

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ДЕТЕЙ

Лектор: Харламова Флора Семеновна

**Профессор кафедры инфекционных болезней
у детей педиатрического факультета ГБОУ
ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ**

АКТУАЛЬНОСТЬ

- **Особое положение в структуре инфекционных болезней у детей занимают герпесвирусные инфекции, характеризующиеся широкой распространенностью, высокой частотой заболеваемости и вирусоносительством.**
- **По данным ВОЗ до 90% населения Земли инфицированы вирусами семейства герпеса.**

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСВИРУСОВ

- **Все герпетические вирусы имеют сходство по морфологическим признакам, размерам, типу нуклеиновой кислоты (ДНК), капсиду, сборка которого происходит в ядре инфицированной клетки, и по типу репродукции.**

**По механизму действия на человека герпесвирусы делятся на 3 подсемейства:
альфа, бета, гамма.**

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

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ГЕРПЕСВИРУСОВ

- Для всех герпетических вирусов характерна пожизненная циркуляция в организме в результате внедрения вирусного гено типа в структуру клеток различных видов тканей, в том числе и иммунокомпетентных клетках (моноклеарные фагоциты, В- и Т-лимфоциты).
- Пожизненное пребывание герпетических вирусов в организме человека может протекать в двух вариантах: **латенции и персистенции.**

Понятие о латенции и персистенции

- **Латентность** заключается в том, что после первичного инфицирования герпетические вирусы в течение долгого времени присутствуют в организме в неактивном состоянии и не проявляют себя.
- **Персистенция** представляет собой способность герпетических вирусов непрерывно или циклически размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках.
- **У каждого герпетического вируса выделяют свой тип персистенции и латенции.**

Механизмы реактивации герпесвирусов и вторичный иммунодефицит (ВИД)

- * Реактивации герпесвирусов способствуют факторы, снижающие иммунную защиту, такие как интеркуррентные инфекции, в том числе ВИЧ, иммуносупрессивная, гормональная терапия, онкопатология, лучевая болезнь, тяжелая ожоговая травма, трансплантация органов (пациенты, леченные антитимоцитарным глобулином или моноклональ-ными антителами, направленными против Т-клеток).**
- * С другой стороны, поражая иммунокомпетентные клетки, сами герпетические вирусы вызывают иммунодепрессию с развитием иммунодефицитного состояния.**

Заболевания, ассоциированные с герпесвирусами

- * Для всех герпетических вирусов характерна онкогенная направленность.**
- * С действием герпетических вирусов связывают:**
 - проблемы внутриутробного инфицирования и тератогенеза,**
 - посттрансфузионного синдрома,**
 - трансплантации органов и тканей,**
 - развитие гепатитов, нефритов,**
 - болезней желудочно-кишечного тракта,**
 - урогенитальных заболеваний,**
 - онкопатологии.**

Заболевания, ассоциированные с герпесвирусами

ВОЗБУДИТЕЛЬ	СИНОНИМ	КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ	ЛЕЧЕНИЕ
ТИП 1	Вирус простого герпеса 1 типа	Герпес лица, полости рта, энцефалит, кератит, экзема Капоши	Ацикловир
ТИП 2	Вирус простого герпеса типа 2	Герпес гениталий, новорожденных, менингит, энцефалит	Ацикловир
ТИП 3	Вирус Varicella Zoster	Ветряная оспа, опоясывающий лишай, ганглионит	Ацикловир
ТИП 4	Вирус Эпштейна - Барр	Инфекционный мононуклеоз, В-клеточная лимфома, лимфопролиферативный синдром, иммунодефицит, гемофагоцитарный с-м, гепатит	Ганцикловир, фоскорнет
ТИП 5	Цитомегаловирус	Мононуклеозоподобный синдром, врожденная инфекция, гепатит, пневмония	Ганцикловир, фоскорнет
ТИП 6	ВГЧ-6	Внезапная экзантема, фебрильные судороги, эпилепсия, мононуклеоз, гепатит	Ацикловир
ТИП 7	ВГЧ-7	Внезапная экзантема	Симптоматическое
ТИП 8	ВГЧ-8	Саркома Капоши	Симптоматическое

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

- * Инфекционный мононуклеоз заслуживает особого внимания среди всех герпесвирусных инфекций, что обусловлено:**
- широким распространением этого заболевания с возможным развитием ранних осложнений,**
 - формированием вторичного иммунодефицита,**
 - неблагоприятных отдаленных исходов (в ряде случаев онкологических заболеваний),**
 - аутоиммунной патологии,**
 - заболевание трудно поддается лечению.**

История изучения

- * Впервые гипотезу о вирусе - возбудителе инфекционного мононуклеоза выдвинул в 1939 г Р. Wising .
- * И только в 60-е годы стала ясна связь инфекционного мононуклеоза с вирусом Эпштейна-Барр, который в 1964 г. был обнаружен в материале, полученном из Уганды при биопсии у больных лимфомой Беркитта, канадскими учеными Эпштейном и Барр.

История изучения

*** В 1932 г. J. Paul и W. Bunnel отметили способность сыворотки больных инфекционным мононуклеозом агглютинировать эритроциты некоторых видов животных.**

*** Модификация этой реакции в виде реакций Пауля-Буннеля-Давидсона, Томчика, Хофф-Бауэра, Ловрика-Вельнера, Ли-Давидсона и ряд других применяются в некоторых стационарах до настоящего времени для диагностики этого заболевания.**

Этапы развития учения об инфекционном мононуклеозе

- Традиционно инфекционный мононуклеоз рассматривали как инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) - вирусом герпеса человека 4 типа.**
- В настоящее время установлено, что ИМ - это клинико-гематологический синдром в основе которого могут протекать и другие герпетические вирусные инфекции (цитомегаловирусная, герпеса человека 6 типа, 1 типа и др.)**

Этапы развития учения об инфекционном мононуклеозе

- Первые сообщения об ИМ, вызванном ЦМВ появились в Великобритании в 1965-1966 годах в работах S.Lamb с соавторами, В.Klemla, L.Kaariainen, где они сообщали об ИМ у взрослых, развившемся после переливания крови во время операций на сердце.
- Авторы высказали предположение, что вирус цитомегалии, пребывающий в состоянии латенции, в соответствующих условиях (после переливания крови) может вызвать синдром ИМ. Реакция Пауля-Буннеля у этих больных всегда была отрицательной.
- Многие современные отечественные исследователи также полагают, что цитомегаловирусный мононуклеоз (ЦМВМ) чаще возникает после гемотрансфузий, у детей старшего возраста, взрослых и у беременных женщин.
- Зарубежные авторы описывают его у подростков, детей и даже у новорожденных.

