

ВЭБ-ИНФЕКЦИЯ

Российский Государственный Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова

Кафедра детских инфекционных болезней РГМУ

Презентацию выполнил студент 631гр“Б”
Крюков Егор Александрович

Москва 2009

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕСВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА (СЕМЕЙСТВО HERPESVIRIDAE)

Подсемейство	Название вируса (общепринятое и официальное)		Цитопатология	Латентная инфекция	Заболевание
Alphaherpesvirinae*	Herpes simplex тип 1 (Вирус простого герпеса)	ГВЧ-1	Цитолиз эпителия	В нейронах	Оральный герпес, энцефалит
	Herpes simplex тип 2 (Вирус простого герпеса)	ГВЧ-2			Генитальный герпес, менингоэнцефалит
	Varicella-zoster virus (Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса)	ГВЧ-3			Ветряная оспа, опоясывающий герпес (лишай)
Betaherpesvirinae	Цитомегаловирус	ГВЧ-5	Цитомегалия	В моноцитах, лимфоцитах	Цитомегалия, рак предстательной железы?
	Herpes lymphotropic virus	ГВЧ-6	Лимфопролиферативное действие	В Т-клетках	Экзантема младенцев (до 2 лет), синдром хронической усталости
	Герпесвирус человека типа 7	ГВЧ-7			
Gammaherpesvirinae	Вирус Эпштейна—Барр	ГВЧ-4	Лимфопролиферативное действие	В лимф. ткани, В-клетках	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома
	Герпесвирус человека типа 8	ГВЧ-8		В лимф. ткани	Саркома Капоши?

СТРОЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСОВ

Герпесвирусы- крупные оболочечные ДНК-содержащие вирусы. Вирион имеет овальную форму, диаметр 150-200 нм. В центральной части находится ДНК, окруженная икосаэдрическим капсидом. Снаружи вирус окружает оболочка с гликопротеиновыми шипами, сформированными из внутреннего слоя ядерной мембраны клетки. Тегумент (пространство между капсидом и оболочкой) содержит вирусные белки и ферменты, необходимые для инициации репликации.

