисто-папулезная сыпь

Коксаки «рука-нога-рот»



Вирусы Коксаки во внешнюю среду выделяются с содержимым кишечника. Часто обнаруживаются в сточных водах. В связи с этим возникают вспышки эпидемии в летне-осенний период.

Диагностика Коксаки- вирусных инфекций

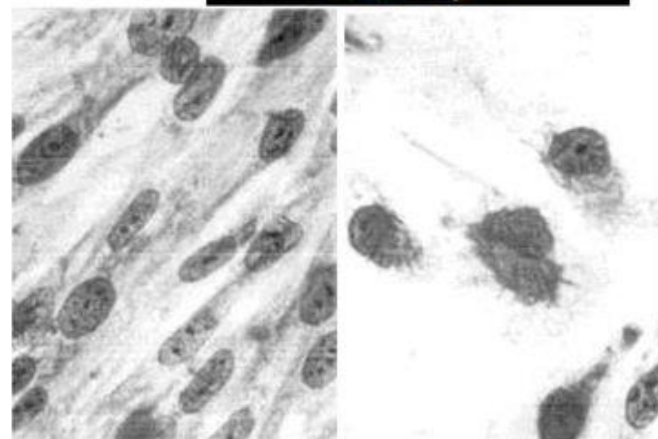
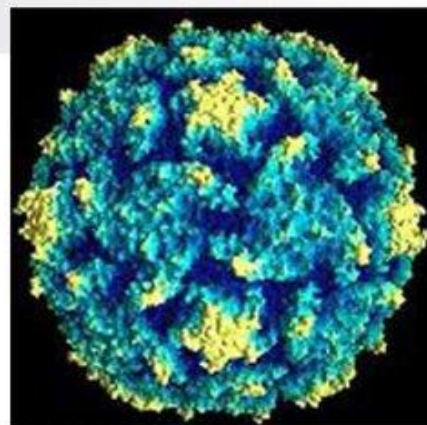
Вирусологический метод: вирус выделяют из фекалий, отделяемого носоглотки, заражают культуры клеток *HeLa*, почек обезьян (Коксаки В, отдельные серотипы Коксаки А) или мышей-сосунков. Учитывают характер патологических изменений у зараженных мышей.

Вирусы идентифицируют с помощью РТГА, РСК, РН, ИФА

Серологическим методом определяют нарастание титра антител в РТГА, РСК, РН, ИФА.

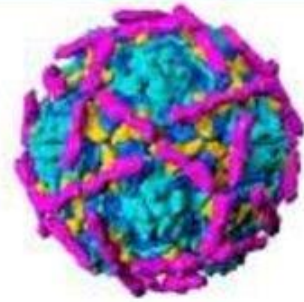
ВИРУСЫ ЕСНО

- Enteric - энтеропатогенные
- Cytopathogenic - цитопатогенные
- Human - человеческие
- Orphan - вирусы-сироты.



Выделены в особую группу кишечных вирусов вследствие полного отсутствия патогенного действия на лабораторных ЖИВОТНЫХ.

Вирусы ЕСНО



- В 1951 г. были обнаружены другие вирусы, сходные с полиовирусами и вирусами Коксаки, но отличающиеся отсутствием патогенности для обезьян и новорожденных мышей. В связи с тем что впервые обнаруженные вирусы этой группы были выделены из кишечника человека и обладали цитопатическим действием, но не были связаны ни с какими заболеваниями, их назвали вирусами-сиротками или сокращенно вирусами ЕСНО, что означает: Е — enteric; С — cytopathogenik; Н — human; О — orphan — сиротка.



**Пятнисто-
папулезная сыпь
на лице (вирус
ЕСНО-19).**



Сыпь на туловище (вирус ЕСНО-19).

**Высыпания могут быть
пятнисто-папулезными,
везикулярными,
петехиальными или
полиморфными.**

ВИРУСЫ ЕСНО

- Вызывают ОРВИ, асептический менингит, полиомиелитоподобные заболевания; возможна сыпь.

Микробиологическая диагностика

Вирусологический метод

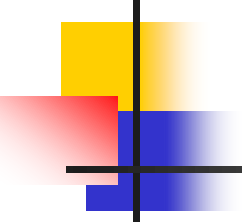
Материал для исследования: СМЖ, испражнения, отделяемое носоглотки

Алгоритм: заражение культуры клеток почек обезьян → наличие ЦПД → идентификация в РН, РТГА, РСК, ИФА

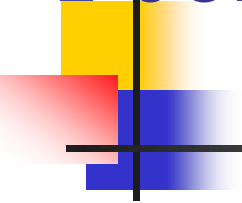
Серологический метод

Материал для исследования: сыворотка крови

Алгоритм: выявление нарастания титра антител в РТГА, РСК, РН, ИФА)

- 
-
- Поскольку иммунитет после перенесенных инфекций типоспецифический, создание вакцин из многих типов вирусов является трудноосуществимой задачей.
 - Основная профилактика — неспецифическая.

Реовирусы (семейство *Reoviridae*)



- семейство безоболочечных вирусов, содержащих двунитевую фрагментированную РНК; включает *респираторные* и *кишечные вирусы*, а также некоторые *арбовирусы*. Название семейства произошло от первых букв английских слов: **r**espiratory, **e**nteric, **o**rphan **v**iruses.

Семейство включает 15 родов, среди которых медицинское значение имеют:

Orthoreovirus, Orbivirus, Rotavirus, Coltivirus и ***Seadornavirus***

Ротавирус

Внешний капсид
белок VP7

Средний капсид
белок VP6

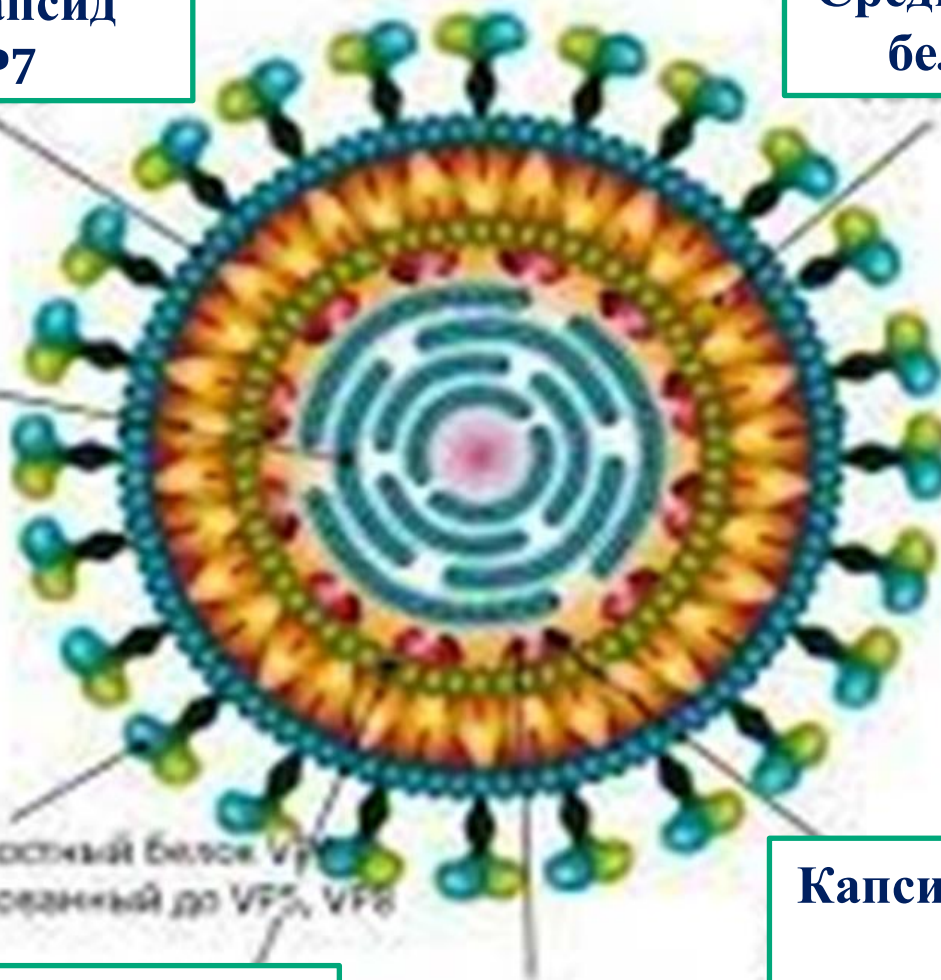
РНК

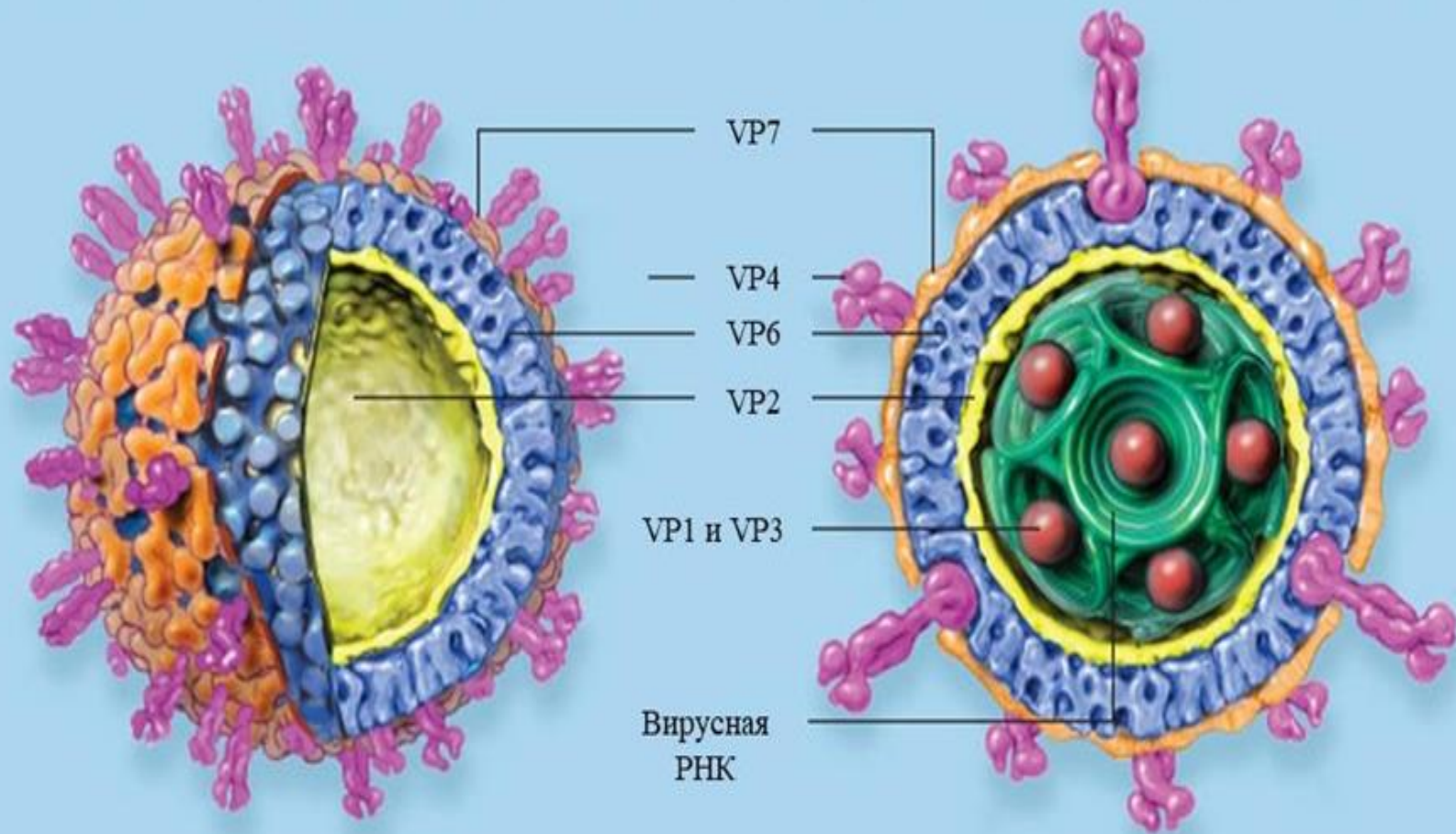
Поверхностный белок VP4
модифицированный до VP5, VP6