МКБ-10

- Таким образом, в настоящее время по МКБ10 выделяют:
- **V27.0** Мононуклеоз, вызванный гамма - герпетическим вирусом (ЭБВ)
- **V27.1** Цитомегаловирусный мононуклеоз
- **V27.8** Другой инфекционный мононуклеоз
- **V27.9** Инфекционный мононуклеоз неуточненный

Инфекционный мононуклеоз

Группа заболеваний, вызываемых, герпетическими вирусами, с преимущественным поражением лимфоидно-ретикулярной системы, что клинически приводит к лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, появлению атипичных мононуклеаров в периферической крови.

По сути это инфекционное заболевание иммунной системы. Поскольку тропным органом является иммунная система – В – лимфоциты, клетки СМФ и Т-лимфоциты.

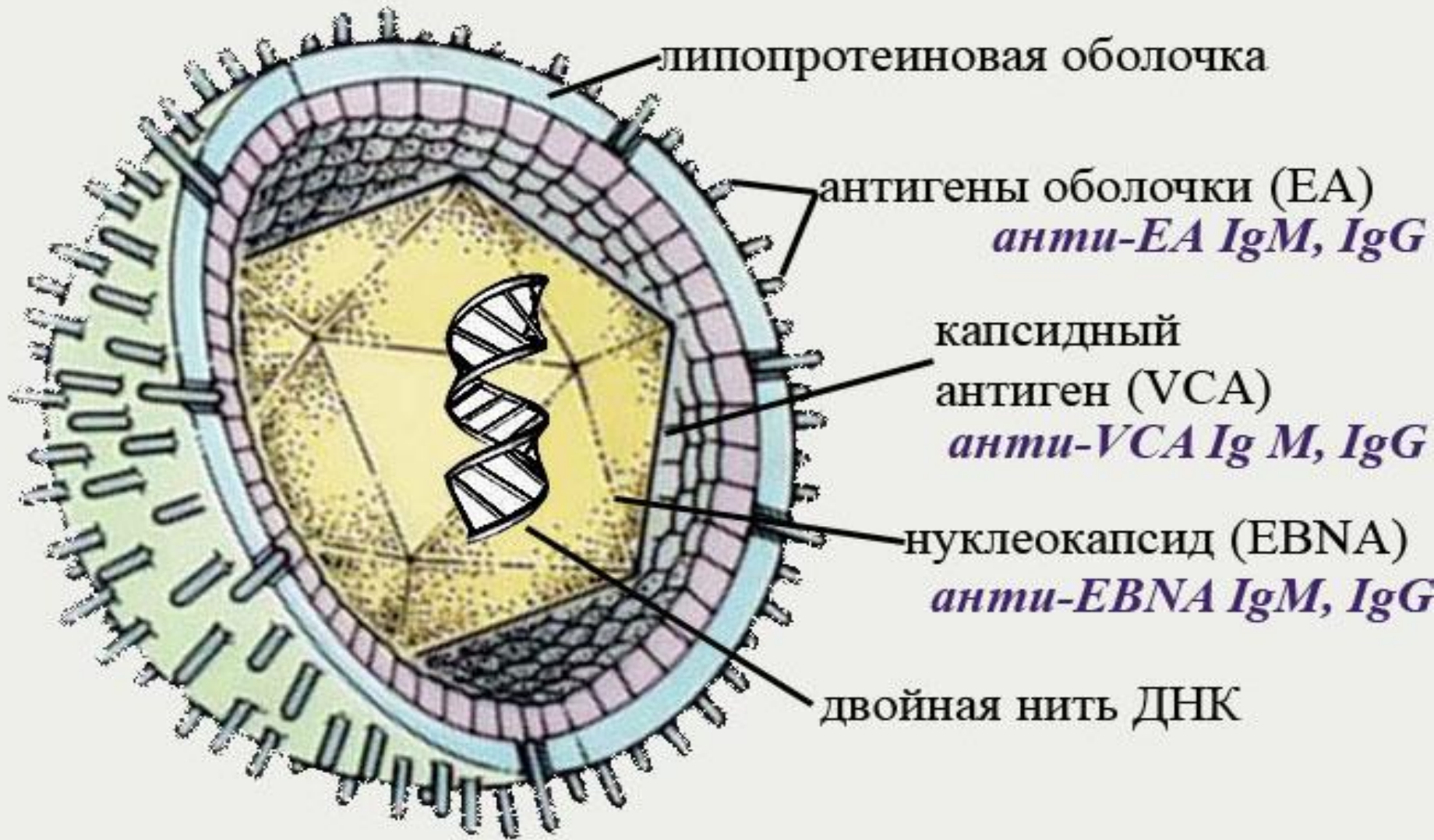
Наблюдается пролиферация ретикулярных и лимфоидных клеток с образованием крупных мононуклеарных форм.

Обнаруживаются лимфоидно-клеточные инфильтраты практически во всех органах.

Инфекционный мононуклеоз

- * С внедрением в практику ПЦР и ИФА диагностики появились работы, указывающие на то, что от 12% до 30% случаев инфекционного мононуклеоза, негативного по гетерофильным антителам, этиологически могут быть связаны с открытым в 1986 году в США вирусом герпеса человека VI типа.**
- * Такой же приблизительно процент приходится и на долю ЦМВМ.**
- * В остальных случаях регистрируется ЭБВ этиология заболевания.**
- * Кроме того, могут встречаться смешанные формы герпесвирусного инфекционного мононуклеоза (EBV + CMV, EBV + HHV-6 и т.д.).**

Эпштейн – Барр вирус, структура и его диагностические маркёры



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- **Источник – больной типичной и атипичной клинической формой, вирусоноситель.**
- **Инфекция передается воздушно-капельным путем, контактно-бытовым путем, трансплацентарно.**
- **Восприимчивость всеобщая. Инфицирование при неблагоприятной социальной обстановке происходит в основном в возрасте от 1-3-х лет и в подростковом возрасте.**
- **80-100% взрослого населения имеют антитела к вирусу Эпштейна-Барр.**
- **Малая контагиозность обусловлена большим количеством иммунных лиц и наличием атипичных форм.**