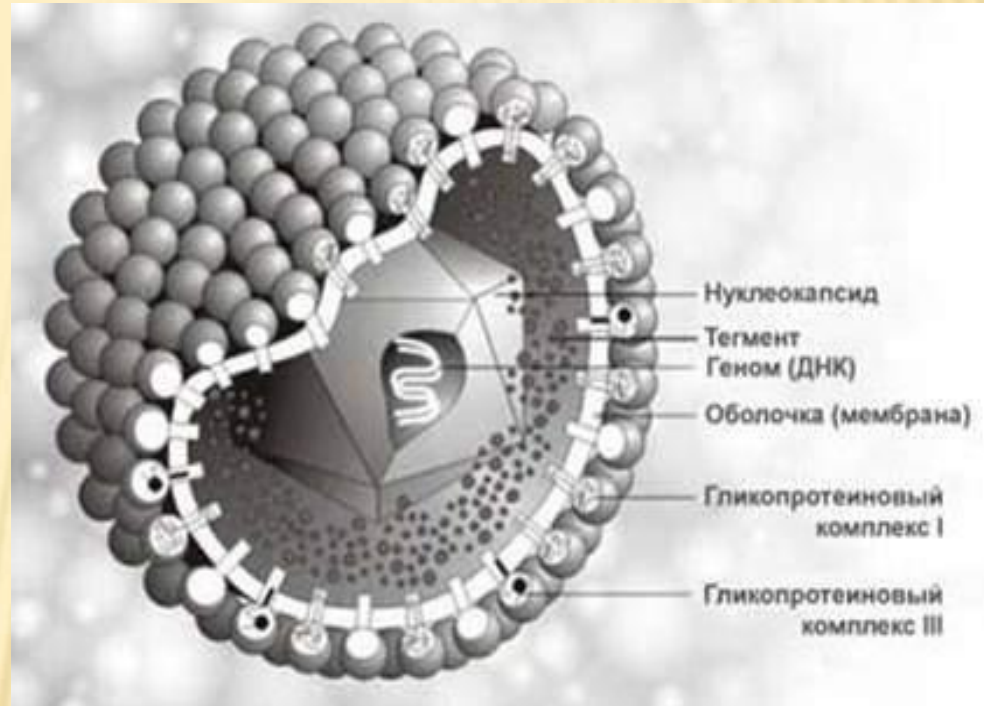


СХЕМА РЕПРОДУКЦИИ ГЕРПЕСВИРУСОВ

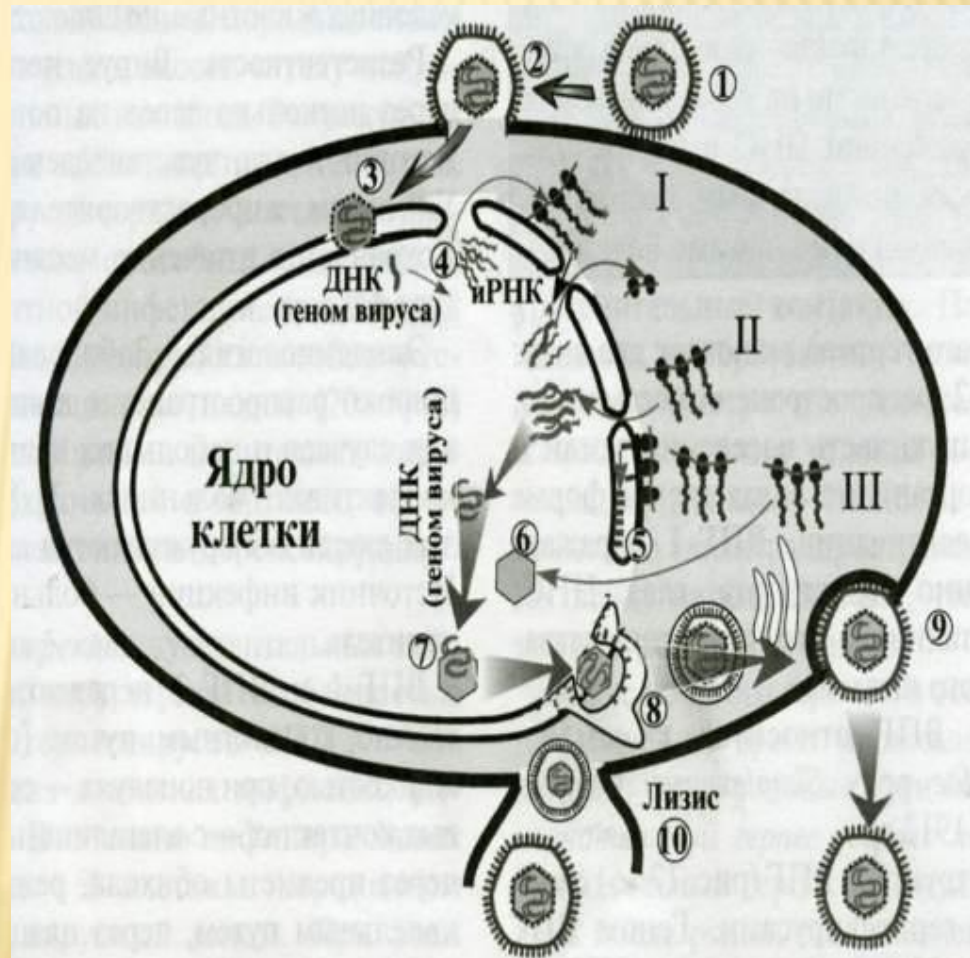


Рис. 17.14. Схема репродукции герпесвирусов

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Болезнь, обусловленная вирусом Эпштейна—Барр (синонимы: болезнь Филатова, железистая лихорадка), характеризуется:

- Лихорадкой
- Генерализованной лимфаденопатией
- Тонзиллитом
- Увеличением печени и селезенки
- Характерными изменениями гемограммы

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Впервые болезнь была описана Н. Ф. Филатовым в 1885 г. Она получила название «железистая лихорадка». В 1890 г. К. А. Раухфус описал тяжелые осложненные формы болезни. Термин «инфекционный мононуклеоз» впервые предложили Sprunt и Evans в 1920 г. Вирус, вызывающий заболевание, был открыт в 1964 г. (Epstein, Barr).