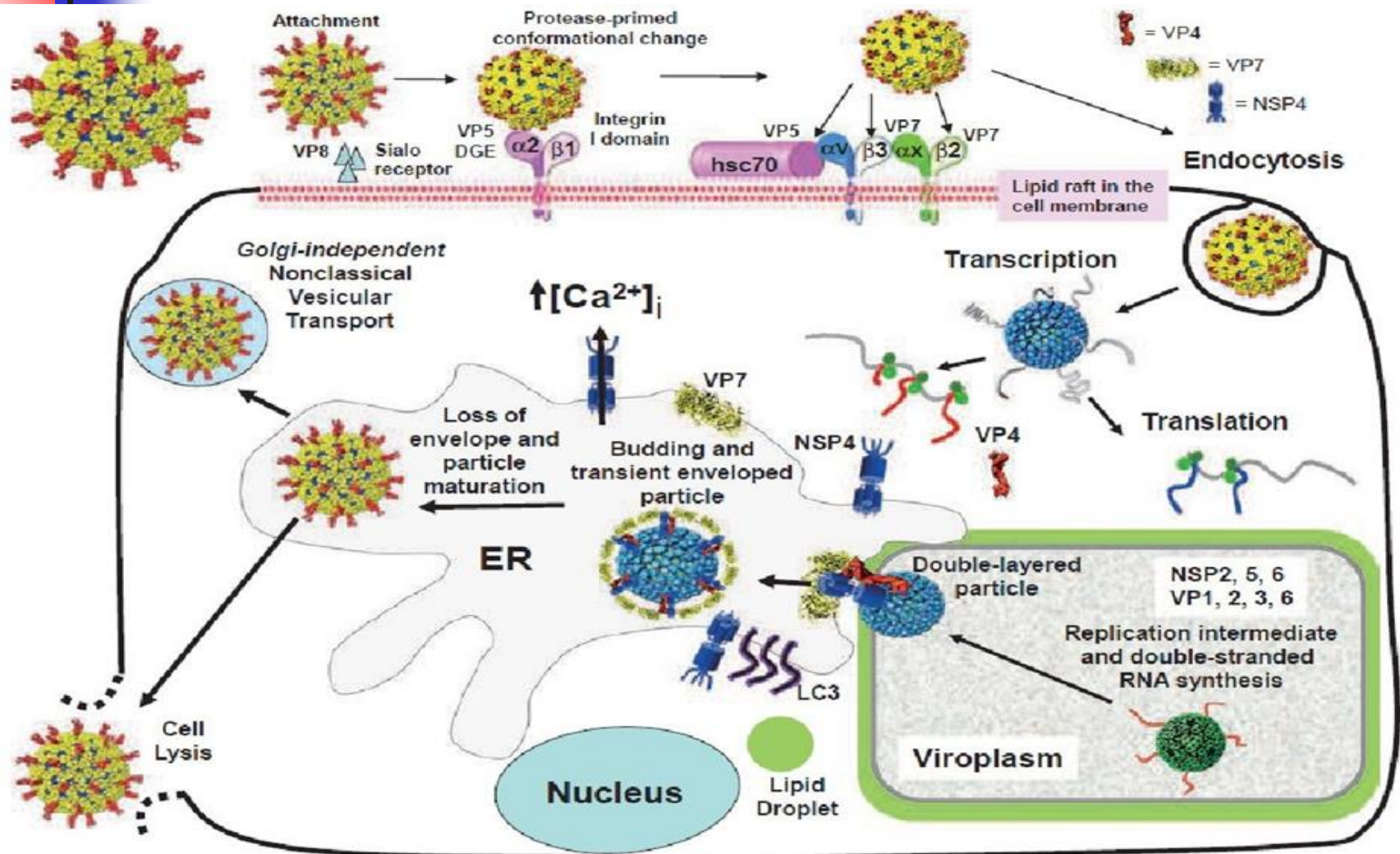
Капсидный белок
VP3

Внутренний капсид
белок VP2

Капсидный белок
VP1







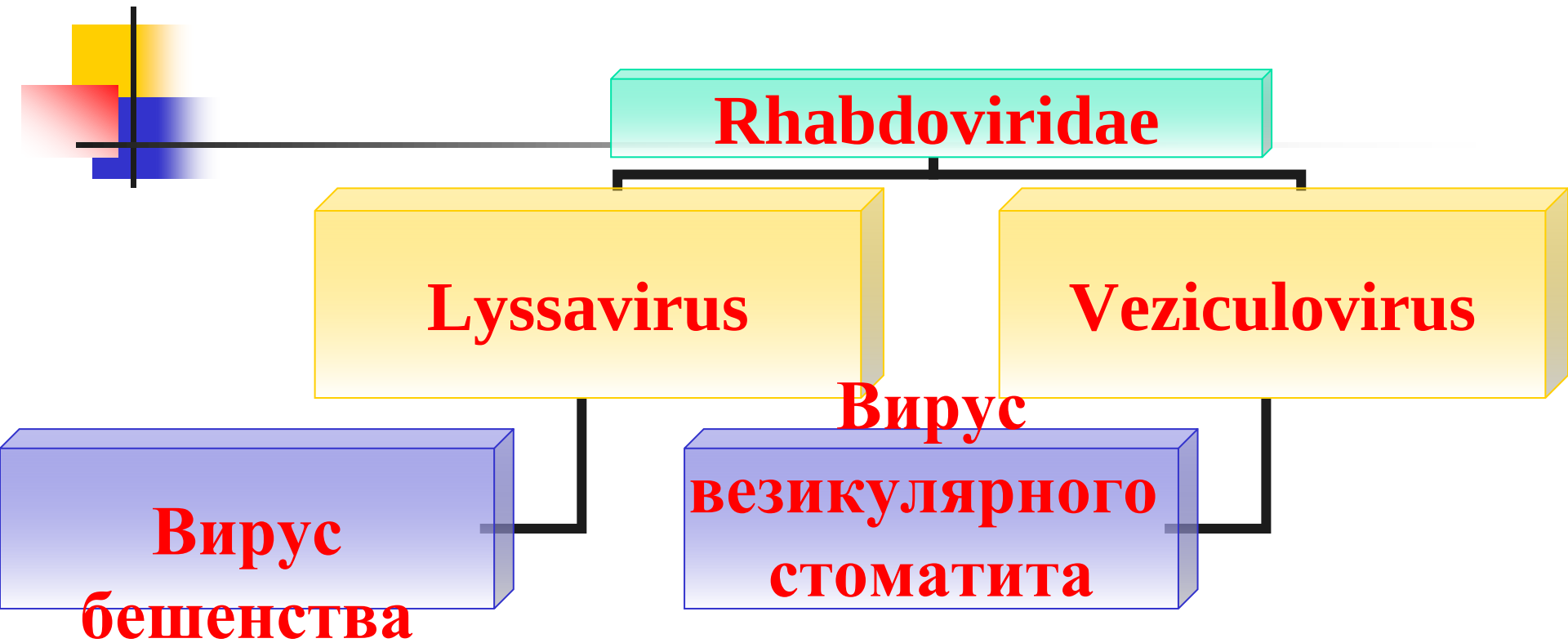
Эпидемиология



- ▶ **Основной источник и резервуар ротавирусной инфекции** - больной человек, выделяющий с фекалиями значительное количество вирусных частиц (в конце инкубационного периода и в первые дни болезни).
- ▶ **Механизм передачи возбудителя** - фекально-оральный.
- ▶ **Пути передачи:**
 - контактно- бытовой (через грязные руки и предметы обихода)
 - водный (при употреблении инфицированной вирусами воды)
 - алиментарный (чаще всего при употреблении молока, молочных продуктов)
- ▶ Ротавирусная инфекция **высококонтагиозна**, о чём свидетельствует быстрое распространение заболевания в окружении больных.
- ▶ После перенесенной инфекции формируется непродолжительный типоспецифический иммунитет.
- ▶ По данным ВОЗ в мире ежегодно умираю от 1 до 3 млн детей.



Патогенные для человека рабдовирусы



Вирусы имеют форму цилиндра с полукруглым и плоским концами, отсюда и их название — *Rhabdoviridae* (греч. *rhabdos* — прут, палка).

Пулевидная форма характерна для вирусов, поражающих позвоночных, а бациллярная, с округленными концами — для вирусов везикулярного стоматита.

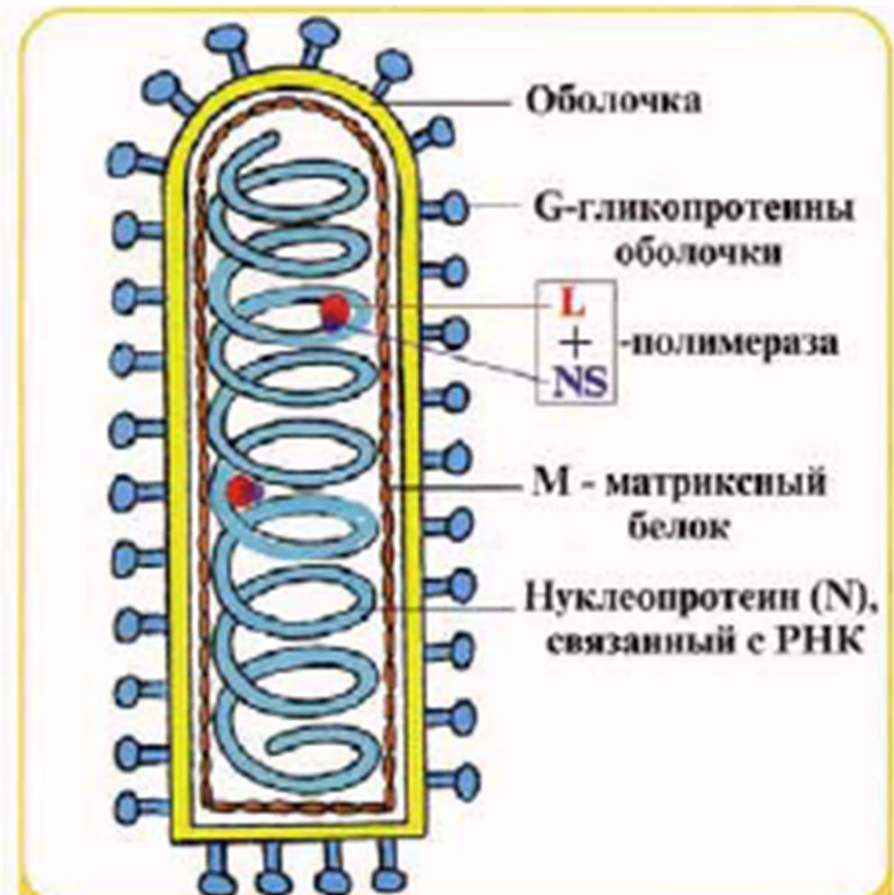
Схема строения вируса бешенства

Вирион рабдовирусов состоит из оболочки и рибонуклеопротеина (нуклеокапсида) спиральной симметрии, окруженной липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами.

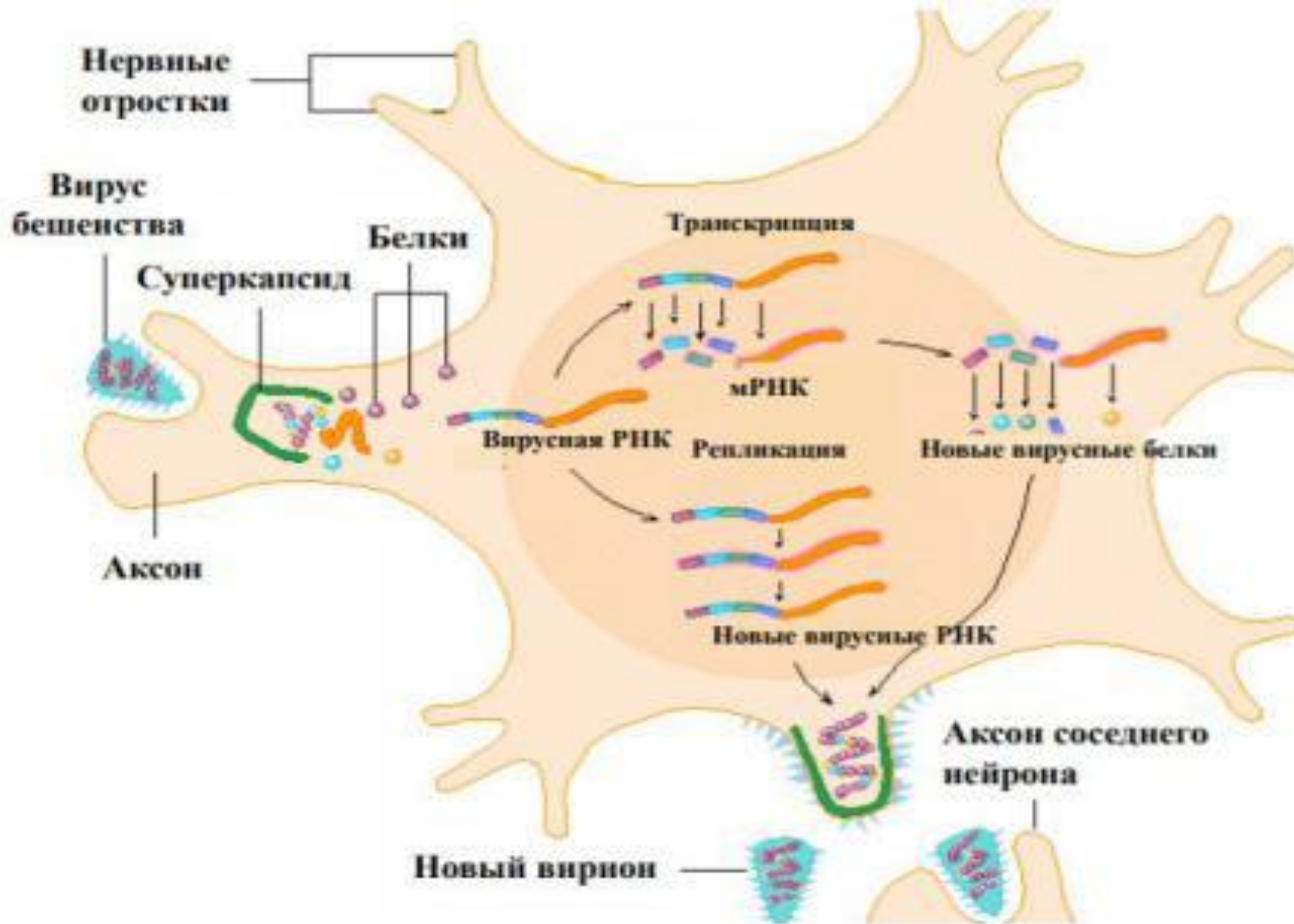
Рибонуклеокапсид состоит из геномной однонитевой линейной **минус-РНК** и белков:

N-белка, укрывающего, как чехол, геномную РНК;

L- и Р-белка, являющихся полимеразой вируса.



Репродукция рабдовирусов



Вирус бешенства

- Вызывает бешенство (rabies, синонимы — водобоязнь, гидрофобия), развивающееся после укуса или ослюнения раны инфицированным животным.
- Поражается ЦНС с развитием симптомов возбуждения, параличом дыхательной и глотательной мускулатуры; заканчивается летально.

Вирус бешенства

- Различают два вируса бешенства:
 - **дикий** (уличный) вирус, циркулирующий среди животных, патогенный для человека;
 - **фиксированный** (virus fixe), полученный Л. Пастером в качестве антирабической вакцины многократным пассированием дикого вируса через мозг кроликов, утративший патогенность для человека, не образующий включений, не выделяющийся со слюной.
- Оба вируса идентичны по антигенам.