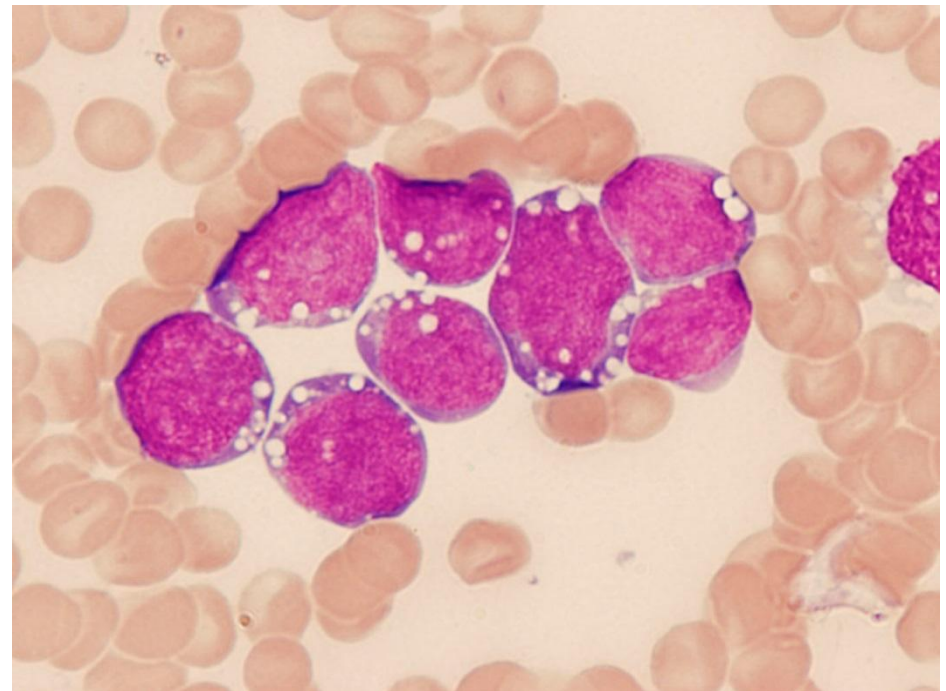
ПАТОГЕНЕЗ ЭБВ-ИНФЕКЦИИ

- Согласно теории Г. Миллера первоначальная инфекция вирусом Эпштейна – Барр состоит из 6-ти фаз:
- 1. Имплантиция.
- 2. Орофарингеальная репликация.
- 3. Местная иммортализация лимфоцитов.
- 4. Лейковиремия и поликлональная активация В-клеток.
- 5. Развитие противоопухолевого иммунитета.
- 6. Вирусная резистентность и реактивация инфекции.
- Специфическое связывание вируса с мембраной клетки происходит посредством рецептора CD – 21.
- Данный гликопротеин является еще и рецептором к C3d-компоненту комплемента. Репродукция вируса ЭБ в клетке и лизис зараженных клеток происходит аналогично другим герпесам.

Клинические формы ЭБВИ:

- Инфекционный мононуклеоз**
- Генерализованная форма ЭБВИ с поражением ЦНС, миокарда, почек.**
- ВЭБ ассоциированный гемофагоцитарный синдром**
- Онкологический лимфопролиферативный процесс (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы).**
- Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена)**
- Синдром хронической усталости**

Лимфома Беркитта



ПАТОГЕНЕЗ ЕБВ-МОНОНОКУЛЕОЗА

эпителий рото- и носоглотки – первичная репликация вируса



лимфоретикулярная система – диссеминация возбудителя



В – лимфоциты



Слияние репликации вируса с репликацией ДНК в геноме В-клеток



превращение В – лимфоцитов в презентирующие ВЭБ клетки



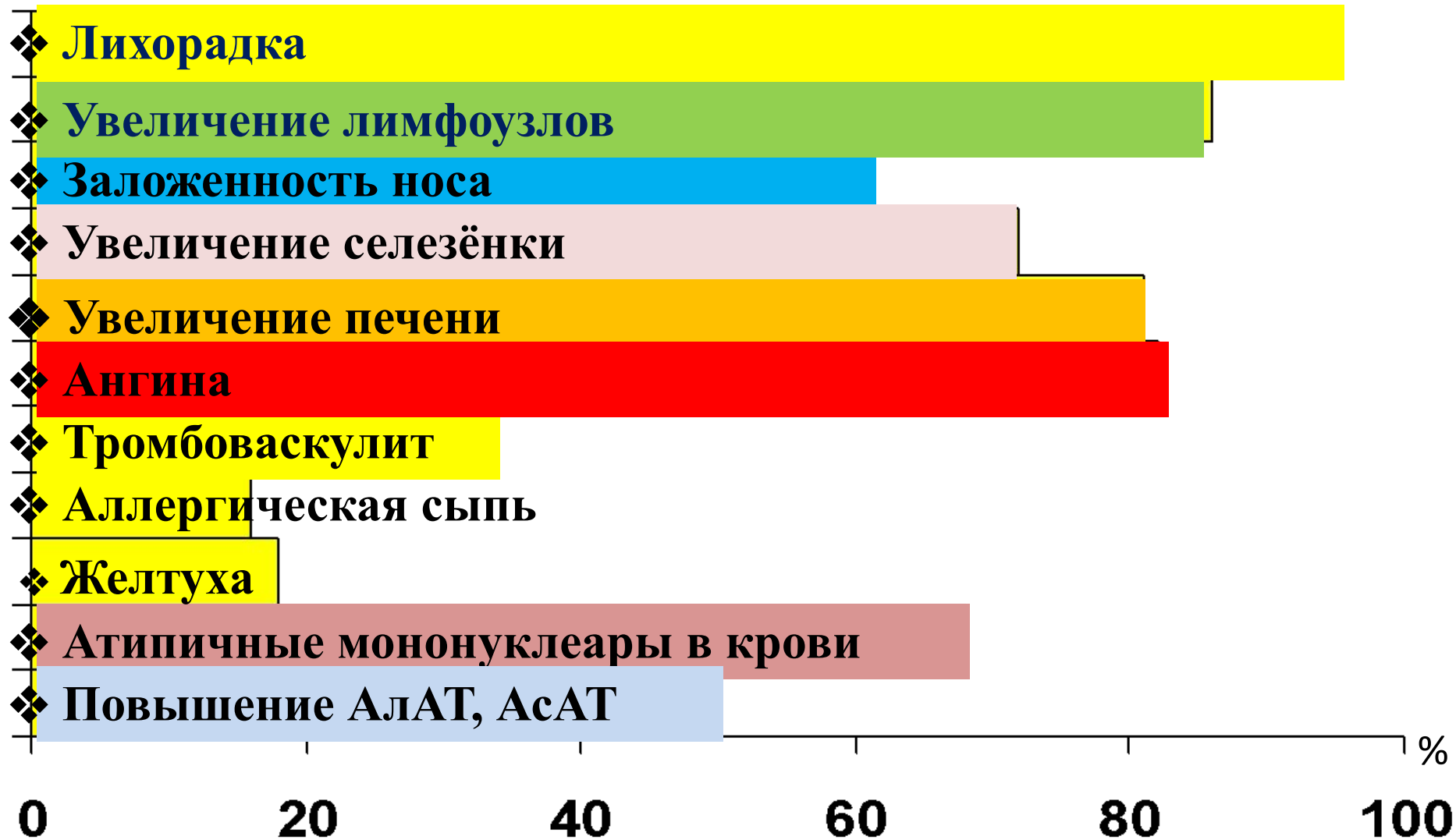
беспрепятственная пролиферация В - лимфоцитов