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — вирус Эпштейна—Барр представляет собой В-лимфотропный вирус человека, относящийся к группе герпеса. Вирус содержит ДНК, вирион состоит из капсида диаметром 120—150 нм, окруженного оболочкой, содержащей липиды. Вирус обладает тропизмом к В-лимфоцитам. Помимо инфекционного мононуклеоза этот вирус играет этиологическую роль в лимфоме Беркита, назофарингеальной карциноме и лимфомах у лиц с ослабленным иммунитетом. Вирус может длительное время персистировать в клетках хозяина в виде латентной инфекции. Имеет антигенные компоненты, общие с другими вирусами группы герпеса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инфекции — больной человек, в том числе стертой формой болезни, а также вирусоноситель. Заболевание малоконтагиозно. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем, но чаще со слюной (например, при поцелуях), возможна передача инфекции при переливании крови, половым путем и перинатально. Вирус выделяется во внешнюю среду в течение 18 мес. после первичной инфекции, что доказано исследованиями материала, взятого из зева. Если взять смывы из ротоглотки у серопозитивных здоровых лиц, то у 15—25% также обнаруживается вирус Эпштейна—Барр. При отсутствии клинических проявлений вирусы выделяются во внешнюю среду периодически. При заражении добровольцев смывами зева больных инфекционным мононуклеозом отмечались лишь лабораторные изменения (лейкоцитоз, моноцитоз и др.), но развернутой клинической картины болезни не было ни в одном случае. Малая контагиозность связана с высоким процентом иммунных лиц (свыше 50%). Максимальная частота инфекционного мононуклеоза отмечается в возрасте 14—18 лет. Очень редко болеют лица старше 40 лет.

ПАТОГЕНЕЗ

Воротами инфекции служит слизистая оболочка зева и ротоглотки. Продуктивную инфекцию поддерживают В-лимфоциты, которые являются единственными клетками, имеющими поверхностные рецепторы для вируса. Во время острой фазы болезни вирусные антигены обнаруживают в ядрах более 20% циркулирующих В-лимфоцитов. После стихания инфекционного процесса вирусы можно обнаружить лишь в единичных В-лимфоцитах и эпителиальных клетках носоглотки. Нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунитет, что способствует наслоению вторичной инфекции. Вирус избирательно поражает лимфоидную и ретикулярную ткань, что выражается в генерализованной лимфаденопатии, увеличении печени и селезенки, появлении в крови атипичных мононуклеаров. Инфильтрация одноядерными элементами может наблюдаться в печени, селезенке и других органах. Повторных заболеваний не отмечается. Длительное персистирование вируса в организме обуславливает возможность формирования хронического мононуклеоза и реактивации инфекции при ослаблении иммунитета. Причинами смерти при мононуклеозе чаще служит спонтанный разрыв селезенки, который связывают с циркуляторными расстройствами, обусловленными гиперплазированными клеточными элементами. Реже причиной смерти бывают расстройства нервной системы (полирадикулоневрит) или удушье в результате отека гортани, глотки и надгортанника.

ПАТОГЕНЕЗ-ПОСЛЕДНИЕ ДАННЫЕ

Заболеваемость инфекционным мононуклеозом за последнее десятилетие возросла более чем в четыре раза. Согласно современным данным, вирус Эпштейна-Барр обнаруживается у 90—92% населения Земного шара, 60% заболевших инфекционным мононуклеозом — лица в возрасте от 2 до 20 лет. При этом первичное инфицирование в 90—95% происходит в раннем детском возрасте (до трех лет).

