

ГБОУ ВПО Тверская Государственная Медицинская Академия
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Кафедра Микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Вирус простого герпеса 1 и 2 ТИПОВ

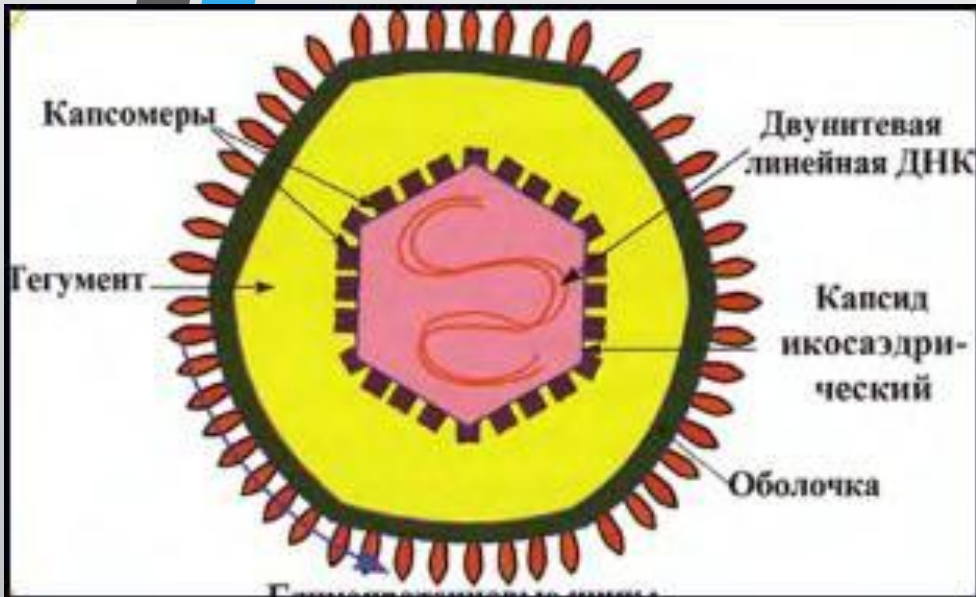
Выполнил студент 210 группы
факультета «лечебное дело»
Поляков Никита Васильевич
Преподаватель: Михайлова Елена Сергеевна

1. Таксономия, классификация

- **Вирус простого герпеса первого типа** — вид семейства вирусов герпеса, *Herpesviridae*, вызывающие у человека оральный герпес. В русскоязычной литературе также применяется аббревиатура ВПГ-1. Этот вирус является нейротрофным и нейроинвазивным, то есть после заражения мигрирует в нервную систему. HSV-1 обычно вызывает простуду на губах
- **Вирус простого герпеса второго типа** — вид семейства вирусов герпеса *Herpesviridae*, вызывающие у человека инфекции гениталий (генитальный герпес). Этот вирус является нейротрофным и нейроинвазивным, то есть после заражения мигрирует в нервную систему.

Вирус особенно опасен для людей с ослабленной иммунной системой, например для ВИЧ-инфицированных, а также для тех, кто недавно перенёс операцию по трансплантации органов, так как медикаменты, используемые при трансплантации, подавляют иммунную систему.