увеличение лимфоузлов, отёчность слизистой ротоглотки и носовых раковин, тонзиллит, гапато- и спленомегалия

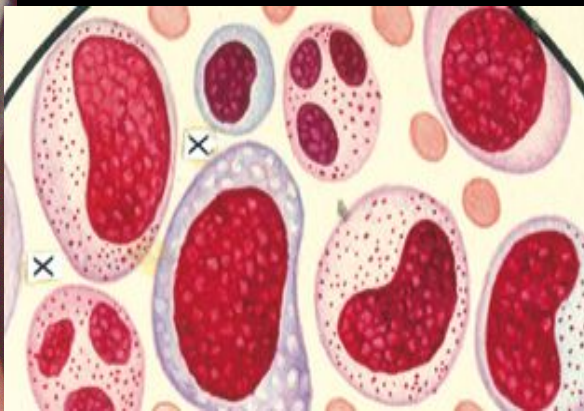
Инфекционный мононуклеоз

клинические симптомы

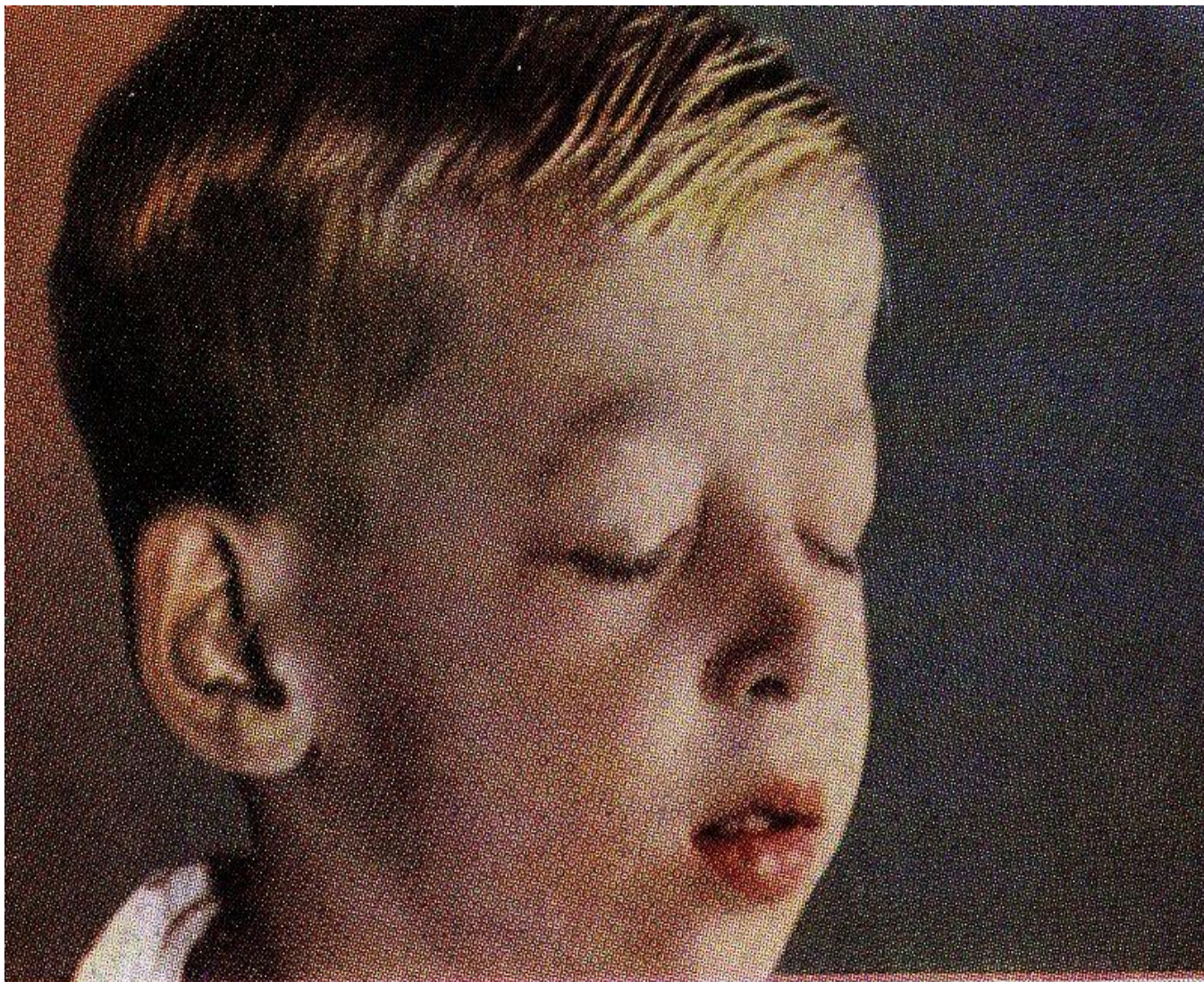


ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ

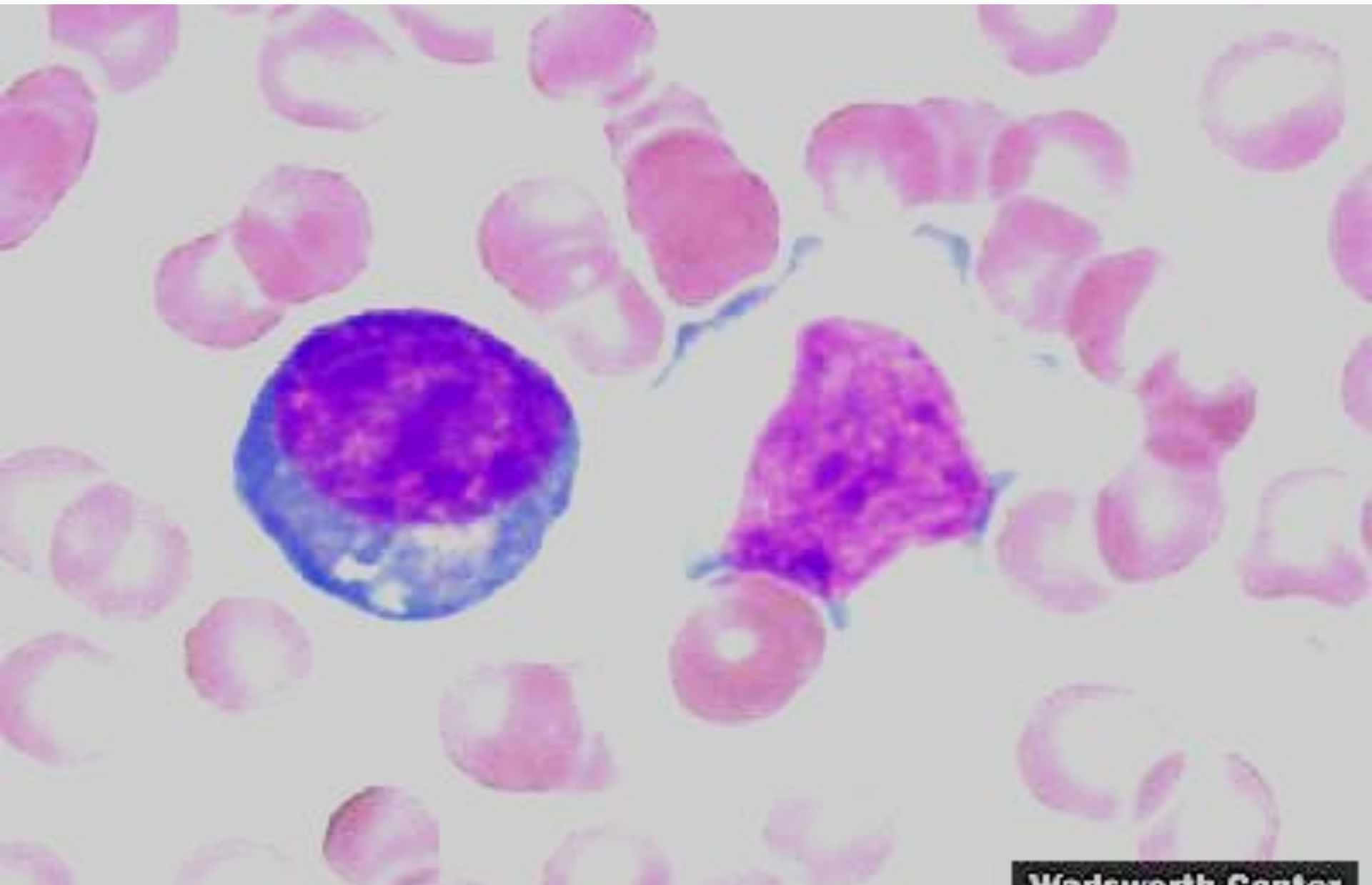
- ЛЕЙКОЦИТОЗ $15-20 \times 10^9/\text{л}$**
- ЛИМФОЦИТОЗ**
- МОНОЦИТОЗ (10-15%)**
- ПОЯВЛЕНИЕ АТИПИЧНЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ (5-50%)**
- УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПАЛОЧКОЯДЕРНЫХ ФОРМ НЕЙТРОФИЛОВ**
- СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ТРОМБОЦИТОВ У 50% БОЛЬНЫХ $50-100 \times 10^9/\text{л}$**
- ПОВЫШЕНИЕ СОЭ (20-30 мм/ч)**