Бешенство: патогенез

укус или ослюнение



первичная репликация

- мышечная ткань
- соединительная ткань



миграция по аксонам периферических нервов



базальные ганглии и ЦНС



репликация в сером веществе с дегенеративным поражением нейронов



миграция по центробежным нейронам в различные ткани (в т.ч. слюнные железы)

ПАТОГЕНЕЗ БЕШЕНСТВА

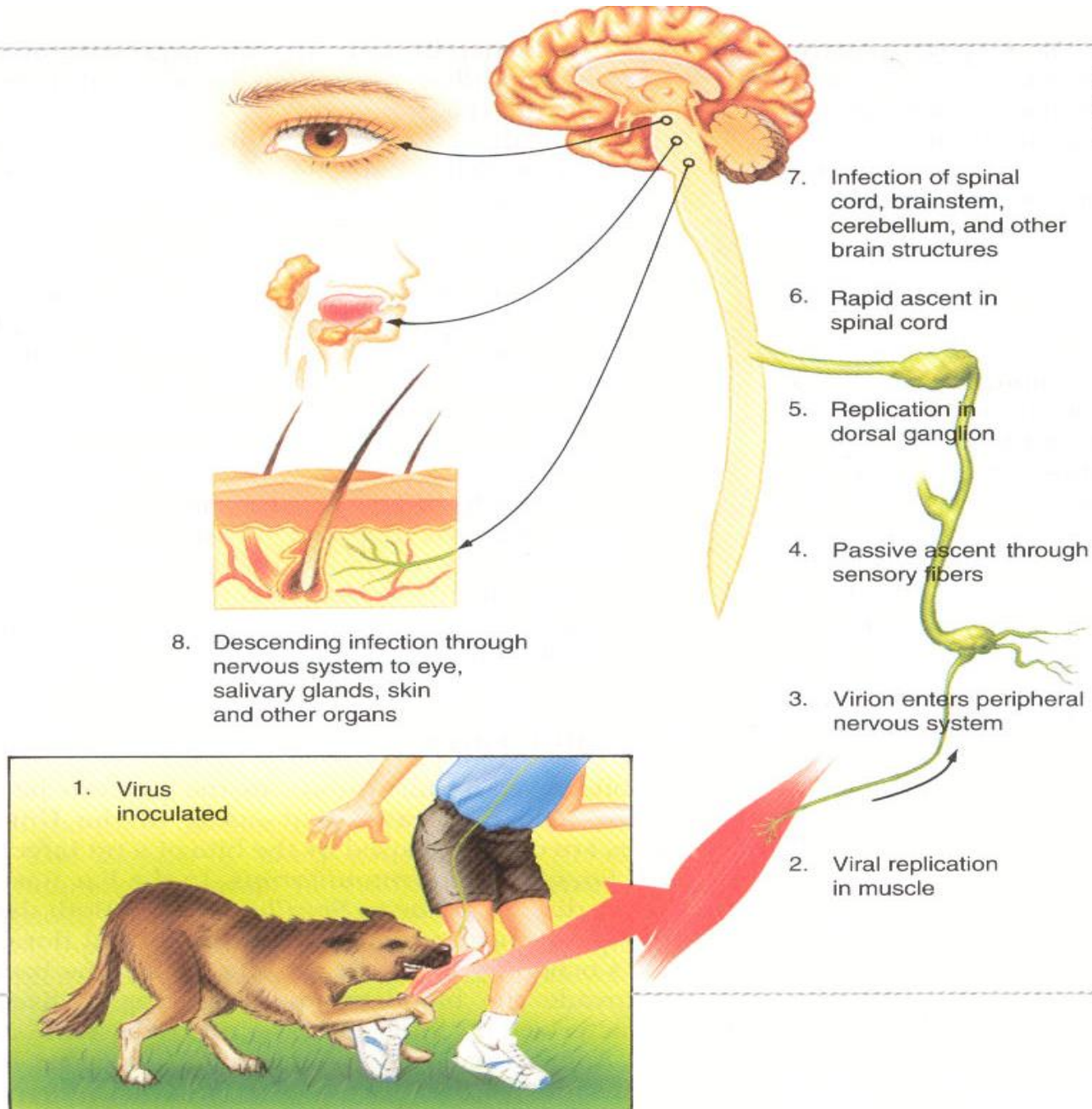


FIGURE 24-10
Pathogenesis of rabies virus infection.

Бешенство: периоды болезни

1. инкубационный (от 7 дней до года)
2. продромальный (1 – 3 дня)
3. период возбуждения (2 – 3 дня, редко – до 6 дней)
4. паралитический период

Общая продолжительность болезни 5 - 14 дней

Животные и люди, пораженные вирусом бешенства



Современные препараты для профилактики бешенства

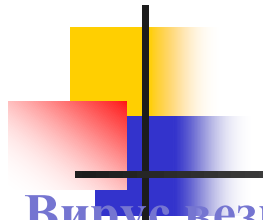
1. Антирабические вакцины

- вирус выращен в мозговой ткани животных
 - аттенуированные
 - Ферми
 - Хемпта
 - инаktivированные
 - Семпла
 - Хемпта-Николича
- вирус выращен на культурах клеток
 - Внуково-32
 - на линии клеток W1-38

2. Антирабический гаммаглобулин

- удлиняет инкубационный период (повышает эффективность вакцинации)
- снижает вероятность развития поствакцинальных осложнений

Вирус везикулярного стоматита



Вирус везикулярного стоматита, относится к семейству *Rhabdoviridae* роду *Vesiculovirus*

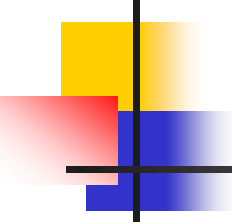
Везикулярный стоматит — вирусная инфекционная болезнь животных (домашний скот и др.), иногда поражающая человека в виде гриппоподобной инфекции. Характеризуется везикулярными высыпаниями на слизистой оболочке рта, гортани, языка, кожи.

Относится к арбовирусам, переносится различными комарами.

Возбудитель выделяют из везикул на культуре клеток и курином эмбрионе. Идентификация вируса везикулярного стоматита проводится с помощью РИФ, РСК, ИФА.

Лечение симптоматическое.

Специфическая профилактика не разработана.



АДЕНОВИРУСЫ

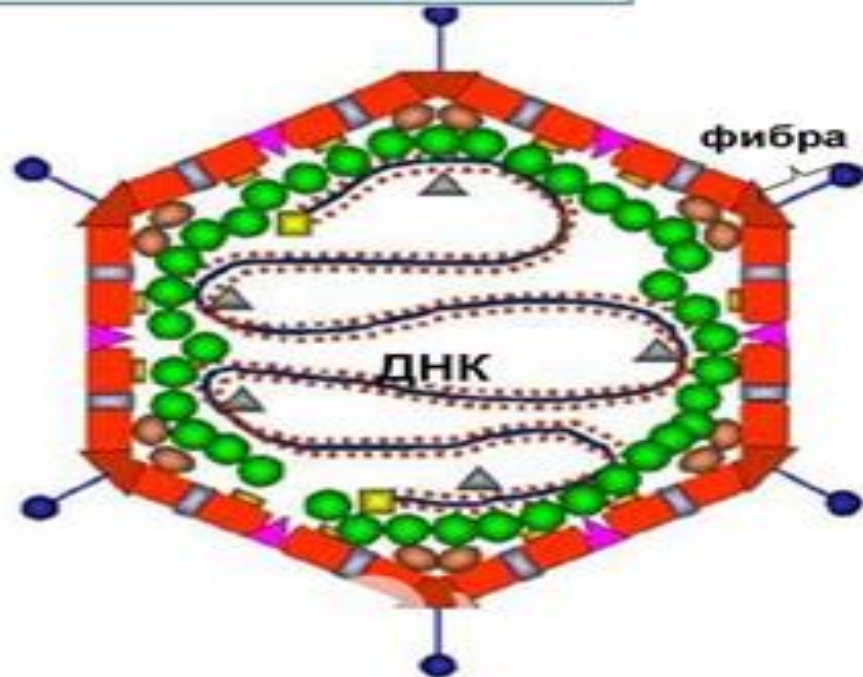
- Семейство включает 4 рода:
- *Mastadenovirus* (вирусы млекопитающих)
- *Aviadenovirus* (вирусы птиц)
- *Atadenovirus* (геном обогащён А-Т парами)
- *Siadenovirus* (содержит ген сиалидазы)
- 49 из 100 серотипов патогенны для человека
- Вызывают поражения респираторной, гастроинтестинальной и зрительной систем

Вирион не имеет липидной оболочки, икосаэдрический капсид состоит из 252 капсомеров. Геном – линейная двунитевая ДНК, которая образует сердцевину вируса. Аденовирусы вызывают латентную или литическую инфекцию

Структура аденовируса

Морфологические признаки:

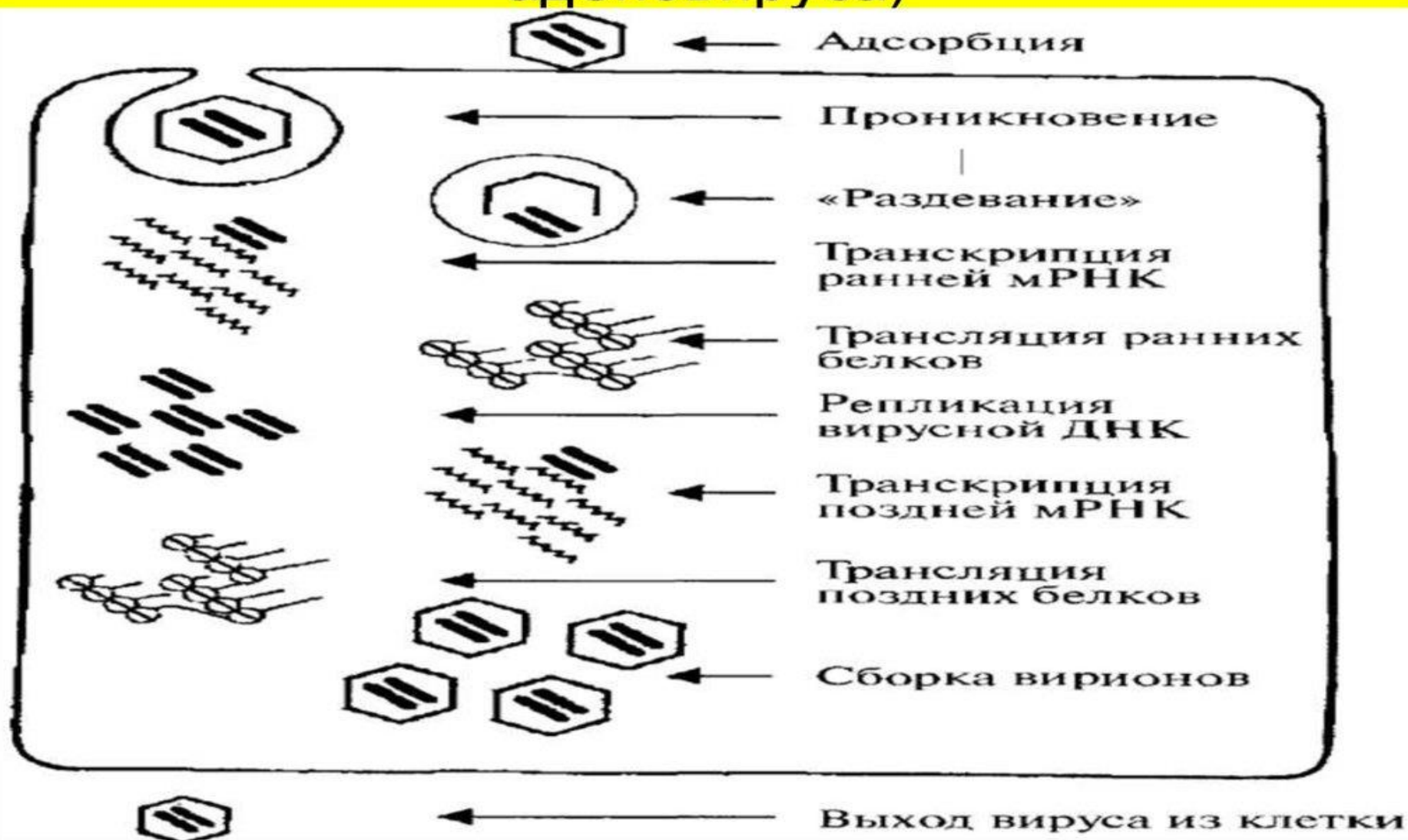
- форма икосаэдра
- тип симметрии – кубический
- содержит ДНК
- вирион состоит из нуклеоида (ДНК+капсомеры)
- нет суперкапсида



Капсид состоит из гексонов и 12-ти пентонов. Пентон состоит из 5 белковых молекул. От каждого пентона отходит гликопротеиновая нить (фибрилла), которая выполняет функцию гемагглютиниона и прикрепительного белка. Вирус проникает в клетку эндоцитозом.



Схема репродукции вируса (на примере аденовируса)



Эпидемиология

Источником заражения является больной человек и/или носитель. После перенесённой болезни человек может выделять вирус до 25 дней. Путь передачи — воздушно-капельный.

Восприимчивость высокая, иммунитет типоспецифический. Заболеваемость может быть и в форме эпидемии, и в виде спорадических случаев. Часто болеют организованные детские коллективы — волнообразно, в течение 10-12 дней. Для всех типов аденовирусов характерно наличие общего комплемент связывающего антигена

Патогенез

- Воротами инфекции являются преимущественно слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже - конъюнктивы. Аденовирусы преимущественно размножаются в слизистой оболочке с характерным постепенным, последовательным вовлечением в патологический процесс нисходящих отделов дыхательного тракта. Репродукция аденовирусов может происходить в ткани кишечника, лимфатических узлах. Размножение вируса в лимфоидной ткани сопровождается множественным увеличением лимфатических узлов, воспалением лимфатических узлов. Помимо местных изменений, аденовирусы оказывают общее токсическое воздействие на организм в виде лихорадки и симптомов общей интоксикации.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Аденовирусные ОРЗ

Аденовирусная пневмония

Фарингоконъюнктивальная лихорадка

Аденовирусные поражения нервной системы

Аденовирусный геморрагический цистит

Эпидемический кератоконъюнктивит

Аденовирусная диарея

Клиническая картина

- **Инкубационный период от 1 дня до 2 недель(чаще 5-7 дней).**
- **Заболевание начинается остро, с подъёма температуры.**
- **Тетрада симптомов: ринит — фарингит — конъюнктивит — лихорадка.**
- **Также отмечаются симптомы общей интоксикации — слабость, вялость, головная боль, отсутствие аппетита, сонливость.**

РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ –
кашель, насморк, температура, боли в
горле, пневмонии (10-20% всех пневмоний)

ГЛАЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ – серотипы 3 и 7-
фарингоконъюнктивальная лихорадка,
эпидемический конъюнктивит, кератит

ГАСТРОЭНТЕРИТЫ - 40 и 41 серотипы

ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ – после
трансплантации могут развиваться
пневмонии, у больных СПИДом
гастроинтестинальные инфекции

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

- Вирусологический метод: отделяемое носоглотки, зева, конъюнктивы, фекалии культивируют на культуре эпителиальных клеток человека (ЦПД, внутриядерные включения - индикация).
- Идентификацию вирусов проводят РИФ, ИФА, РСК, РН
- Серологический метод: определяют нарастание титра АТ в сыворотке крови с помощью РСК, РН, РНГА
- ДНК вируса выявляют с помощью ПЦР

Семейство Herpesviridae

Герпес-вирусы (Herpesviridae от греч. herpes — ползучий) — семейство крупных оболочечных ДНК-содержащих вирусов, вызывающих поражения ЦНС, кожи, слизистых оболочек и внутренних органов

История открытия и изучения:

1911г- Арагао в содержимом пузырьков открыл элементарные тельца varicelle-zoster (тельца Арагао).

1934г – Каудри обнаружил тельца включений вируса простого герпеса в пораженных клетках.