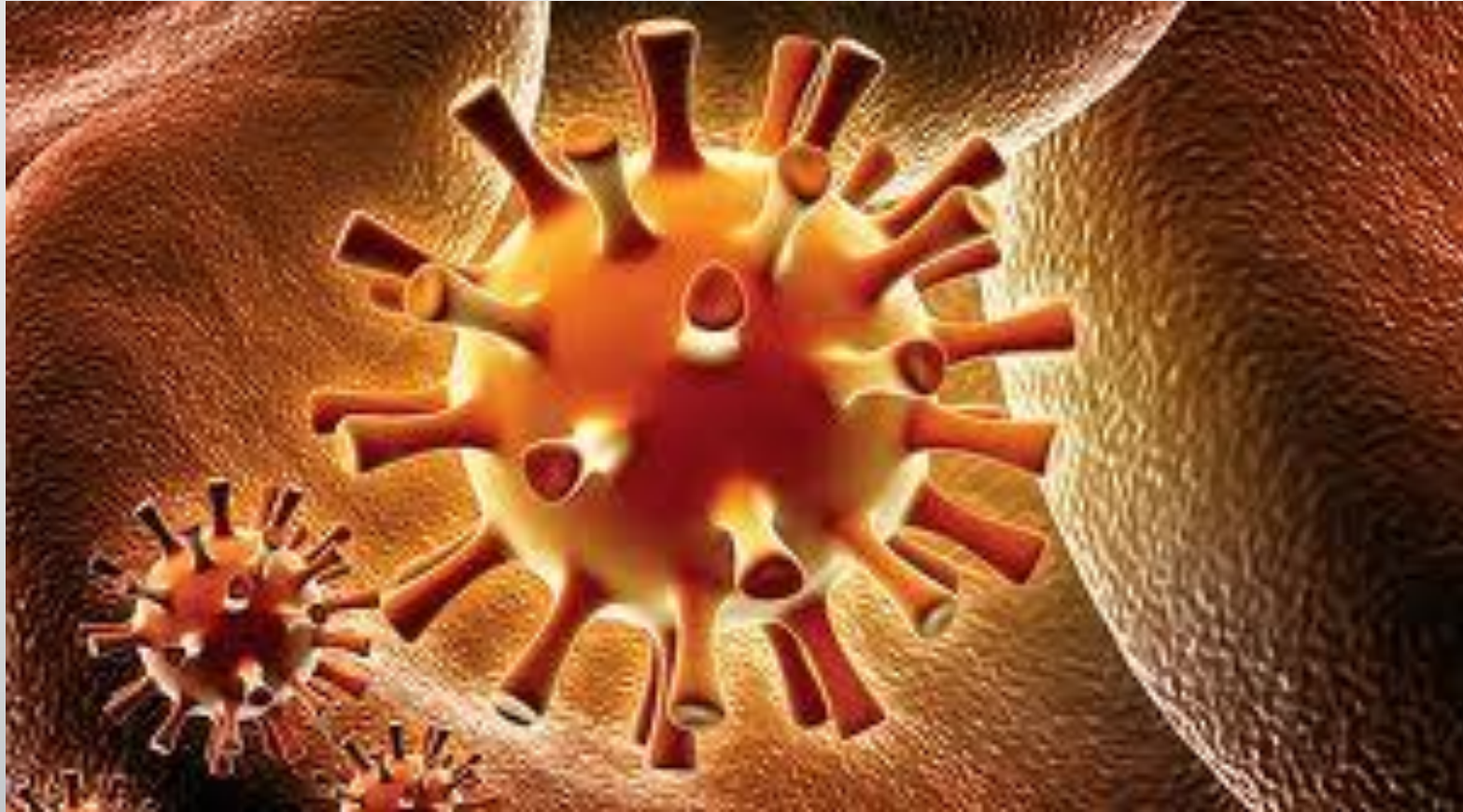
2. Морфология, размеры, особенности генома



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)