Затруднение носового дыхания



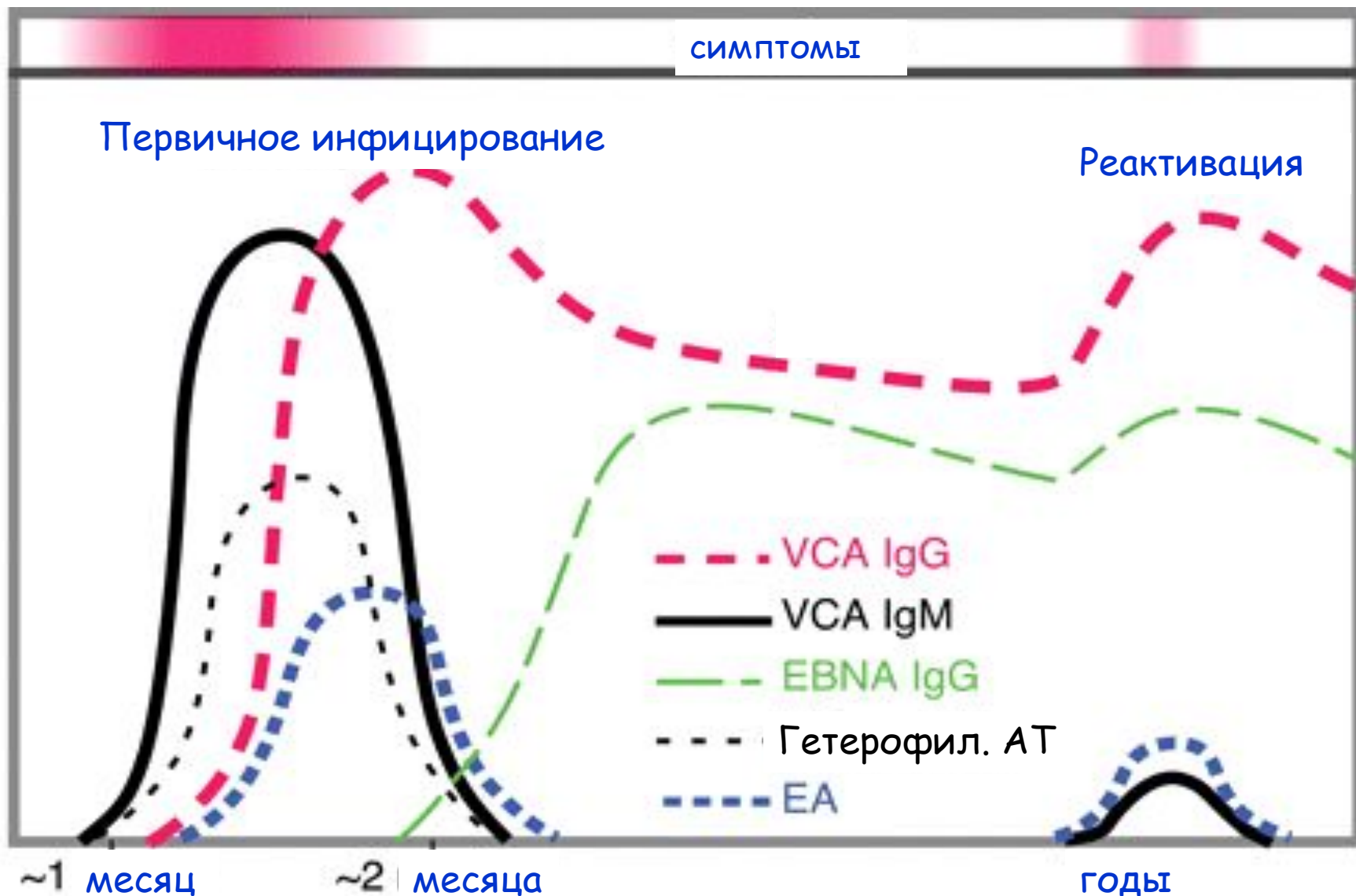
Атипичные мононуклеары



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ ЭБВ - ИНФЕКЦИИ

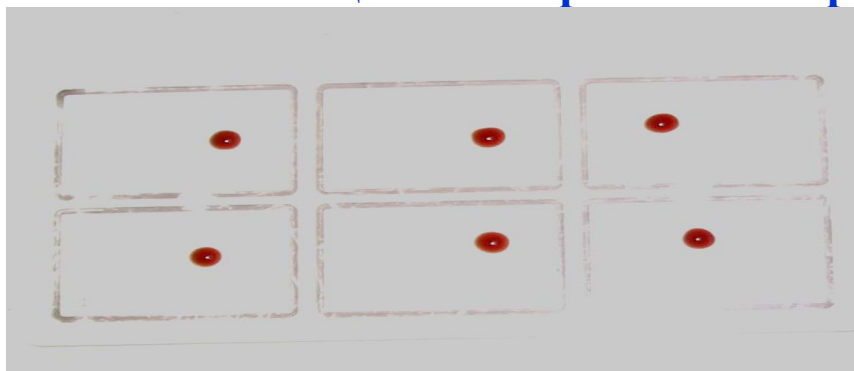
ФОРМЫ ИНФЕКЦИИ	IgM к капсидному антигену	IgG к капсидному антигену	Антитела к ядерному антигену	Антитела к ранним антигенам
Нет перенесенной или текущей инфекции	—	—	—	—
Острая стадия первичной инфекции	++	++++	—	++
Недавняя инфекция (6 мес.)	+	+++	—	++
Перенесенная инфекция	—	+++	+	±
Хроническая инфекция или реактивация	±	++++	±	+++
Злокачественные новообразования	—	++++	±	+++

Серологический профиль ЭБВ инфекции

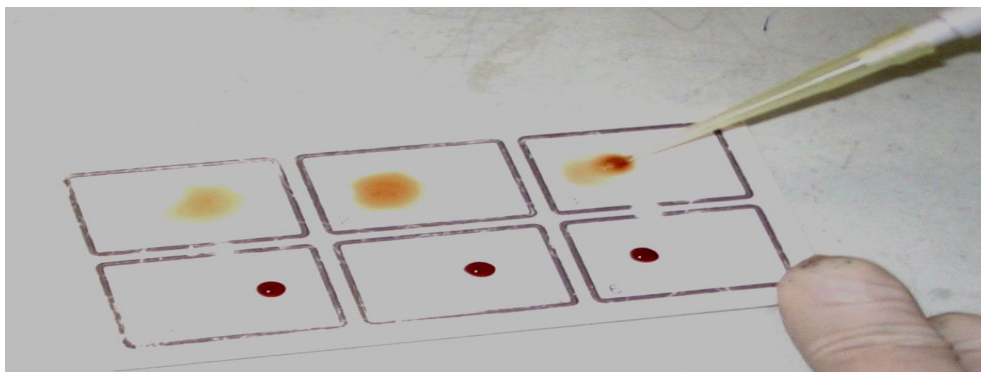


ЛАИМ-тест

1. Суспензия латексных частиц с гликопротеинами эритроцитов лошади.



2. Добавление 20 мкл исследуемой сыворотки.

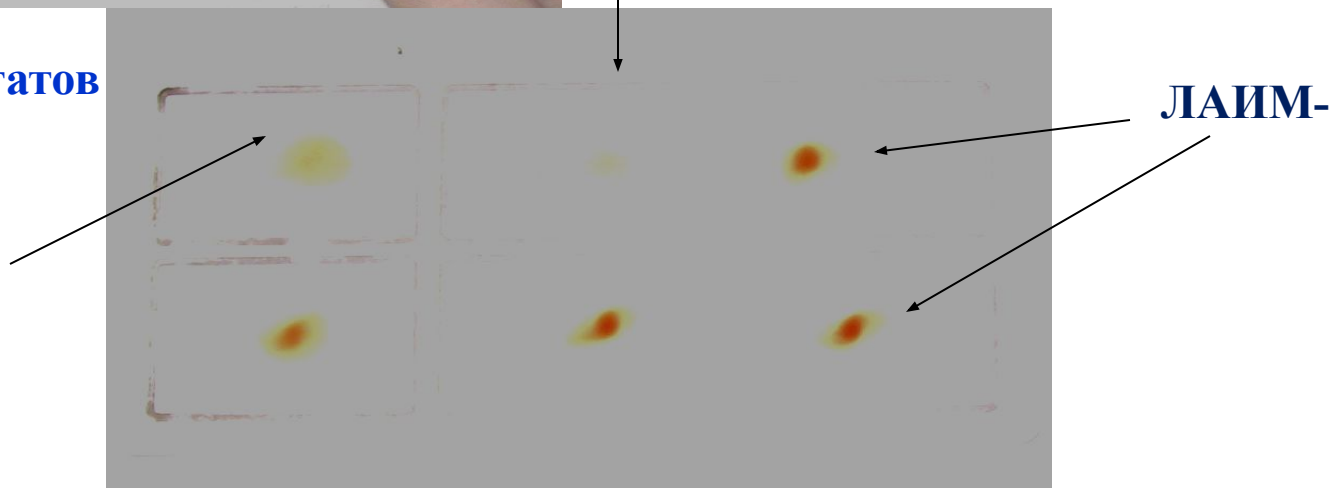


3. Вращение тест-пластины
3 минуты.