1956г – на культуре фибробластов человека выделен ЦМВ.

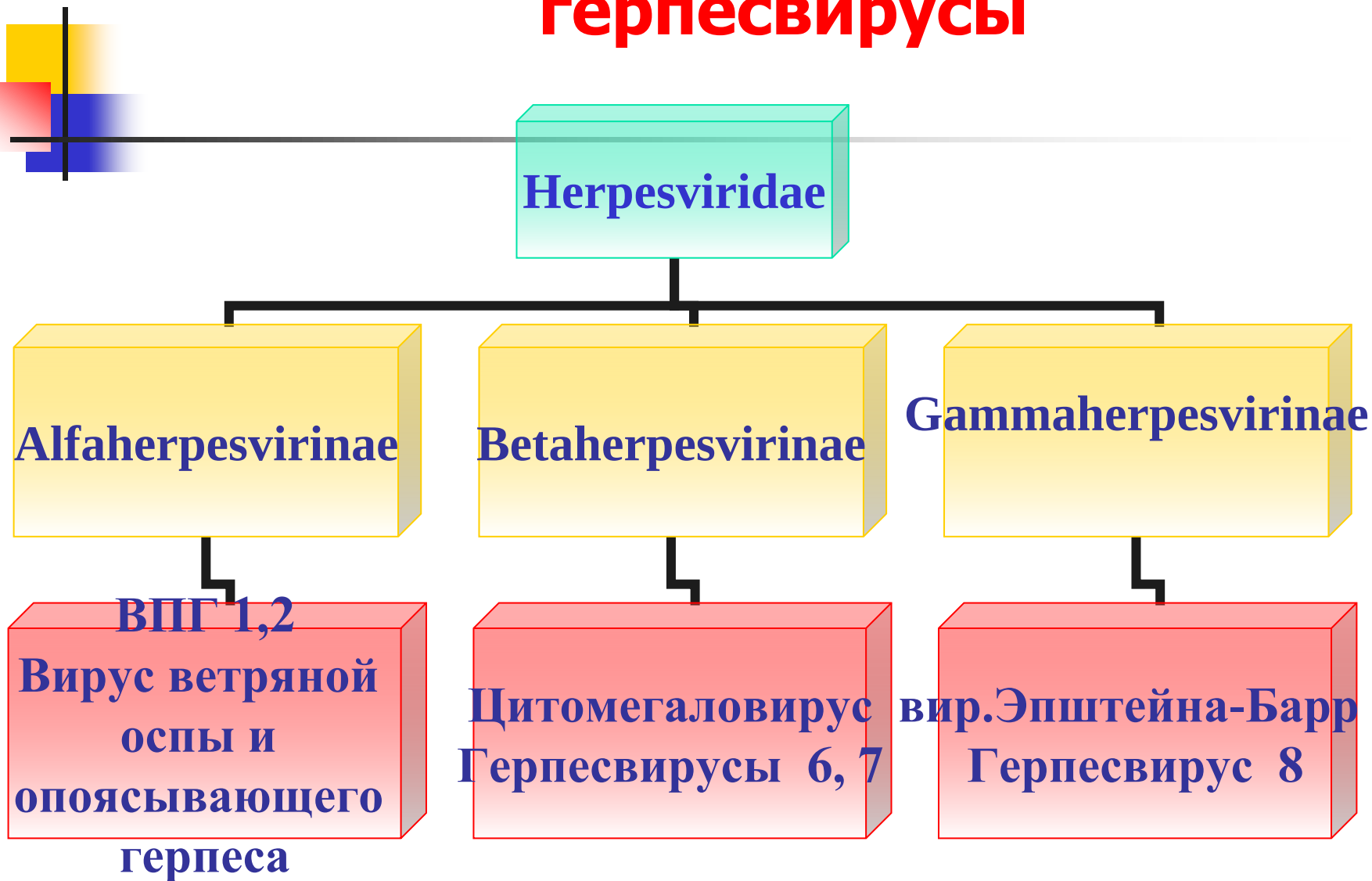
1964г – Эпштейн с соавт. из лимфомы Беркитта выделили вирус.

1986 г – Р.Галло открыл вирус 6 типа.

1990 г - Френкель выделили вирус 7 типа

1994 г - из саркомы Капоши больного СПИДом выделен вирус 8 типа.

Патогенные для человека герпесвирусы



Популяции герпесвирусов

Классификация герпесвирусов и тропизм

Подсемейство	Продолжительность цикла репродукции	Цитопатогенное действие	Преимущественная локализация латентной инфекции
α-герпесвирусы (ВПГ1,2; 3-варицелла зостер)	Короткий	Быстрое	Нервные ганглии
β-герпесвирусы (СМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7)	Длинный	Медленно прогрессирующее	Различные ткани
γ-герпесвирусы (ЭБВ и ВГЧ-8)	Изменчивый	Изменчивое	Лимфоидные ткани

Подсемейство	Общепринятое название	Тип	Локализация	Клиническое проявление
α-герпесвирусы	Вирус простого герпеса 1 типа	ГВЧ-1	Ганглии тройничного нерва	Оральный герпес, офтальмогерпес, энцефалит
	Вирус простого герпеса 2 типа	ГВЧ-2	Ганглии крестцово-подвздошного сочленения	Генитальный герпес, менингоэнцефалит
	Вирус ветряной оспы (опоясывающего герпеса)	ГВЧ-3	Спинно-мозговые корешки	Ветряная оспа (ветрянка), опоясывающий герпес (лишай)
β-герпесвирусы	Цитомегаловирус	ГВЧ-5	Лейкоциты, эпителий, слюнные железы, почечные канальцы	Цитомегалия, поражение ЦНС, ретиниты, пневмонии, гепатиты, генерализованная форма
	Герпесвирус человека 6 типа	ГВЧ-6	В-лимфоциты	Внезапная экзантема у младенцев (до 2х лет), синдром хронической усталости
	Герпесвирус человека 7 типа	ГВЧ-7	Клетки крови, слюны	Внезапная экзантема
γ-герпесвирусы	Вирус Эпштейна-Барр	ГВЧ-4	В-лимфоциты, эпителий носоглотки	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Баркитта, назофарингеальная карцинома, В-клеточная лимфома
	Герпесвирус человека 8 типа	ГВЧ-8	Неизвестна	Саркома Капоши, Болезнь Кастлемана

Структура. Вирион герпесвируса имеет овальную форму диаметром 150–200 нм. В центральной части вириона находится двунитевая линейная ДНК, окруженная икосаэдрическим капсидом, состоящим из 162 капсомеров. Снаружи вирус окружает оболочка с гликопротеиновыми шипами, сформированными из внутреннего слоя ядерной мембраны клетки. Пространство между капсидом и оболочкой называется тегумент (содержит вирусные белки и ферменты, необходимые для инициации репликации). Геном — двунитевая линейная ДНК. Она состоит: у ВПГ и ЦМВ — из двух фрагментов: короткого S и длинного L, каждый из которых у ВПГ заключен между двумя наборами инвертированных повторов, позволяющим геному рекомбинировать с образованием 4 изомеров; у VZV ДНК также состоит из двух фрагментов: короткого S и длинного L, но содержит один набор инвертированных повторов, поэтому формируется две изомерные формы.

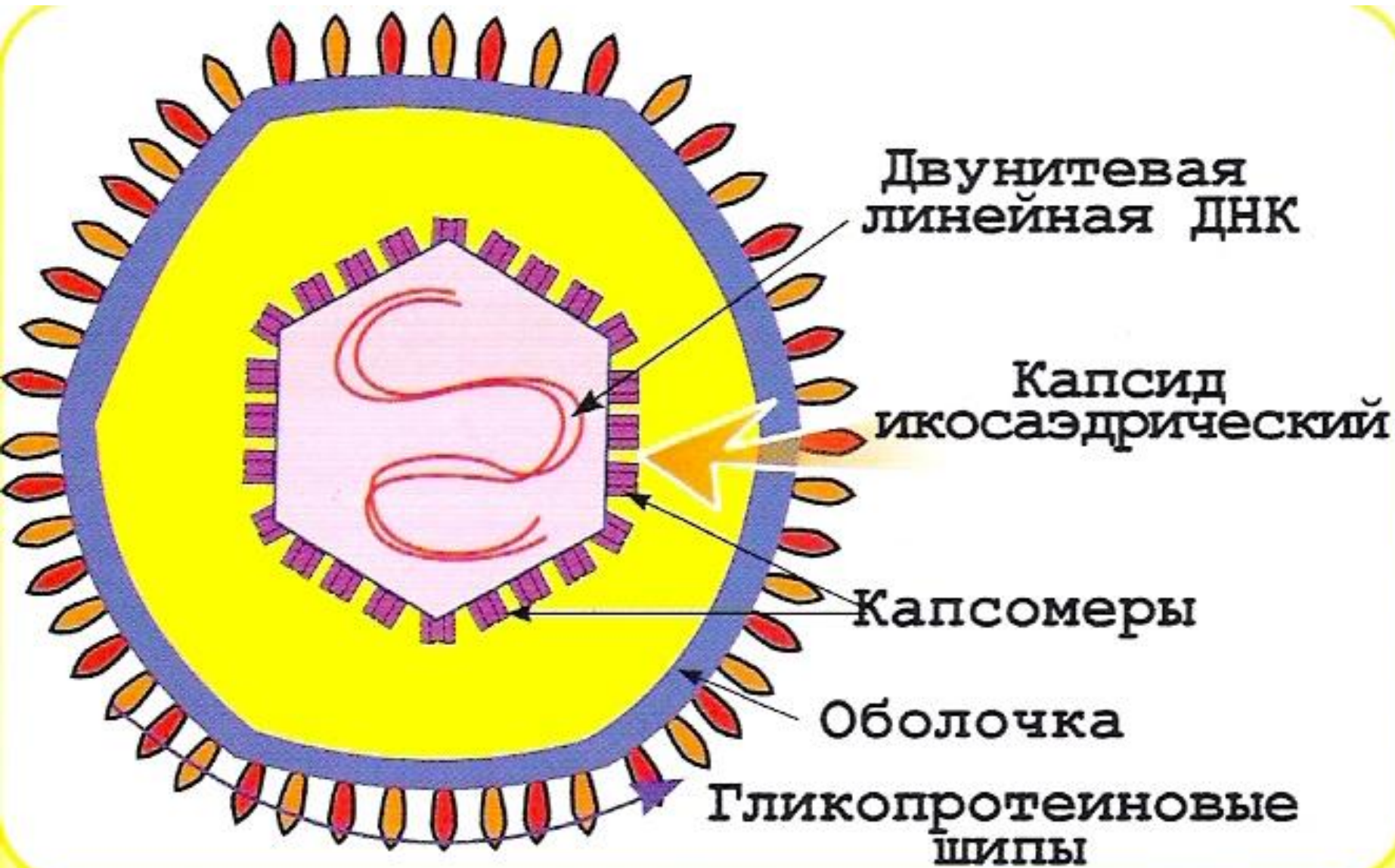
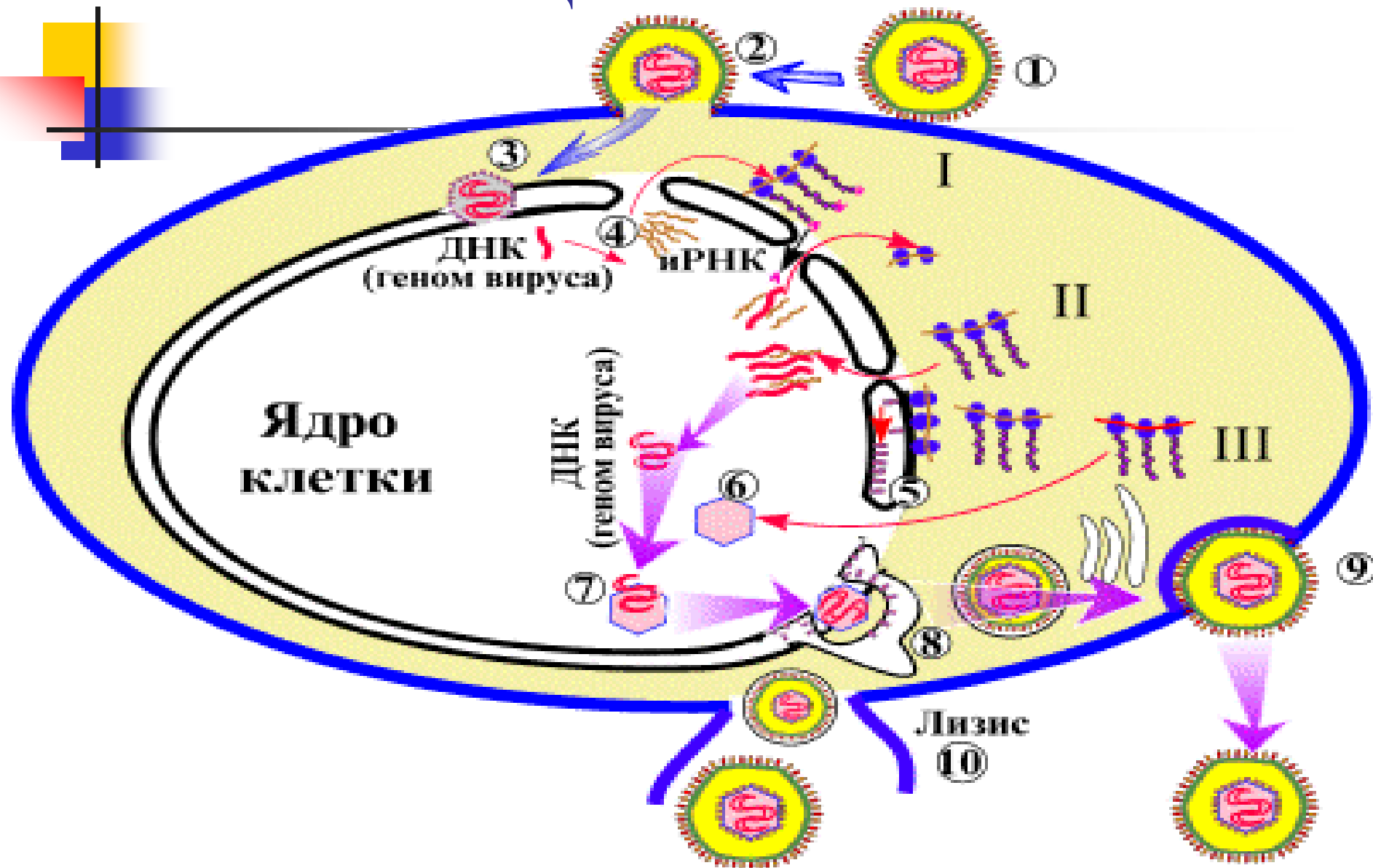


Рис. 4.3. Схема строения вируса герпеса (вирус с двунитевой линейной ДНК)

РЕПЛИКАЦИЯ ГЕРПЕСВИРУСОВ



Особенности репродукции семейства

- "Стадии репродукции вируса герпеса".
- 1 - адсорбция вируса на клетке путем взаимодействия вируса с рецепторами на мембране клетки ;
- 2 - проникновение вируса в клетку;
- 3 - вирус внутри вакуоли клетки;
- 4 - "раздевание" вируса;
- 5 - репликация вирусной нуклеиновой кислоты в ядре клетки;
- 6 - синтез вирусных белков на рибосомах клетки;
- 7 - формирование вируса;
- 8 - выход вируса из клетки путем почкования.