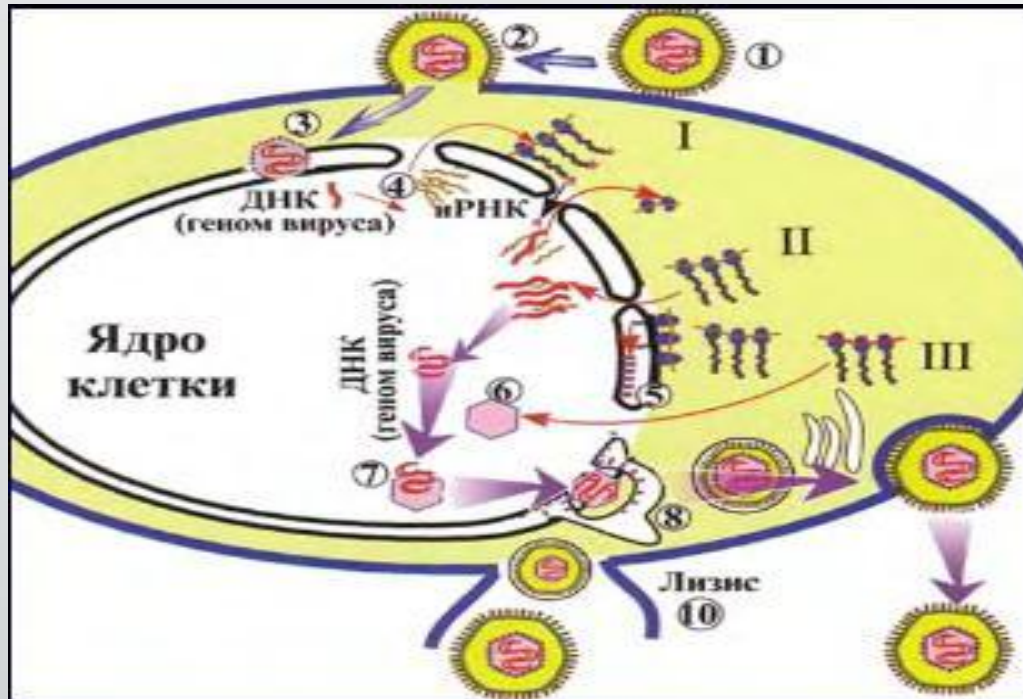
Геном – двунитевая линейная ДНК. Она состоит: у ВПГ и ЦМВ – из двух фрагментов: короткого S и длинного L, каждый из которых у ВПГ заключен между двумя наборами инвертированных повторов, позволяющим геном рекомбинировать с образованием 4 изомеров; у вируса ветряной оспы и опоясывающего герпеса ДНК также состоит из двух фрагментов, но содержит один набор инвертированных повторов, поэтому формируется две изомерные формы.



Антигенная структура

Основным протективным антигеном вируса простого герпеса типа I и II (ВПГ-1, ВПГ-2) является гликопротеин Д (gD), и в меньшей степени - гликопротеин В (gB). Очищенный gD ВПГ-1 или ВПГ-2 защищает мышей от летальной дозы как ВПГ-1, так и ВПГ-2; стимулирует образование ВН-антител, пассивное введение которых защищает мышей от летальной инфекции ВПГ; стимулирует комплементзависимую и опосредованную антителами цитотоксичность. Комбинация обоих гликопротеинов (gD и gB) усиливает протективную активность препарата. В четырех антигенных участках gD ВПГ-1 различают по крайней мере шесть эпитопов. Антитела к большинству из них нейтрализуют вирус без участия комплемента и подавляют проникновение вируса в клетку. Нейтрализация вируса и индукция протективного иммунитета приводили к активизации гуморальных и клеточных факторов иммунитета у мышей и кроликов, повышали их резистентность к экспериментальному заражению и снижали количество клеток ганглия тройничного нерва, несущих геном вируса. Нейтрализация вируса и индукция протективного иммунитета связаны с аминокислотными остатками 233-259, а адсорбция вируса - с областью в пределах первых 182 аминокислот. Точечные мутации в сайте нейтрализации gD могут сделать его нечувствительным к действию ВН-антител.

3. Этапы репродукции



После прикрепления к рецепторам клетки оболочка вириона сливается с клеточной мембраной. Освободившийся нуклеокапсид доставляет в ядро клетки ДНК вируса. Далее происходит транскрипция части вирусного генома (с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы); образовавшиеся мРНК проникают в цитоплазму, где происходит синтез (трансляция) самых ранних альфа-белков, обладающих регулирующей активностью.

Затем синтезируются ранние бета-белки – ферменты, включая ДНК-зависимую ДНК-полимеразу и тимидинкиназу, участвующие в репликации геномной ДНК вируса. Поздние гамма-белки являются структурными белками, включая капсид и гликопротеины (А, В, С, D, Е, F, G, X). Гликопротеины диффузно прилегают к ядерной оболочке. Формирующийся капсид заполняется вирусной ДНК и почкуется через модифицированные мембраны ядерной оболочки. Перемещаясь через аппарат Гольджи, вирионы транспортируются через цитоплазму и выходят из клетки путем экзоцитоза или лизиса клетки .