ЛАИМ +

4. Оценка результатов
исследования

ЛАИМ
сомнительно



ПАТОГЕНЕЗ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО МОНОНУКЛЕОЗА

ФАКТОРЫ ПЕРЕДАЧИ

СЛЮНА (болезнь поцелуев)

ПРЕПАРАТЫ КРОВИ

АЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

ПЕРВИЧНАЯ РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСА

ЭПИТЕЛИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ЛЕЙКОЦИТЫ МОНОНУКЛЕАРНЫЕ ФАГОЦИТЫ Т-ЛИМФОЦИТЫ



- УГНЕТЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АНТИГЕНА МАКРОФАГАМИ, ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ



- УГНЕТЕНИЕ ФУНКЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ, СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА Т-КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, СНИЖЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ CD4⁺/CD8⁺



- ПОВРЕЖДЕНИЕ СИСТЕМЫ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ



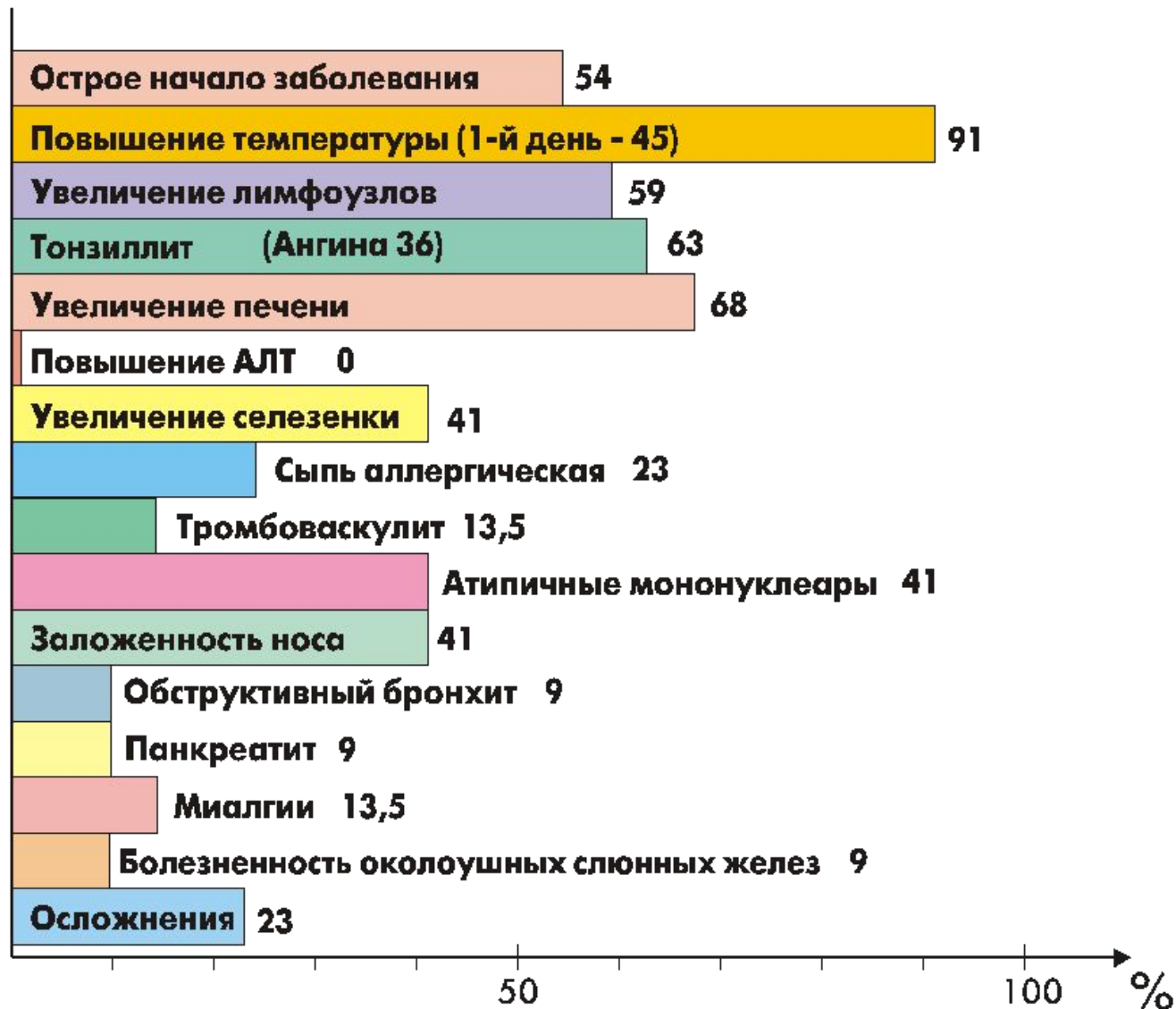
- АБСОРБЦИЯ ВИРУСА CMV НА КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАНАХ, ЦИТОМЕГАЛИЧЕСКИЙ МЕТАМОРФОЗ КЛЕТОК, ОБРАЗОВАНИЕ ГИГАНТСКИХ КЛЕТОК (ЦИТОМЕГАЛ) В ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ТКАНИ



- ОБРАЗОВАНИЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ИНФИЛЬТРАТОВ, ГРАНУЛЕМ, ОЧАГОВЫЕ НЕКРОЗЫ

ЦМВ - мононуклеоз

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ



Диагностические маркеры ЦМВ мононуклеоза

ИФА: повышение уровня анти-CMV IgM IgG

ПЦР: ДНК CMV в крови, в слюне, в моче

**В НРИФ: в 28-30% в мононуклеарах крови -
наличие антигена CMV**

Обнаружение гигантских клеток (цитомегал)