Herpesviruses

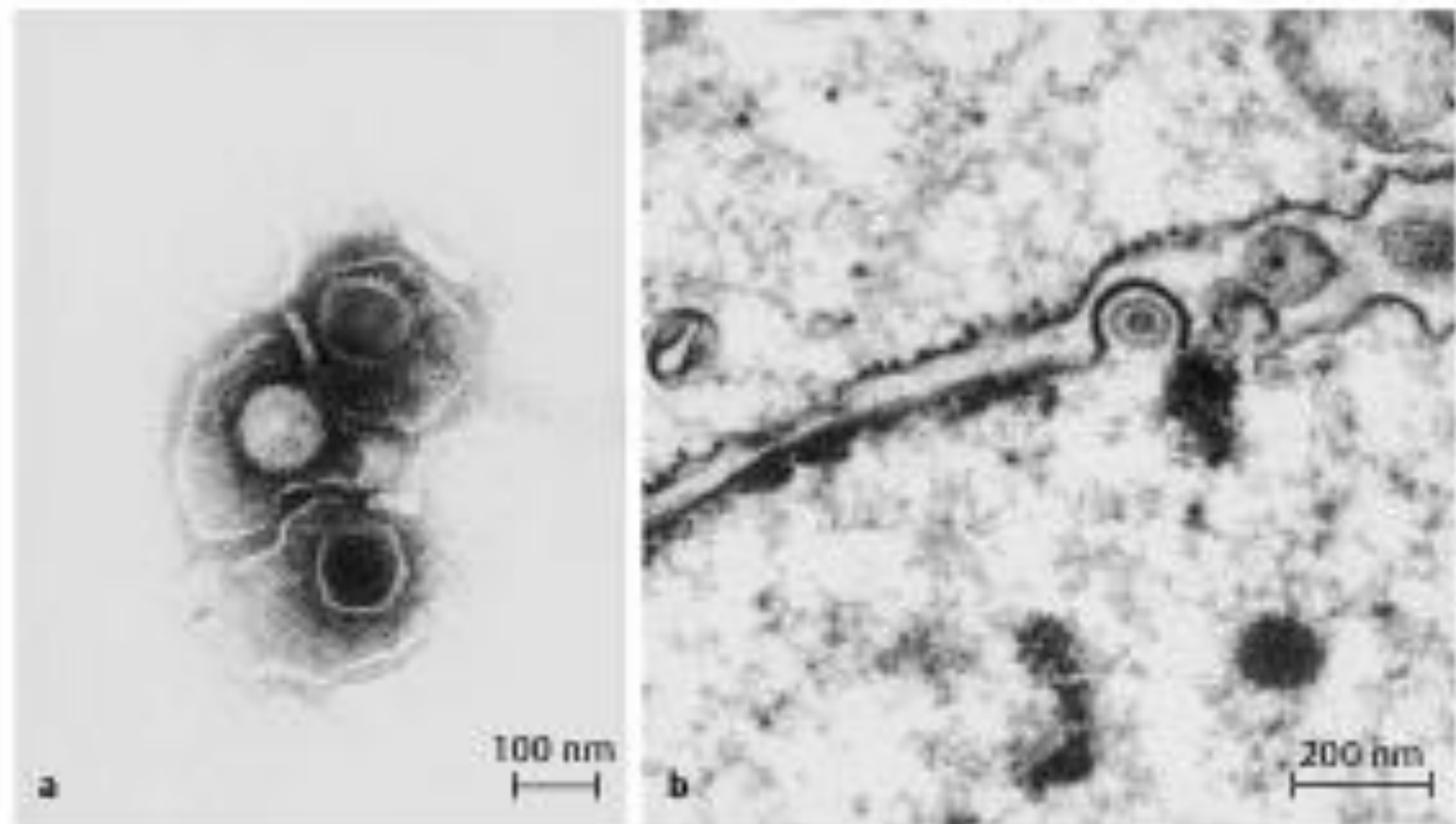
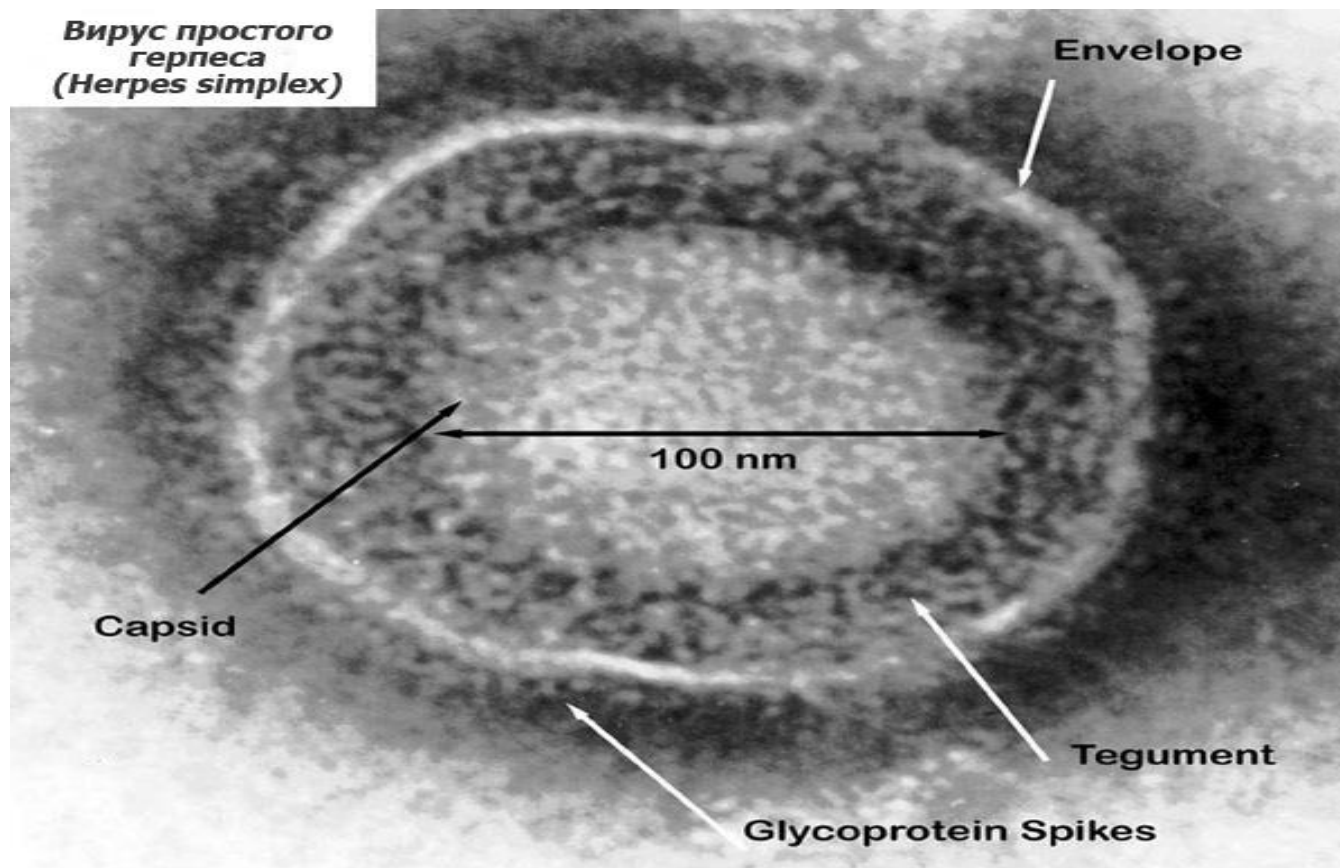


Fig. 8.4 **a** With envelope, **b** in the nucleus of the host cell; envelope formation at the nuclear membrane. The naked virion measures 100 nm and the virus with its envelope up to 200 nm.

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.

Электроннограмма ультратонкого среза ВПГ



ВГЧ-1	Вирус простого герпеса-1 (ВПГ-1)	α (Alpha)	Мукозный эпителий	Оральный герпес , офтальмогерпес, энцефалит
ВГЧ-2	Вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2)	α	Мукозный эпителий	Половой герпес , менингоэнцефалит
ВГЧ-3	Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (ВВО)	α	Мукозный эпителий	Ветряная оспа и опоясывающий герпес (лишай)

	HSV-1	HSV-2
Локализация	Выше талии	Ниже талии
Передача	Респираторной секрецией и слюной	Половой контакт
Латентная инфекция	Тригерминальный ганглий	Люмбальные и сакральные ганглии
Клиника	Гингивостоматит, кератоконъюнк- тивит, энцефалит, пневмония	Половой герпес неонатальный герпес, асептический менингит

- На начальном этапе инфекции вирусы размножаются в клетках кожи или слизистой, мигрируют к нейронам и переходят в латентное состояние в чувствительных клетках ганглиев
- типичные повреждения кожи — везикулы, содержащие серозную жидкость, наполненную вирусными частицами. В основании повреждения обнаруживаются гигантские многоядерные клетки



Герпетические высыпания на губах

Herpes labialis



Fig. 8.5 Following the initial infection, herpes simplex viruses (HSV) persist in the latent state in nerve cells of the CNS. When reactivated, they travel down the axons of these cells to the periphery, where they cause the typical vesicular exanthem.



FIGURE 14-2. Cold sore caused by herpes simplex virus. (Courtesy of Dr. Hermann and the Centers for Disease Control and Prevention [CDC].)

Герпетические поражения глаз и кожи



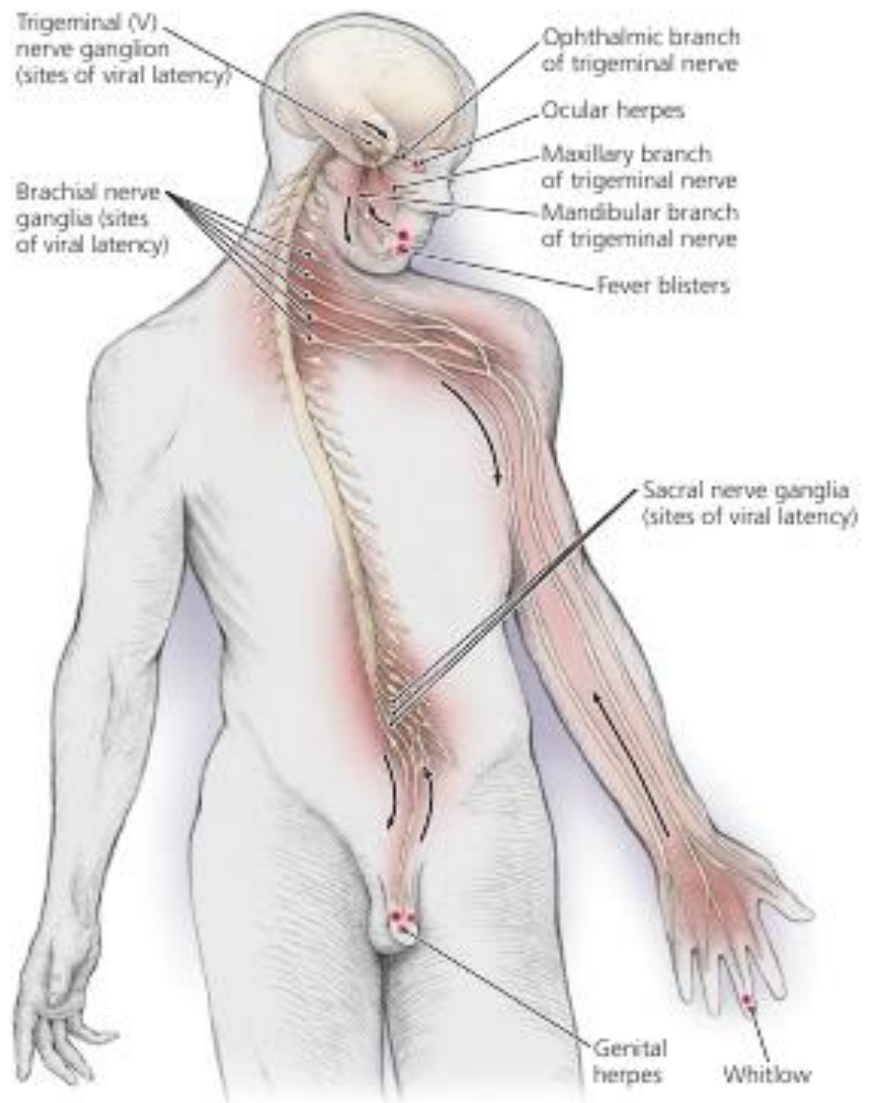
(a)



(b)

▲ **Figure 24.12** Herpes lesions of the eyes and skin. (a) Ophthalmic or ocular herpes results from reactivation of latent viruses in the trigeminal ganglion. (b) A whitlow on a health provider's finger, resulting from the entry of herpesvirus through a break in the skin of the finger. How can health care providers protect themselves from a whitlow?