4. Эпидемиология

Источник инфекции - больной или носитель. Оба типа вирусов могут вызывать оральный и генитальный герпес. Вирусы передаются контактным путем (с везикулярной жидкостью, при поцелуях со слюной, при половых контактах с секретами слизистых оболочек, спермой), через предметы обихода, реже воздушно-капельным путем, через плаценту при рождении ребенка. У 80-90 % взрослых людей обнаруживаются антитела к ВПГ. Герпес широко распространен в виде спорадических случаев и небольших вспышек в детских коллективах, больницах. Возможна реактивация вируса при снижении иммунитета (рецидивирующий герпес). Начальное инфицирование ВПГ-2 происходит в жизни позже, чем инфицирование ВПГ-1, и коррелирует с возрастанием половой активности.

5. Клинические проявления

Болезнь начинается с появления на пораженных участках зуда, отека и пузырьков, заполненных жидкостью. При образовании везикулы ощущается жгучая боль. После подсыхания пузырьков и отторжения корочек рубцы не образуются. ВПГ поражает кожу (везикулы, экзема), слизистые оболочки рта, глотки (стоматит) и кишечника, печень (гепатиты), глаза (кератит и др.) и ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит). Рецидивирующий герпес обусловлен реактивацией вируса, сохранившегося в ганглиях. Он характеризуется повторными высыпаниями и поражением органов и тканей.

Генитальный герпес – результат аутоинокуляции из других пораженных участков тела, но наиболее часто встречается половой путь заражения. Образуются быстро изъязвляющиеся везикулы. У мужчин чаще поражаются головка и тело полового члена, а у женщин – половые губы и вагина, иногда шейка матки. Ранее предполагали, что ВПГ-2 может вызывать рак шейки матки, однако доказано, что эта роль принадлежит папилломавирусам.

Вирус простого герпеса, в основном ВПГ-2, проникает во время прохождения новорожденного через родовые пути матери, вызывая неонатальный герпес (герпес новорожденных), который обнаруживается на 6-й день после родов, т. е. с момента заражения. Вирус диссеминирует во внутренние органы с развитием генерализованного сепсиса. Основой предупреждения развития неонатального герпеса являются выявление и лечение генитального герпеса матери или кесарево сечение при наличии выраженных клинических симптомов инфекции.



Вирус герпеса не способен проникать через неповреждённый роговой слой кожи, что обусловлено отсутствием на нём специфических рецепторов. Герпес передаётся при прямом контакте повреждённых покровов с поражёнными участками кожи или с биологическими жидкостями инфицированного человека. Вирус HSV-2 типа передаётся исключительно транскутанно (через кожу).

Внешняя оболочка вируса сливается с клеточной мембраной. Далее вирусный нуклеокапсид оказывается в нейроплазме, где и происходит высвобождение вирусной ДНК. Далее она транспортируется по дендритам нервных окончаний в тело чувствительного нейрона, находящееся в сенсорном ганглии, где встраивается в его генетический аппарат навсегда. После проникновения вируса начинается процесс его активного воспроизводства в клетке — персистенция. При лабиальных поражениях характерна персистенция вируса в нейронах чувствительных ганглиев тройничного нерва, а при генитальных — поясничных.

У большинства людей воспроизводство и выделение вируса сразу после инфицирования происходит бессимптомно. Это может произойти более чем за неделю до или после появления первых симптомов в 50 % случаев. Возбудитель интенсивно в нём размножается, запуская литический, продуктивный тип инфекции. Происходит очаговая дегенерация эпителия: клетки увеличиваются в размерах, затем погибают, образуя очаги некроза.

Вирусы герпеса имеют циклические периоды активности (в течение 2—21 дней формируются пузырьки, содержащие вирусные частицы) и периоды ремиссии, во время которых язвочки пропадают. Генитальный герпес (HSV-2-типа), чаще протекает бессимптомно, хотя вирус размножается и может передаваться другим людям. Это наиболее характерно для вируса HSV-2-типа. Рецидивы заболевания не определены во времени, хотя выявлены некоторые триггеры заболевания. К таким факторам относится воздействие иммунодепрессантов (см. ниже). При рецидиве вирус, находящийся в латентной стадии, активизируется, в результате чего образуется множество инфекционных частиц, движущихся по отросткам нейрона, из которых они в дальнейшем переходят в эпителий кожи и слизистых оболочек. Часто снова возникают пузырьки, сопровождающиеся некротическим повреждением эпителия. Цикл репродукции вируса — 10 часов. С течением времени у организма формируется противовирусный иммунитет и частота и тяжесть рецидивов уменьшается.