Проба Пауля-Буннеля, ЛАИМ-тест отрицательные

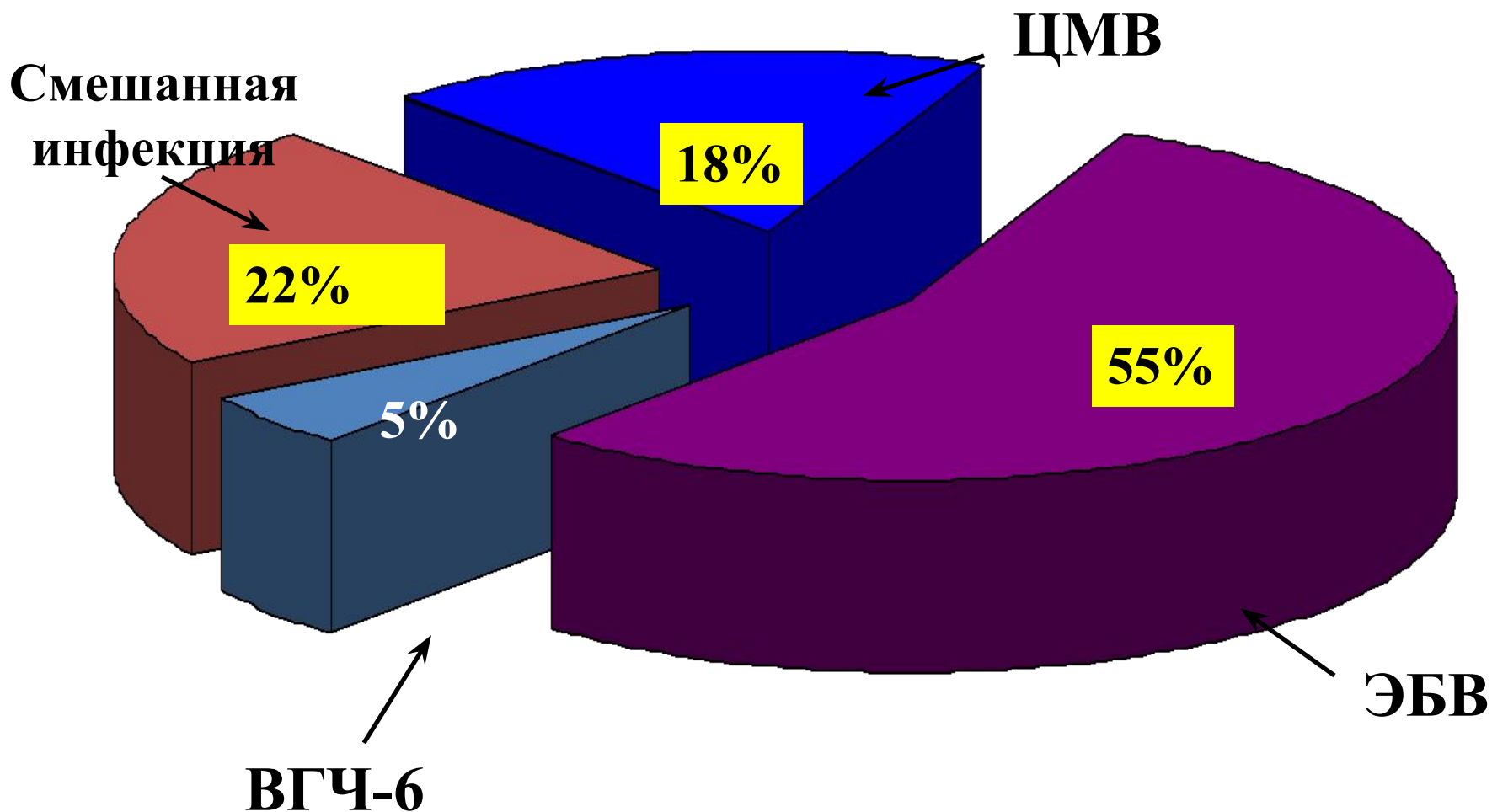
Диагностические маркеры ВГЧ- 6 мононуклеоза

ИФА: повышение уровня анти-ВГЧ-6 IgM , IgG

ПЦР: наличие ДНК ВГЧ-6 в крови и других
средах

**Проба Пауля-Буннеля, ЛАИМ – тест
отрицательные**

Этиология инфекционного мононуклеоза



Классификация инфекционного мононуклеоза

Этиология	Ведущий клинический синдром	Форма тяжести	Характер течения
<ol style="list-style-type: none"> 1. Эпштейн-Барр 2. Цитомегаловирус 3. Герпес 6 типа 4. Смешанный 5. Неуточненный 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Лихорадка 2. Тонзиллит 3. Лимфоаденопатия 4. Гепатит 5. Спленомегалия 	<p>Типичные:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Легкая 2 Средне-тяжелая 3 Тяжелая <p>Атипичные:</p> <p>Стертая</p>	<p>Первичное инфицирование или реактивация латентной формы.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Острое 2 Затяжное 3 Хроническое <p>Гладкое (без осложнений)</p> <p>С осложнениями: миокардит, энцефалит, нейтропения, тромбоцитопения, апластическая анемия.</p>
<p>Определяющие признаки: лимфоидная пролиферация, лимфомоноцитоз и атипичные мононуклеары в периферической крови, вирусные маркёры.</p>			

Принципы терапии инфекционного мононуклеоза

- **Этиотропная терапия** - непосредственное воздействие на вирусы
- **Иммуномодуляторы** - коррекция нарушений иммунитета, возникающих вследствие воздействия вируса
- **Симптоматические средства**, оказывающие воздействие на общие симптомы заболевания

Препараты применяемые при лечении вирусных инфекций

Химиопрепараты

Показания к назначению

Ацикловир

Герпетическая инфекция 1, 2
3 и 4 типов

Валацикловир

Герпетическая инфекция 1, 2,
3, 4, 5 и 6 типов

Ганцикловир

Цитомегалия и ВГЧ-6

Идоксифуридин

Герпетическая инфекция

Фоскарнет

Герпетическая инфекция
1, 2, 4 и 5 типов

Фамвир

Герпетическая инфекция 1, 2
3, 4 и 5 типов

Направления иммунотерапии в лечении герпесвирусных заболеваний

Симптоматическая терапия:

в остром периоде -постельный режим,
в периоде реконвалесценции – ограничение физической нагрузки.

Диета: механически и химически щадящая, богатая витаминами, не содержащая экстрактивных веществ, жидкость в достаточном количестве.

При гипертермии -жаропонижающие средства (парацетамол, нурофен).

Уход за полостью рта.

**В тяжелых случаях с выраженным затруднением
носового дыхания, отеком в ротоглотке – ГКС
препараты: Преднизолон 1-2 мг/кг/сут per os после еды
или в/м.**

Антибиотики показаны в случае присоединения
бактериальной вторичной инфекции.

**Макролиды: Рулид, Сумамед, Клацид, Джозамицин,
Цефалоспорины 2-3 поколения.**

**При лечении больных инфекционным
мононуклеозом следует исключить все препараты
ампициллинового ряда: аугментин, амоксиклав,
ампициллин, ампиокс, флемоксин и др. т.к. в 70%
случаев на фоне васкулита их назначение
сопровождается выраженной токсико-аллергической
реакцией.**

Десенсибилизирующая терапия.

Вакцинопрофилактика ЭБВ инфекции

Проводится разработка вакцин на базе поверхностного ЭБВ-детерменированного гликопротеина gp350/220 - поверхностный белковый комплекс, вызывающий нейтрализацию антител.



Благодарю за внимание!