Органы, поражаемые ВПГ2

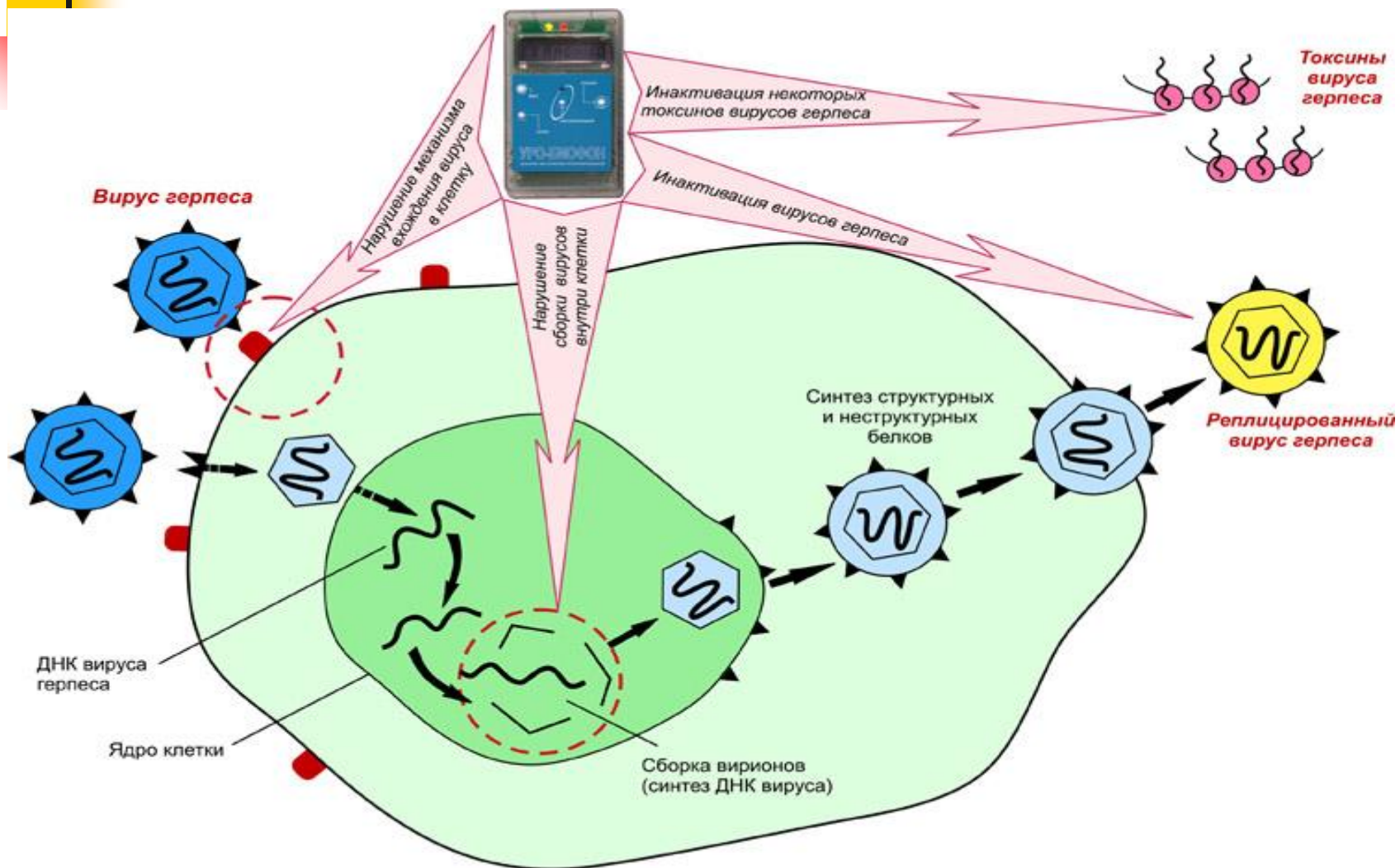


▲ **Figure 24.11 Sites of events in genital herpesvirus infections.** Infections occur when herpesviruses invade the lips, the genitalia, or broken skin. Viruses may remain latent for years in the trigeminal, brachial, or sacral ganglia before traveling down nerve cells to cause recurrent symptoms in the lips, genitalia, fingers, or eyes. *What factors*

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, Нер-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).

Лечение



Как передается простой герпес (герпес губ)

контактным путем
(например, при
поцелуях)



через предметы
обихода

воздушно-капельным
путем

Лечение



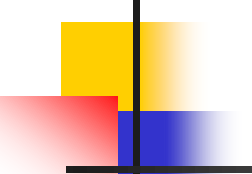
Использование специальных препаратов и мазей, которые избирательно блокируют процесс репликации **вирусной ДНК** и размножение вирусных частиц



Раннее применение противовирусных препаратов позволяет значительно снизить локальное поражение кожи и слизистых оболочек, снижает зуд и раздражение



Позднее применение не оказывает существенного влияния на течение болезни. При частых обострениях данной вирусной инфекции (более 6 вспышек за год) назначают супрессивную терапию с использованием препаратов системного действия



Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

■ Вирус получил название *Varicella-zoster virus* (VZV), или вирус герпеса человека типа 3, относится к семейству *Herpesviridae* роду *Varicellovirus*

Вирус вызывает две болезни (ветряную оспу и опоясывающий лишай).

Ветряная оспа (*varicella*) встречается главным образом у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде везикул с прозрачным содержимым.

Опоясывающий герпес (*herpes zoster*), или опоясывающий лишай, — эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу.

Болезнь проявляется в виде везикулезной сыпи по ходу нервов

Ветряная оспа



Ветрянка
(ветряная оспа)



Острое вирусное заболевание с воздушно-капельным путём передачи. Обычно характеризуется лихорадочным состоянием, папуловезикулезной сыпью с доброкачественным течением. Вирус является причиной двух клинически несходных заболеваний: ветряной оспы, возникающей преимущественно в детском возрасте, и опоясывающего герпеса. Иммунитет при ветряной оспе обуславливает невосприимчивость к новому заражению и не обеспечивает удаление вируса из организма. Вирус пожизненно пребывает в спинальных ганглиях, ядрах черепно-мозговых нервов, которые связаны с зонами кожи, наиболее пораженных при первичной инфекции. Повторная активация вируса происходит в условиях ослабленного иммунитета в виде опоясывающего герпеса.

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



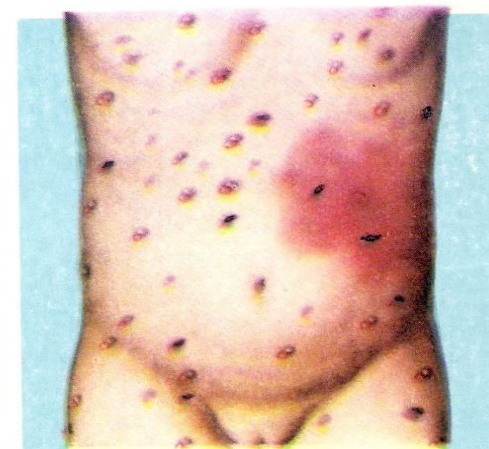
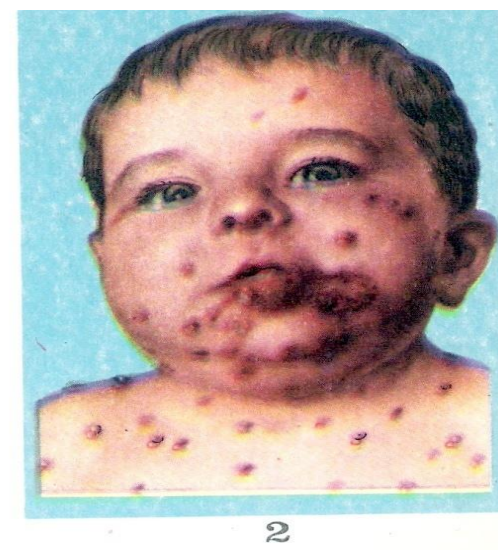
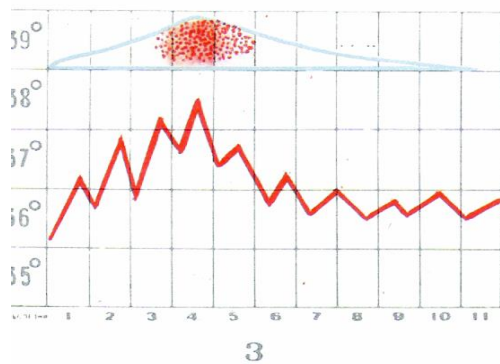
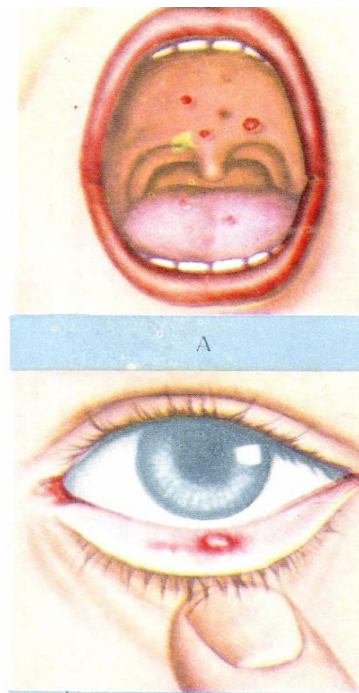
передача вируса

трансплацентарно
(в первый триместр беременности)

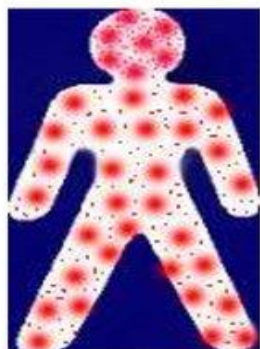


патология плода

Клинические проявления ветряной оспы



Реактивация вируса варицелла-зостер



Ветряная оспа (первичное проявления ВВЗ)
ВВЗ проникает в спинной ганглий и переходит в латентное состояние



Провоцирующие факторы

Латентный период.
Может длиться всю жизнь



При реактивации вирус мигрирует по сенсорным нервам, вызывая Herpes zoster на одной стороне тела

Опоясывающий герпес

Herpes zoster



Fig. 8.6 The varicella zoster viruses (VZV) persist in the latent state in spinal ganglia cells. When reactivated, they cause dermal efflorescences in the corresponding dermatome.

Внутриутробная ветряная оспа

1. Инфицирование в ранние сроки беременности

- **Патология ЦНС** — микроцефалия, гидроцефалия, корковая атрофия
- **Патология глаз** — гипоплазия дисков зрительных нервов, хориоретинит, врожденная катаракта, синдром Горнера
- **Поражение скелета** — гипоплазия конечностей, множественные контрактуры
- **Патология внутренних органов** — гидронефроз, кишечный фиброз, диафрагмальный паралич

2. Инфицирование в поздние сроки беременности

- **Общеинфекционный синдром** — более выражен при заболевании беременной непосредственно перед родами
- **Везикулезная экзантема**
- **Поражение внутренних органов (диссеминированная форма)** — пневмония, миокардит, нефрит, этероколит



ВРОЖДЕННАЯ ВЕТРЯНАЯ ОСПА

- развивается при инфицировании в первые 4 месяца беременности
- клинически проявляется недоразвитием конечностей из-за рубцов, патологией глаз, отставанием в психомоторном развитии;
- при инфицировании за 5-6 дней до родов у ребенка симптомы заболевания могут проявиться сразу после рождения;
- при заболевании беременной непосредственно перед родами ветряная оспа у новорожденного проявляется на 5-10-й день жизни.

Микробиологическая диагностика ветряной оспы и опоясывающего герпеса

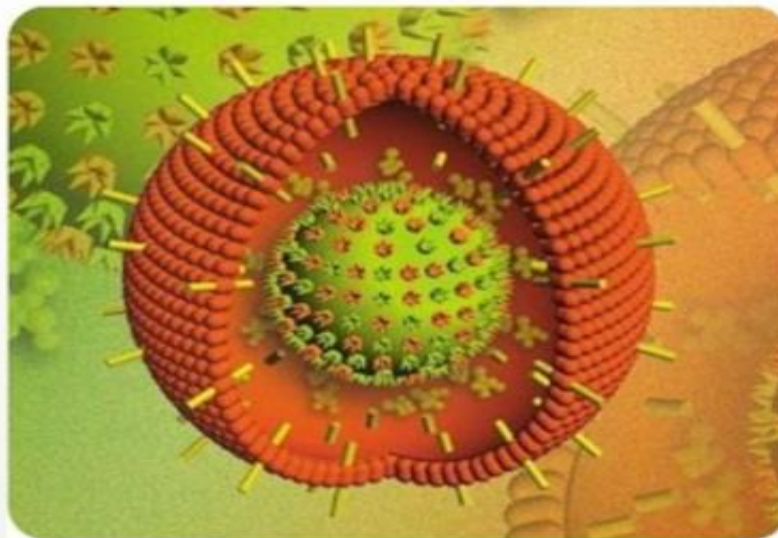
- **Исследуют** содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки и кровь.
- Вирус выявляют в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, **по образованию синцития и внутриядерных включений**.
- Вирус **растет** (после длительного инкубационного периода) в человеческих диплоидных фибробластах.
- **Идентифицируется**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

ГВЧ-4 (вирус Эпштейн-Барр)

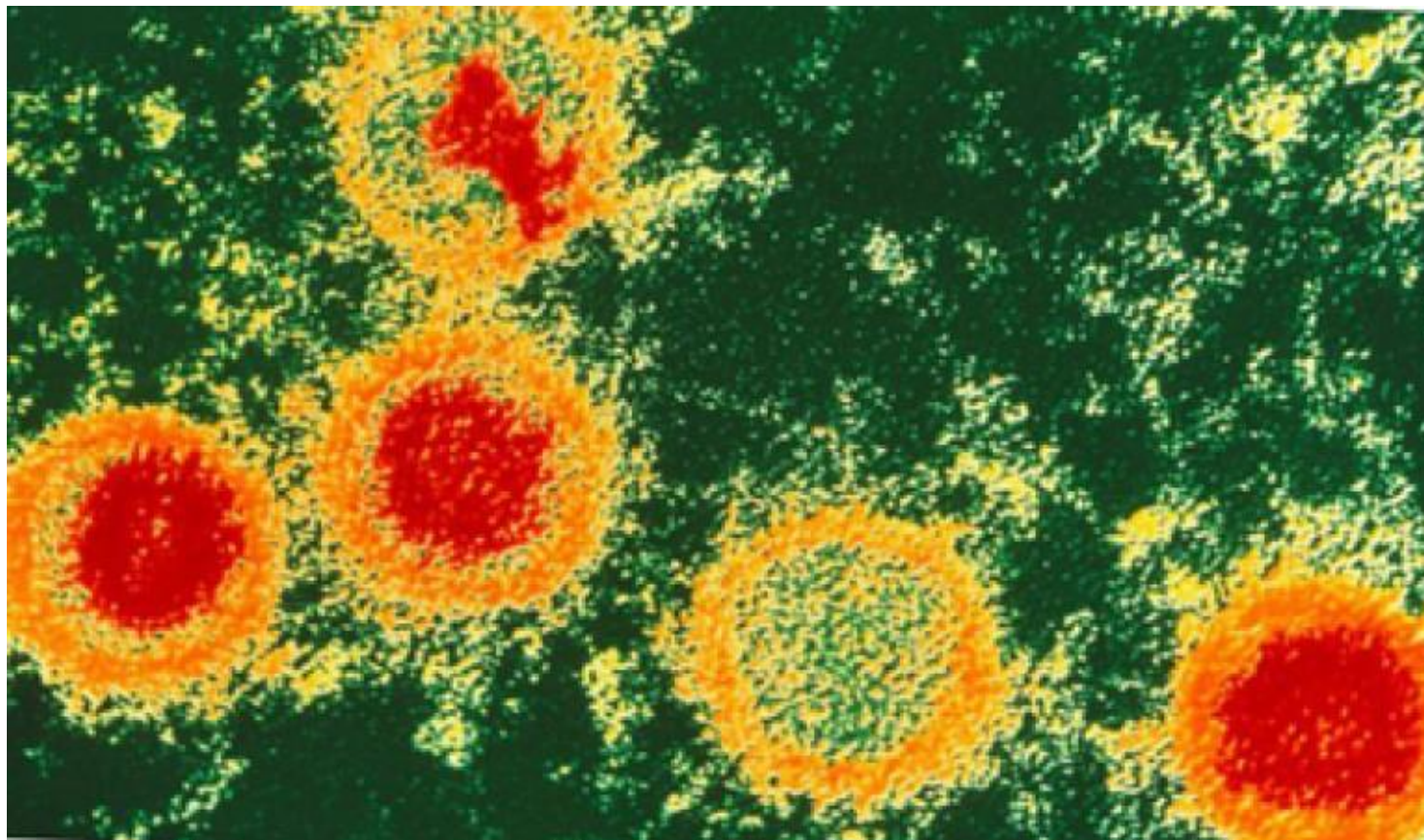
Этиология

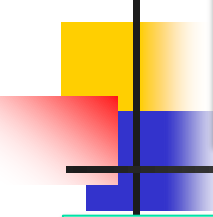
Эпштейн-Барр- вирус:

- содержит ДНК
- диаметр 120-150 нм
- содержит **антигены**:
 - капсидный (VCA),
 - ядерный (EBNA),
 - ранний (EA)
 - мембранный (МА) .
- вызывает пролиферацию поврежденных клеток
- неустойчив во внешней среде
- этиологический фактор саркомы и носоглоточной карциномы, В-клеточной лимфомы



Электроннограмма ультратонкого среза ВЭБ





Gamma-herpesvirinae

- Вирус Эпштейн-Барр (ЭБВ) инфицирует главным образом лимфоидные клетки, преимущественно В-лимфоциты
- ЭБВ передается через слюну
- Начальная инфекция – в ротоглотке, потом проникает в кровь, где инфицирует В-лимфоциты
- Т-лимфоциты реагируют против инфицированных В-лимфоцитов
- ЭБВ становится латентным в В-лимфоцитах

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) – наиболее частая этиологическая причина острого инфекционного мононуклеоза.

Мишень - В-лимфоциты с CD-21 рецептором.

Пролиферация и поликлональная активация инфицированных В-лимфоцитов приводит к избыточному синтезу и секреции гетерофильных антител и разрушению клеток-продуцентов с образованием «атипичных мононуклеаров».



Сохраняется в В-лимфоцитах, поддерживая латентную инфекцию.



Gamma-herpesvirinae

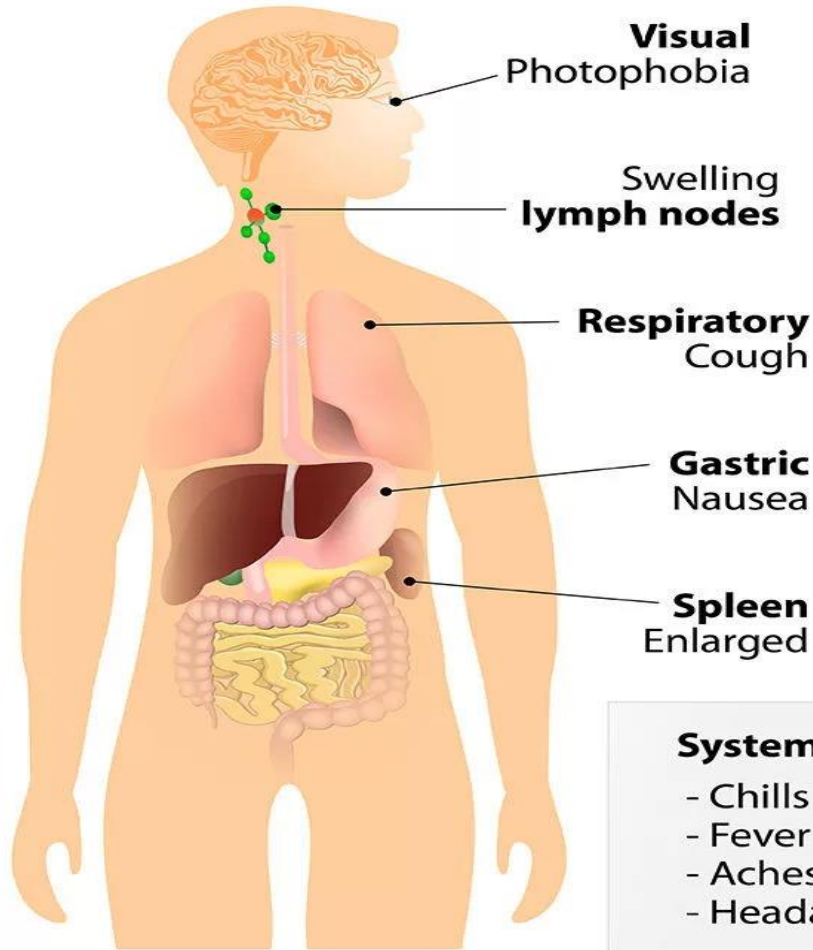
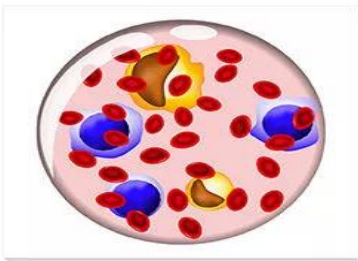
- ЭБВ вызывает инфекционный мононуклеоз, который характеризуется:
- Лихорадкой, острым горлом, лимфаденопатией, спленомегалией
- ЭБВ связан с развитием лимфомы Беркитта, у детей в Африке и назофарингиальной карциномой, которая встречается в некоторых популяциях в Китае

Mononucleosis

**Whitish coating
on the tonsils**



**Atypical white
blood cell**



Systemic:

- Chills
- Fever
- Aches
- Headache

Лимфома Беркитта

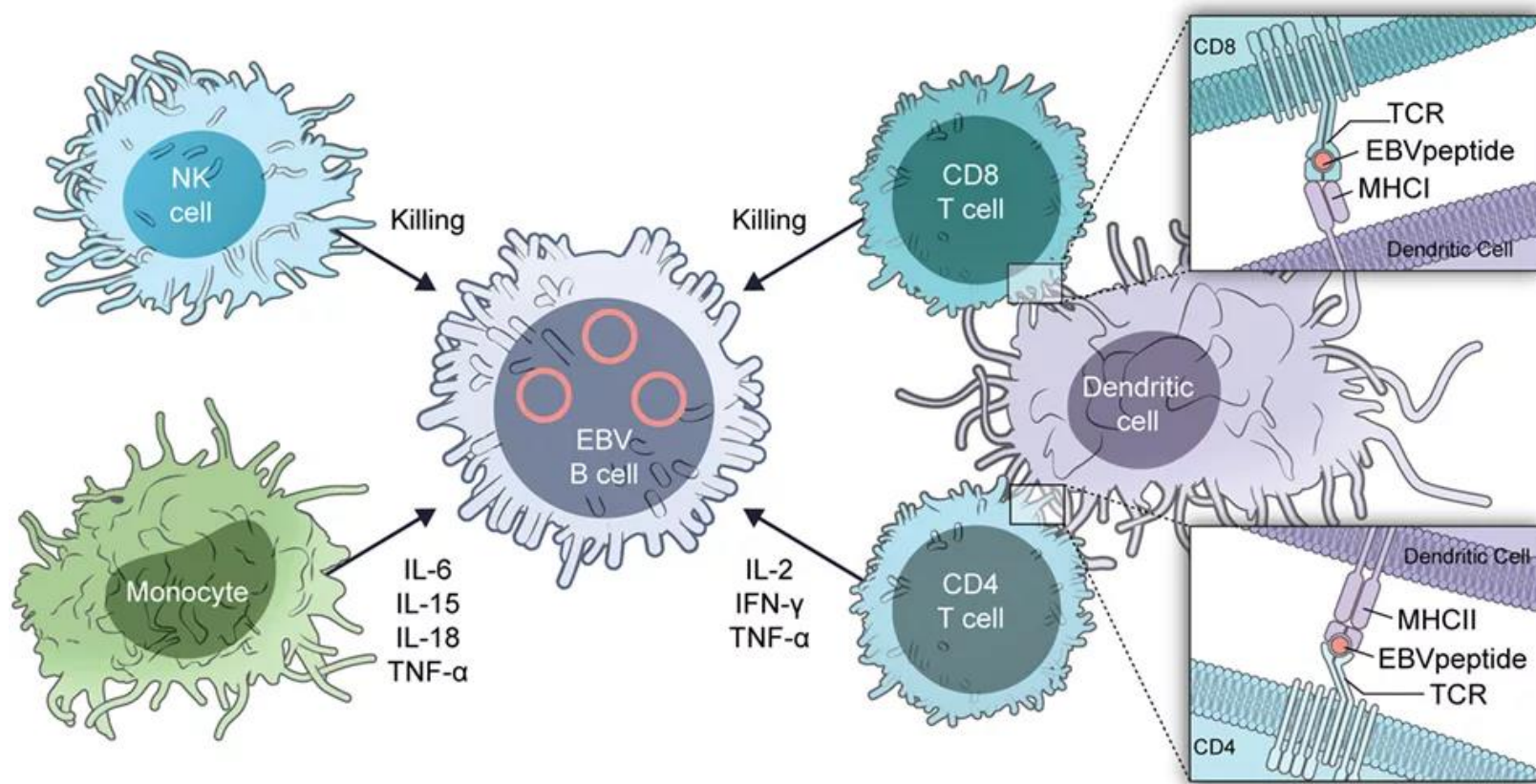


Burkitt's lymphoma (shown)
Chronic fatigue syndrome*
Nasopharyngeal cancer

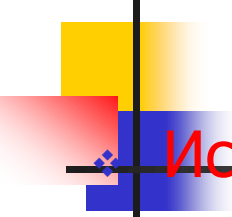
Волосистая лейкоплакия



Клетки иммунной системы, важные для борьбы с В-клетками, инфицированными вирусом Эпштейна-Барра (EBV).



Микробиологическая диагностика ВЭБ-инфекции

- 
- ❖ Исследуют кровь, грудное молоко, мочу, слюну, отделяемое цервикального канала и спинномозговую жидкость
 - ❖ Инфицированные клетки в организме человека характеризуются увеличенными размерами и внутриядерными включениями в виде «глаза совы» при окраске гематоксилином и эозином.
 - ❖ Вирус выделяют в **культуре клеток**
 - ❖ **Идентификацию** проводят с помощью ПЦР, а также в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител
 - ❖ **Антитела** (IgM, IgG) к вирусу **в сыворотке крови** больных определяют посредством ИФА, РСК, реакции нейтрализации и др.

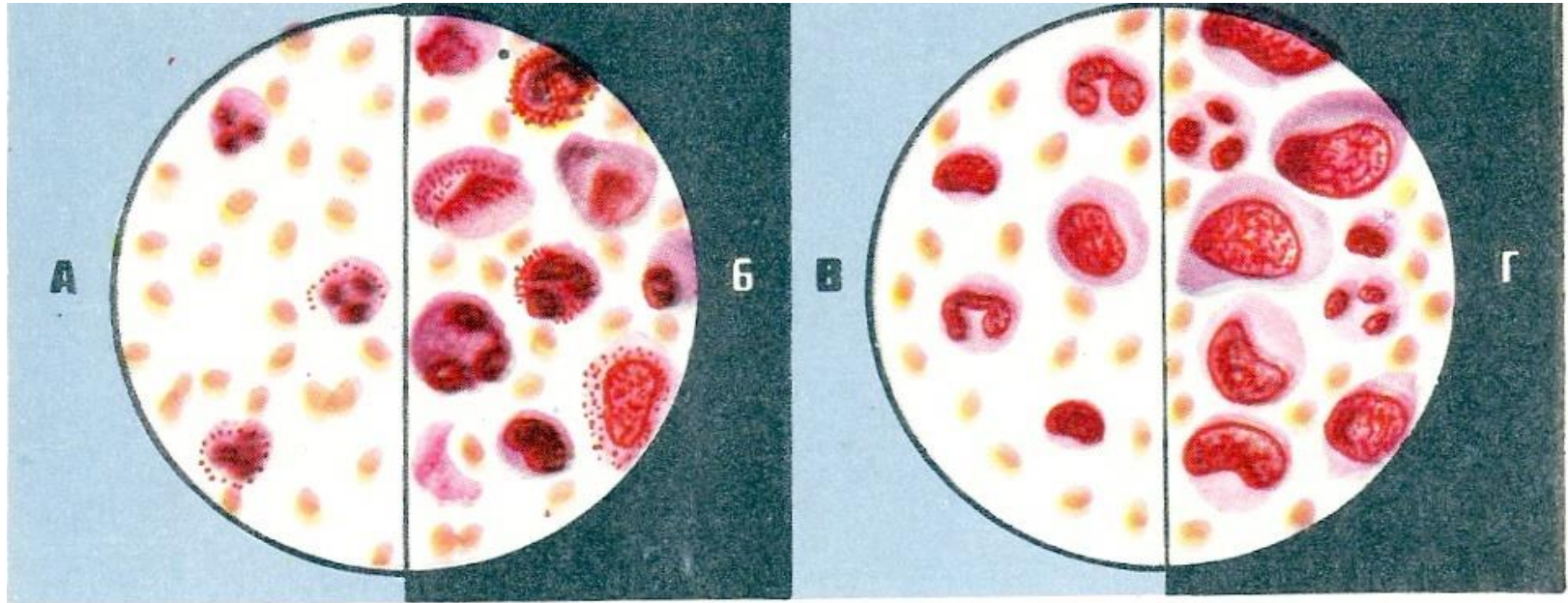
Специфическая лабораторная диагностика

- Исследование крови и слюны методом ПЦР на ДНК ВЭБ
- Исследование крови методом ИФА

Стадия ВЭБ-инфекции	Результаты исследования				
	VCA		EA		EBNA
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgG
Первичная инфекция, ранняя	+	+	+	+	-
Поздняя	±	+	±		±
Хроническая	±	+	±	+	-
Латентная	-	+	-	-	+
Реактивация	+	+	+	+	+

IgM VCA исчезает через 2-3 месяца после выздоровления
IgG VCA сохраняется пожизненно после выздоровления

Инфекционный мононуклеоз (мононуклеары в препарате крови)



ВГЧ-5 (вирус цитомегалии)

Цитомегаловирусная инфекция



Цитомегаловирус

Цитомегаловирус - это группа вирусов, которые относятся к семейству герпетических вирусов. Резервуаром цитомегаловируса является человек. Заражение происходит воздушно-капельным путем, через половые секреты, мочу и кровь.