Важной особенностью ВЭБ является избирательное инфицирование В-лимфоцитов через специфический рецептор CD21. Долгое время В-лимфоциты считались единственной мишенью ВЭБ в организме больного. Однако, позже было установлено, что инфицируются также клетки эпителия носоглотки и нейтрофилы. Возможно инфицирование Т-лимфоцитов, а также дендритных клеток, несущих на поверхности рецептор CD21.

Иммунные нарушения при инфекционном мононуклеозе носят комплексный характер, они касаются как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, влекут за собой утяжеление течения, учащение осложнений заболевания, что отражает суть инфекционного мононуклеоза как болезни иммунной системы.

СИМПТОМЫ И ТЕЧЕНИЕ

- ▣ *Инкубационный период* колеблется от 4 до 15 дней (чаще около недели). Заболевание, как правило, начинается остро. К 2—4-му дню болезни лихорадка и симптомы общей интоксикации достигают наибольшей выраженности. С первых дней появляется слабость, головная боль, миалгия и артралгия, несколько позже — боли в горле при глотании. Температура тела 38—40° С. Длительность лихорадки 1—3 недели, реже дольше.
- ▣ Тонзиллит появляется с первых дней болезни или развивается позднее на фоне лихорадки и других проявлений болезни (с 5—7-го дня). Он может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим с образованием фибриновых пленок (напоминающих иногда дифтерийные). Некротические изменения в зеве выражены особенно сильно у больных со значительным агранулоцитозом.
- ▣ Лимфаденопатия наблюдается почти у всех больных. Чаще поражаются углочелюстные и заднешейные лимфатические узлы, реже — подмышечные, паховые, кубитальные. Поражаются не только периферические лимфатические узлы. У некоторых больных может наблюдаться довольно выраженная картина острого мезаденита. У 25% больных отмечается экзантема. Сроки появления и характер сыпи изменяются в широких пределах. Чаще она появляется на 3—5-й день болезни, может иметь макуло-папулезный (кореподобный) характер, мелкопятнистый, розеолезный, папулезный. Элементы сыпи держатся 1-3 дня и бесследно исчезают. С 3—5-го дня болезни почти у всех больных увеличивается печень и селезенка, увеличение сохраняется до 3—4 нед. Особенно выражены изменения печени при желтушных формах инфекционного мононуклеоза. Увеличивается содержание сывороточного билирубина, повышается активность аминотрансфераз, особенно АсАТ, повышается активность щелочной фосфатазы.
- ▣ В периферической крови отмечается лейкоцитоз ($9-10 \times 10^9/\text{л}$), число одноядерных лейкоцитов (лимфоциты, моноциты, атипичные мононуклеары) к концу 1-й недели достигает 80—90%. Мононуклеарная реакция сохраняется несколько месяцев (3—6) и даже лет.

ХРОНИЧЕСКИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

К этой форме болезни относят случаи при наличии следующих критериев:

I. Перенесенное не более чем за 6 мес. тяжелое заболевание, диагностированное как первичное заболевание инфекционным мононуклеозом с высоким титром антител к вирусу Эпштейна—Барр.

II. Гистологически подтвержденное вовлечение в процесс ряда органов, в частности следующих:

- интерстициальная пневмония;
- гипоплазия элементов костного мозга;
- увеит;
- лимфаденопатия;
- персистирующий гепатит;
- спленомегалия.

III. Нарастание количества вируса Эпштейна—Барр в пораженных тканях (доказанному методом антикомплементарной иммунофлюоресценции с ядерным антигеном вируса Эпштейна—Барр).

Клинические проявления хронического инфекционного мононуклеоза разнообразны. Почти во всех случаях отмечается общая слабость, быстрая утомляемость, плохой сон, головная боль, боли в мышцах, небольшое повышение температуры тела, лимфаденопатия, пневмония, увеиты, фарингиты, тошнота, боли в животе, диарея. Далеко не у всех больных было увеличение печени и селезенки. Часто отмечалась герпетическая сыпь как в виде орального герпеса (26%), так и в виде генитального (38%), иногда появляются и другие элементы сыпи. При исследовании крови отмечается лейкопения, тромбоцитопения.