Носительство чаще всего продолжается в течение первых 12 месяцев после инфицирования. Продолжительность такого носительства при иммунодефицитах (например при ВИЧ-инфекции) больше. После заражения организм начинает синтезировать антитела против конкретного HSV-типа вируса, предотвращая распространение инфекции. В случае заражения вирусом HSV-1-типа, такая сероконверсия (выработка антител) защитит организм от прочих инфекционных процессов, вызываемых этим вирусом, таких как генитальный герпес, герпетический кератит и панариций.

Антитела, которые вырабатываются после первоначальной герпетической инфекции, предотвращают заражение тем же типом вируса: у людей, перенёвших ротолицевой герпес HSV-1-типа не бывает панариция или генитального герпеса, вызываемого HSV-1.

В моногамном браке, серонегативная женщина имеет риск заражения от серопозитивного мужчины выше 30 % в год. При первой оральной инфекции продукция защитных антител займёт 6 недель, после чего гуморальный иммунитет будет способен защитить организм от повторной генитальной инфекции.

6. Лабораторная диагностика

Серологический метод. Серологический метод с IgM не позволяет различить антитела к HSV-1 и HSV-2 типам вирусов. Тем не менее, новый иммуноточечный гликопротеин G-специфичный HSV-тест даёт более чем 98 % специфичность и позволяет, таким образом, различить HSV-1 и HSV-2 типы герпеса. Некоторые зарубежные клиницисты считают, что в скором времени тест с IgM будет вытеснен новым.

Цитологический метод. В соскобе поражённого участка эпителия, окрашенного по Романовскому — Гимзе, обнаруживают многоядерные клетки с внутриклеточными включениями.

Биологический метод. При нанесении вирусного материала на скарификацию роговицы кролика возникает кератит, а в мозгу новорождённых мышат — энцефалит.

+Иммунофлюоресцентный метод, кожная аллергическая проба, пцр

7. Особенности вирусологического метода диагностики

Вирусологический метод. Заражают культуры клеток и выявляют цитопатологическое действие (ЦПД) в виде гигантских многоядерных клеток с включениями, которые разрушаются. Идентификацию осуществляют в реакции нейтрализации ЦПД, РИФ с моноклональными антителами. На хорионаллантоисной мембране куриных эмбрионов через 2—3 суток образуются белые бляшки.

8. Противовирусный иммунитет

- При первичном инфицировании образуются IgM-антитела, при рецидивах — IgG и IgA. Вследствие персистенции вируса у инфицированных людей иммунитет является нестерильным и временным — при снижении иммунитета, особенно дефиците естественных киллеров (ЕК), наступает рецидив. Кроме того, вирус герпеса сам способен индуцировать иммунодефицит, одним из механизмов которого является стимуляция синтеза «неэффективных» IgG-антител, которые супрессируют иммунитет, и подавляют ЕК. У людей, резистентных к инфекции, иммунитет осуществляется системой интерферонов, естественных киллеров и Т-киллеров, а также sIgA-антителами. У 80-90 % взрослых имеются IgG-антитела к ВПГ-1. Уровень иммунитета значительно влияет на количество и выраженность рецидивов.

9. Специфическая профилактика

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

10. Этиотропное лечение

На данный момент не существует метода, позволяющего удалить вирус из организма. Антивирусные препараты лишь снижают частоту, продолжительность и тяжесть рецидивов. Анальгетики, например ибупрофен и парацетамол только уменьшают боль и лихорадку. Местные анестетики, такие как прилокаин, лидокаин, бензокаин и литетракаин также снимают зуд и болевые ощущения.

Против герпетических инфекций эффективны: ацикловир, валацикловир, фамцикловир, пенцикловир. Ацикловир был открыт первым, существует множество его дженериков.

Доказано, что ацикловир и валацикловир эффективны при лечении лицевого герпеса (на губах), в том числе у раковых больных. Доказательства в поддержку использования ацикловира при терапии первичного герпетического гингивостоматита, не так сильны.

11. Профилактика

Специфическая профилактика рецидивирующего герпеса осуществляется в период ремиссии многократным введением инактивированной культуральной герпетической вакцины из штаммов ВПГ-1 и ВПГ-2.