Возбудителем заболевания является Cytomegalovirus hominis, который попадая в организм один раз, остается там навсегда.

Цитомегаловирусная инфекция, которая способна жить только в организме человека, способствует увеличению размеров нормальных клеток хозяина. Попадая в организм, вирус приводит к иммунной перестройке в организме. Для того чтобы появились симптомы заболевания, т.е. произошел переход от латентной формы к клинически выраженной форме, необходимы провоцирующие факторы.

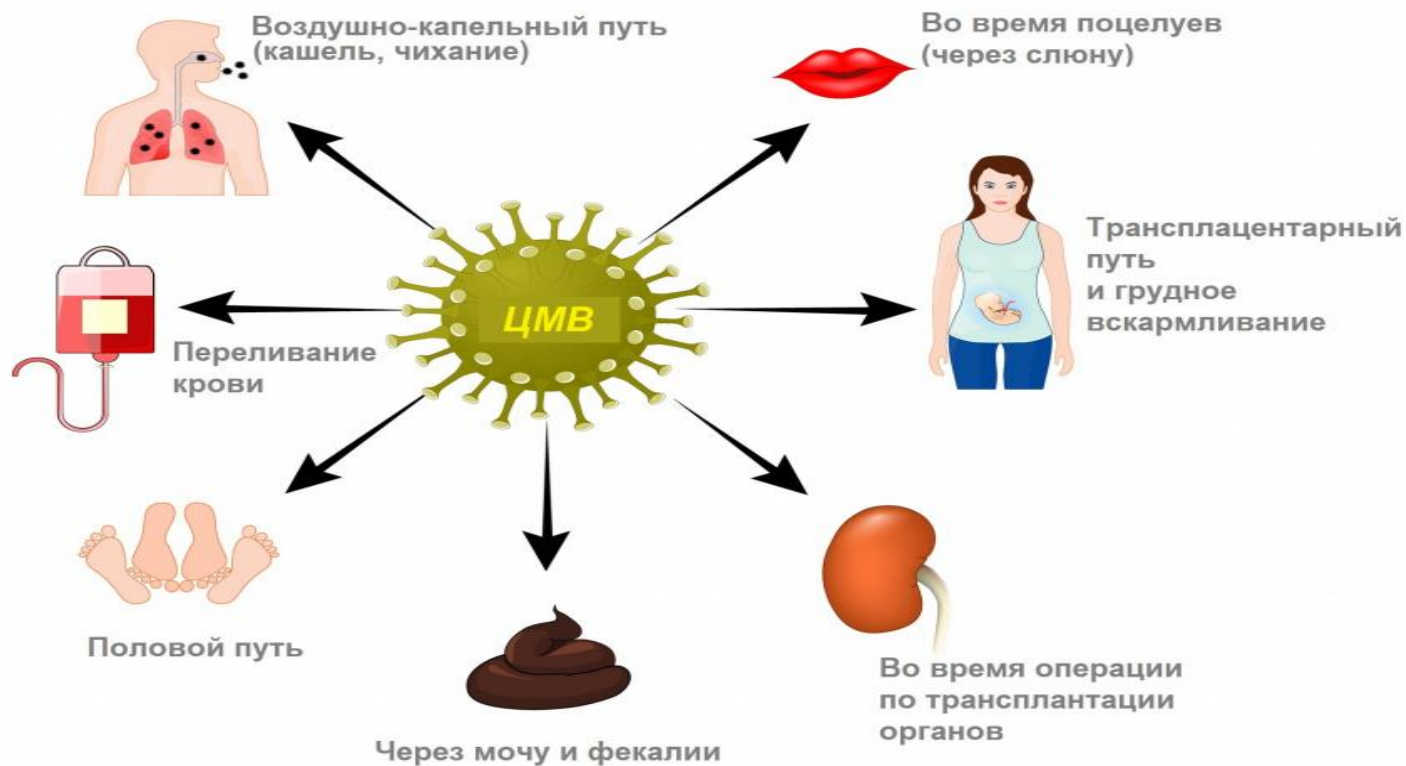
Beta-herpesvirinae

- **Цитомегаловирус** (ЦМВ) характеризуется:
- Медленным размножением
- Образованием гигантских клеток с внутриядерными включениями, напоминающие совиный глаз
- Резистентен к ацикловиру, так как не синтезирует тимидинкиназу в инфицированных клетках

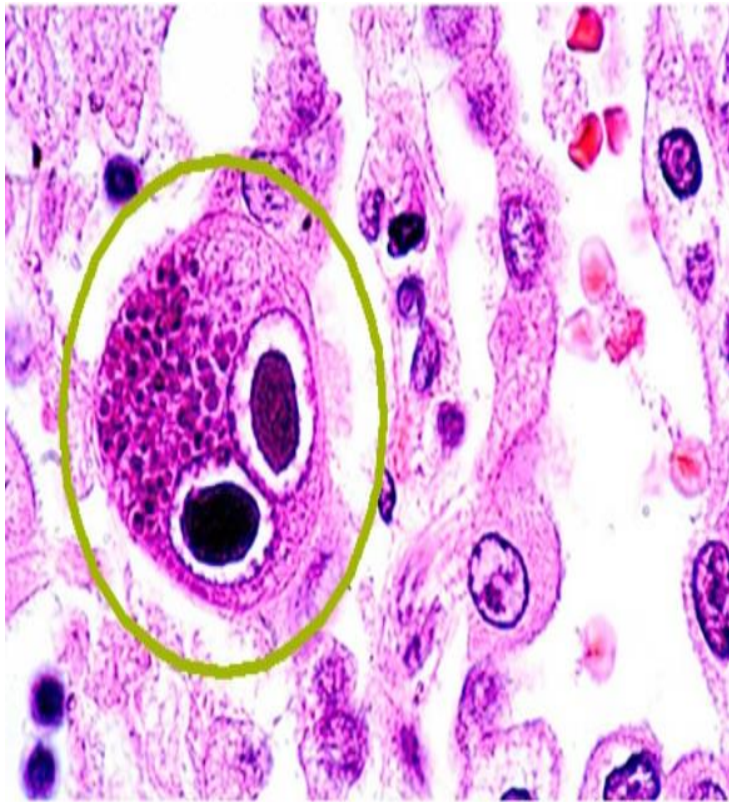
Цитомегаловирус (ЦМВ)

- Передается:
- Через слюну
- Половым путем (он присутствует как в семени, так и в цервикальной секреции)
- Через кровь
- Проходит через плаценту, через родовой канал через материнское молоко
- ЦМВ-антитела обнаружены у 80% взрослых
- Способен переходить в латентное состояние в лейкоцитах, почках, семени
- Инфекция у детей и взрослых обычно протекает бессимптомно (кроме иммунодефицитных лиц)

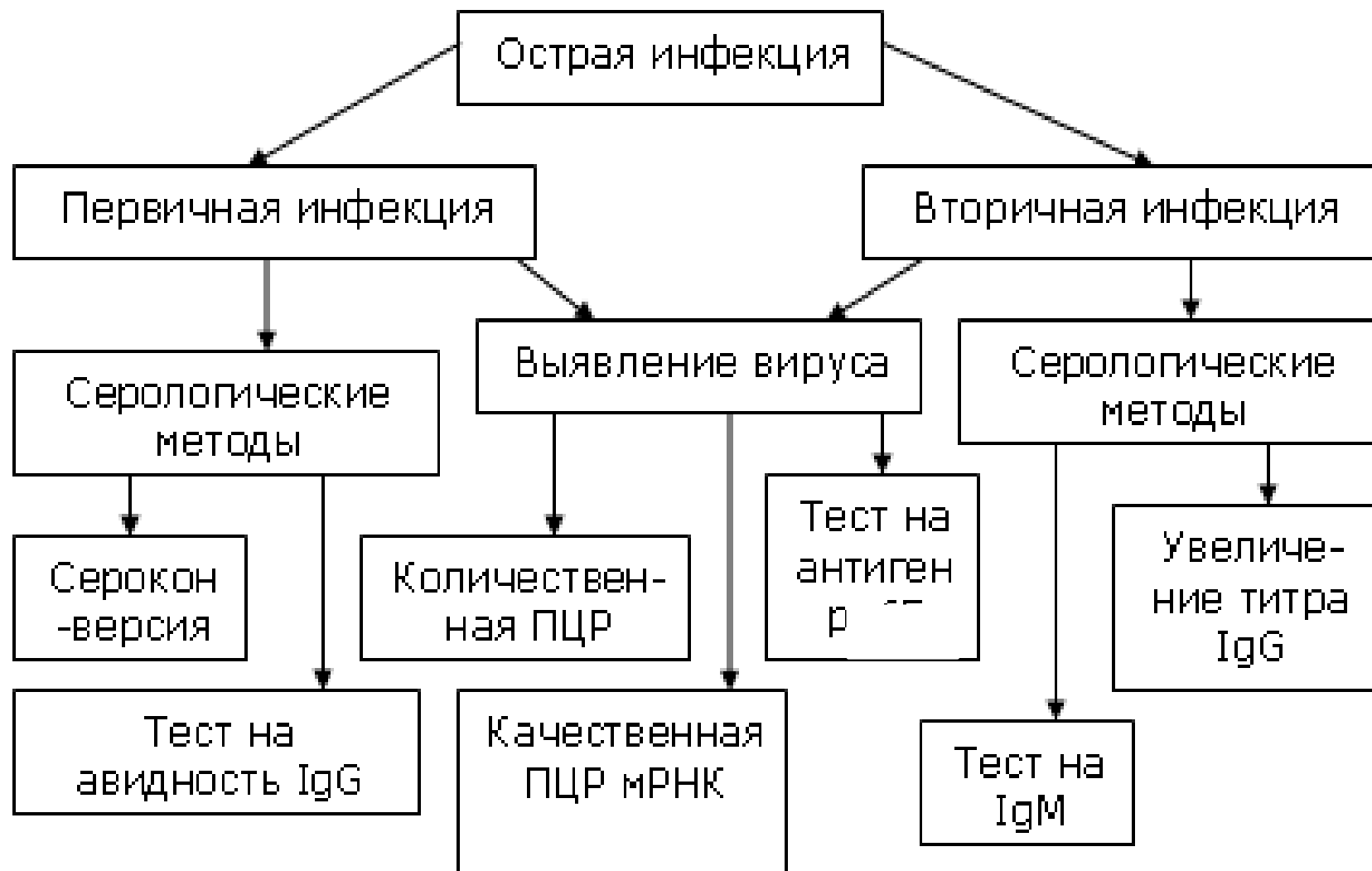
Передача цитомегаловируса



Внутриядерные включения при ЦМВ-инфекции



Лабораторная диагностика ЦМВИ



Вирус герпеса 6 типа (ВГЧ - 6)

- Имеет тесное сродство с цитомегаловирусом. Инфекция, обскловленная HHV – 6 передается через слюну и широко распространена.
- Доказано проявление первичной HHV-6 инфекции в виде бессимптомных форм, развития **внезапной экзантемы** у новорожденных (exanthema subitum) и у детей первого года жизни.

Типичное течение **внезапной экзантемы** характеризуется начальными проявлениями в виде высокой лихорадки, интоксикационного синдрома, лимфаденопатии с увеличением шейных и затылочных лимфоузлов, иногда энантемой в виде мелкой макулопапулезной сыпи на мягком небе и языке, гиперемией и отеком конъюнктивы век; барабанные перепонки часто гиперемизованы, отчасти из-за лихорадки и легкого катарального отита.

Вирус герпеса 6 типа

ВГЧ-6.

По разным данным от 80 до 94% обследованных имеют антитела к этому вирусу.

Вероятно участвует в развитии розеола 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 7 типа (ВГЧ - 7)

HHV-7 передается через слюну, в которой вирус активно реплицируется. Заражение HHV-7 более характерно для младшего детского возраста. Вирус вездесущ, он присутствует в секретах почти всех взрослых.

Клинические проявления

Доказана взаимосвязь HHV-7 с внезапной экзантемой и рецидивирующей экзантемой у детей старшего возраста, а также с синдромом хронической усталости у взрослых.

ВГЧ-7

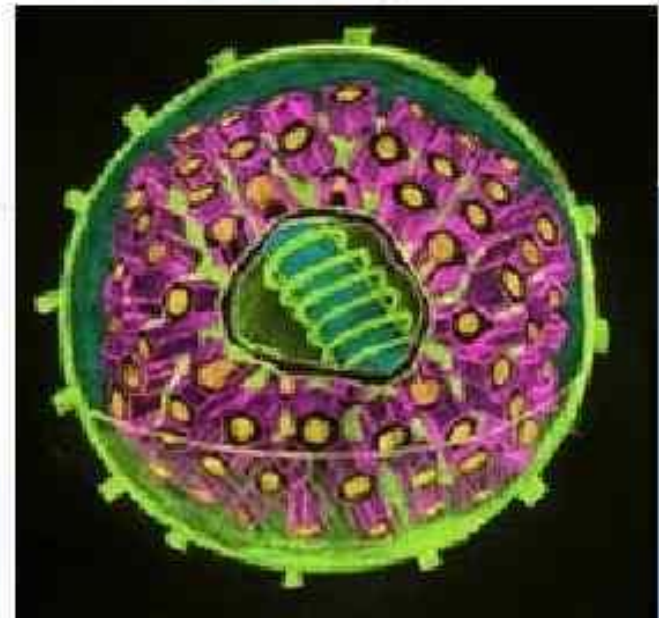
Растет медленно, лишь на CD-4 лимфоцитах человека, которые имеют клеточные рецепторы к этому вирусу. Вирус определяется в периферической крови и слюне.

Очень часто у людей с герпесвирусом 7 типа выделяют и герпесвирус человека 6 типа

Вызывает заболевания: является возможной причиной Синдрома Хронической усталости. Полагают, что ВГЧ-7 типа может быть причиной лимфопролиферативных заболеваний.

Герпесвирус человека 8 типа

- HHV-8 является этиологическим агентом всех форм саркомы Капоши, первичной лимфомы серозных оболочек и большинства форм болезни Кастелмана
- HHV-8 эндемичен для популяций Средиземноморья, таких, как Южная Италия и Израиль



Саркома Капоши у больного СПИД-ом