Злокачественные новообразования, связанные с вирусом Эпштейна-Барр, нельзя относить к вариантам течения мононуклеоза. Это самостоятельные нозологические формы, хотя и обусловленные тем же возбудителем, что и инфекционный мононуклеоз. К таким болезням относится лимфома Беркита. Заболевают преимущественно дети старшего возраста, болезнь характеризуется появлением внутрибрюшинных опухолей.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Разрыв селезенки, аутоиммунная гемолитическая анемия, энцефалит, менингоэнцефалит, синдром Гийена—Барр, полиневрит, поперечный миелит, обструкция дыхательных путей.

Критические состояния могут быть обусловлены разрывом селезенки, энцефалитом и обструкцией дыхательных путей.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- ❑ Распознавание основывается на ведущих клинических симптомах (лихорадка, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, изменения периферической крови). Большое значение имеют гематологические исследования. Характерно увеличение числа лимфоцитов (свыше 15% по сравнению с возрастной нормой) и появление атипичных мононуклеаров (свыше 10% всех лейкоцитов).
- ❑ Для лабораторного подтверждения диагноза используют ряд серологических реакций, представляющих модификации гетероагглютинации: 1) реакция Пауля—Буннеля (реакция агглютинации бараньих эритроцитов), диагностический титр 1:32 и выше, часто дает ложноположительные результаты; 2) реакция ХД/ПБД (реакция Хэнгэнцуи—Дейхера—Пауля—Буннеля—Дэвидсона), положительной она считается, когда в сыворотке крови больного имеются антитела, агглютинирующие бараньи эритроциты 3) реакция Гоффа и Бауэра — агглютинация сывороткой крови больного формализованных лошадиных эритроцитов (4% взвесь), реакция проводится на стекле, результаты учитывают через 2 мин. Реже используют другие реакции.
- ❑ Из специфических методов наиболее информативным является определение антител к вирусу Эпштейна—Барр, в частности к вирусному капсиду, связанных с иммуноглобулинами класса IgM. Эти антитела появляются одновременно с клиническими симптомами и сохраняются в течение 1-2 мес. Реакция положительна у 100% больных. Антитела к ядерным антигенам вируса Эпштейна—Барр появляются лишь через 3—6 нед. от начала заболевания (у всех больных) и сохраняются в течение всей жизни.
- ❑ Инфекционный мононуклеоз необходимо дифференцировать от ангины, локализованной формы дифтерии зева, от начальных проявлений ВИЧ-инфекции, от ангинозных форм листериоза, от вирусных гепатитов (желтушные формы), а также от некоторых заболеваний крови, сопровождающихся генерализованной лимфаденопатией.

СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В современных высокотехнологичных лабораториях, таких как Invitro и XXI век для диагностики ВЭБ-инфекции используются следующие тесты:

- ❑ **Антитела класса IgM (EBV VCA-IgM)** к капсидному антигенному комплексу вируса Эпштейна-Барр, характерны для острой инфекции. Они появляются в ранней фазе и исчезают в течение 4 - 6 недель от начала острой первичной инфекции. Этот тип антител выявляется также и при реактивации инфекции. Наличие VCA-IgM на фоне отсутствия анти-EBNA IgG подтверждает первичную инфекцию.
- ❑ **Антитела класса IgG (EBV VCA IgG)** к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр. Маркёр текущей или перенесённой инфекции. VCA IgG появляются вскоре после VCA IgM и в острой стадии инфекции обнаруживаются практически у всех больных. После выздоровления VCA IgG сохраняются пожизненно. При реактивации инфекции титры этих антител растут. Отрицательный результат данного теста обычно исключает прошлую инфекцию, хотя не всегда исключает острую инфекцию.
- ❑ **Антитела класса IgG (EBNA IgG)** к нуклеарному антигену вируса Эпштейна-Барр. Маркёр имевшей место в прошлом инфекции. Антитела класса IgG к ядерному антигену (IgG-EBNA-антитела) появляются через 4 - 6 месяцев после начала инфекции, в том числе и протекающей в стёртых формах, а затем, в небольших титрах, выявляются пожизненно. Их можно обнаружить у более 50% подростков и более 90% взрослых людей. IgG-EBNA-антитела выявляются на поздних сроках после острой инфекции, на фоне латентной инфекции, а также при реактивации и хронической инфекции. Применяются в качестве маркёра паст-инфекции.
- ❑ **Антитела класса IgG (anti-EBV EA-D IgG)** к раннему антигену вируса Эпштейна-Барр. Маркёр острой инфекции. Ранние антигены (EA) появляются в раннюю фазу литического жизненного цикла вируса – при острой первичной инфекции, а также при реактивации инфекции вирусом Эпштейна-Барр. Антитела класса IgG к ранним антигенам при остром инфекционном мононуклеозе появляются на 1 - 2 неделе инфекции и исчезают в среднем через 3 - 4 (до 6) месяца. В большинстве случаев присутствие антител к ранним антигенам вируса Эпштейна-Барр характерно для острой инфекции. На фоне отсутствия антител к нуклеарным антигенам (анти-EBNA IgG), наличие антител к ранним антигенам свидетельствует о первичной инфекции. Иногда антитела к ранним антигенам у выздоровевших людей могут сохраняться в течение длительного периода. Антитела к ранним антигенам выявляются также при хронической активной инфекции вирусом Эпштейна-Барр, которая наблюдается редко.
- ❑ **Определение ДНК (EBV DNA)** - Качественное определение ДНК вируса Эпштейна - Барр методом ПЦР из различных биоматериалов больного(кровь, соскоб эпителиальных клеток, моча...).

ЛЕЧЕНИЕ

При легких формах болезни можно ограничиться назначением витаминов и симптоматической терапией. Из этиотропных препаратов перспективными являются ацикловир и альфаинтерферон, которые в пробирке подавляют репликацию вируса Эпштейна—Барр, однако эффективность их в клинике при лечении больных инфекционным мононуклеозом еще не доказана. Для лечения используют кортикостероидные препараты, которые могут существенно сократить длительность лихорадки и воспалительных изменений в зеве, однако их назначать следует лишь при тяжелых формах инфекционного мононуклеоза, а также при наличии некоторых осложнений. В частности, кортикостероиды оказывают быстрый эффект при обтурации дыхательных путей, их назначают при гемолитической анемии и при неврологических осложнениях. При выраженных некротических изменениях в зеве назначают антибиотики. Антибиотики назначают также при осложнениях пневмонией. При разрыве селезенки необходимо немедленное хирургическое вмешательство. При хроническом мононуклеозе проводится симптоматическая и патогенетическая терапия. У детей в основном применяется только виферон и анаферон детский.

ПРОГНОЗ

При неосложненных формах прогноз благоприятный. При тяжелых осложнениях (разрыв селезенки, обтурация дыхательных путей, энцефалиты) прогноз серьезный.

ПРАВИЛА ВЫПИСКИ

Выписка реконвалесцентов из стационара проводится после нормализации температуры тела, исчезновения симптомов общей интоксикации, восстановления функций органов и систем. Изменения гемограммы сохраняются длительное время и не являются противопоказанием для выписки из стационара.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Длительность диспансеризации 6—12 мес. (в зависимости от тяжести болезни). Осмотр врачами проводится в следующие сроки: 10 дней, 30 дней, затем 1 раз в месяц. В эти сроки проводится общий анализ крови. По показаниям привлекаются гематолог (длительность более 6 мес, остаточные изменения периферической крови), невропатолог (неврологические осложнения). К основным лечебно-профилактическим мероприятиям относятся:

- ❑ Ограничение физических и психоэмоциональных нагрузок в первые 1—3 мес.
- ❑ Полноценная диета.
- ❑ Режим труда и отдыха.
- ❑ Витаминотерапия (поливитамины) в течение 1—3 мес.

БОЛЬНЫЕ



БОЛЬНЫЕ



Спасибо за внимание!