

**федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
“Уральский государственный медицинский университет”  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии**

**Литусов Н.В.**

**Герпесвирусы**

**Иллюстрированное учебное пособие**

**Екатеринбург  
2018**

УДК 616

Рецензент: профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ доктор медицинских наук профессор Слободенюк А.В.

Литусов Н.В. Герпесвирусы. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 26 с.

Иллюстрированное учебное пособие “Герпесвирусы” подготовлено в качестве информационного сопровождения самостоятельной работы студентов, изучающих частную вирусологию. Учебное пособие разработано в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочих программ по микробиологии и вирусологии.

В иллюстрированном учебном пособии приводятся сведения о таксономическом положении, структуре, особенностях строения, репродукции герпесвирусов, клинике, диагностике, лечении и профилактике герпесвирусной инфекции. Пособие содержит вопросы для контроля усвоения материала и тренировочные тестовые задания. Пособие снабжено иллюстрациями, помогающими усваивать изучаемый материал.

Иллюстрированное учебное пособие предназначено для работы студентов как при подготовке к практическим занятиям, так и непосредственно на практических занятиях.

© ФГБОУ ВО УГМУ, 2018

© Литусов Н.В.

## Содержание

Введение .....	4
Таксономическое положение .....	4
Морфология вирионов .....	5
Жизненный цикл герпесвирусов.....	7
Резистентность герпесвирусов.....	8
Вирусы простого герпеса.....	8
Вирус ветряной оспы - опоясывающего герпеса .....	14
Цитомегаловирус.....	18
Вопросы для контроля усвоения материала .....	21
Тренировочные тесты .....	21
Литература .....	25

## Введение

Герпесвирусы представляют собой большую группу крупных вирусов, вызывающих у человека герпесвирусную инфекцию. Герпесвирусная инфекция является самой распространенной вирусной инфекцией человека. Проявления герпесвирусной инфекции многообразны - от локального лабиального герпеса (губной лихорадки) до генерализованных форм, врожденных уродств и злокачественных опухолей; от острых заболеваний до латентных инфекций. Герпесвирусная инфекция протекает как в виде спорадических случаев, так и в виде эпидемических вспышек. В организме человека отмечается длительная, часто пожизненная персистенция герпесвирусов, создающая постоянную угрозу рецидивов. Получив герпесвирусы в детстве или даже в утробе матери, почти каждый человек остается носителем этих вирусов на всю жизнь.

## Таксономическое положение

Семейство герпесвирусов включает более 80 вирусов, поражающих человека и животных. Название семейства происходит от греческого слова *herpes* – опоясывающий, ползучий. Это связано с тем, что при герпетических поражениях слизистых оболочек и кожи формируются везикулы, которые лопаются с образованием расползающихся эрозий.

Герпесвирусы относятся к порядку *Herpesvirales* семейству *Herpesviridae*, которое объединяет 3 подсемейства.

**Подсемейство *Alphaherpesvirinae*** включает следующие рода патогенных для человека вирусов:

- род *Simplexvirus* включает **вирус простого герпеса типа 1** (*Human alphaherpesvirus 1* или *Herpes simplex virus 1*, HHV-1) и **вирус простого герпеса типа 2** (*Human alphaherpesvirus 2* или *Herpes simplex virus 2*, HHV-2);

- род *Varicellovirus* включает **вирус ветряной оспы - опоясывающего герпеса** (опоясывающего лишая) или герпесвирус человека типа 3 (*Human alphaherpesvirus 3*, или *Human herpesvirus 3*, или *Varicella-zoster virus*, HHV-3).

Вирусы этого подсемейства характеризуются быстрой репликацией и цитопатическим действием на культуры клеток. Репродукция альфагерпесвирусов происходит в различных типах клеток. Альфагерпесвирусы хорошо размножаются в эпителиальных клетках и фибробластах человека и животных. Они способны к персистенции в нервных ганглиях, обуславливая латентную инфекцию.

**Подсемейство *Betaherpesvirinae*** включает следующие рода патогенных для человека герпесвирусов:

- род *Cytomegalovirus* включает **цитомегаловирус** или **герпесвирус человека типа 5** (*Human betaherpesvirus 5* или *Human cytomegalovirus*, HHV-5);

- род *Roseolovirus*, представителями которого являются **герпесвирусы человека 6 и 7** (*Human betaherpesvirus 6A*, *Human betaherpesvirus 6B* и *Human betaherpesvirus 7*, HHV-6, HHV-7).

Вирусы подсемейства *Betaherpesvirinae* характеризуются медленным ростом в различных видах клеток (клетках эпителия слюнных желез, почек, лимфоцитах),

которые при этом увеличиваются в размерах (цитомегалия). Вызванная ими инфекция может принимать генерализованную или латентную форму.

**Подсемейство *Gammapherpesvirinae*** включает следующие рода патогенных для человека герпесвирусов:

- род *Lymphocryptovirus*, включающий вирус Эпштейна-Барр или герпесвирус человека типа 4 (*Human gammaherpesvirus 4* или Epstein-Barr virus, HHV-4);

- род *Rhadinovirus*, включающий герпесвирус человека типа 8 (*Human gammaherpesvirus 8* или герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, HHV-8).

Вирусы этого подсемейства характеризуются тропностью к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых они способны длительно персистировать, вызывая лимфопролиферативное действие и развитие лимфом и сарком.

## Морфология вирионов

Герпесвирусы представляют собой крупные сферические оболочечные ДНК-содержащие вирусы диаметром 150-200 нм. Вирион герпесвирусов состоит из генома, капсида, тегумента и суперкапсида.

**Геном** герпесвирусов представлен двухнитевой линейной молекулой ДНК, содержащей два ковалентно связанных между собой фрагмента (короткий S-фрагмент и длинный L-фрагмент). Геном герпесвирусов детерминирует синтез большого количества белков (свыше 200), причем часть из них является неструктурными (участвуют в репродукции вируса), а другая часть входит в состав вирионов (структурные белки). ДНК-геном герпесвирусов имеет вид катушки (тороида), закрученной вокруг волокнистого ядра.

Геном покрыт **капсидом**, образуя **нуклеокапсид** (ядро, кор) кубической симметрии. Капсид представляет собой икосаэдрическую (двадцатигранную) структуру. Капсид содержит 162 капсомера, в том числе 150 шестиугольных капсомеров (гексамеров) и 12 пятиугольных капсомеров (пентамеров), сформированных из основного капсидного белка (major capsid protein). Каждый капсомер имеет форму удлиненной полой призмы. Капсомеры связаны с гетеротримерами, называемыми триплексами. Эти триплексы образованы одной молекулой триплексного протеина 1 (TRX1) и двумя молекулами триплексного протеина 2 (TRX2). Триплексные белки участвуют в транспорте ДНК в ядро клетки.

**Вершинный переход** (портал) представляет собой белковую структуру, предназначенную для входа вирусной ДНК в капсид и выхода из него.

Структура капсида герпесвирусов представлена на рисунке 1.

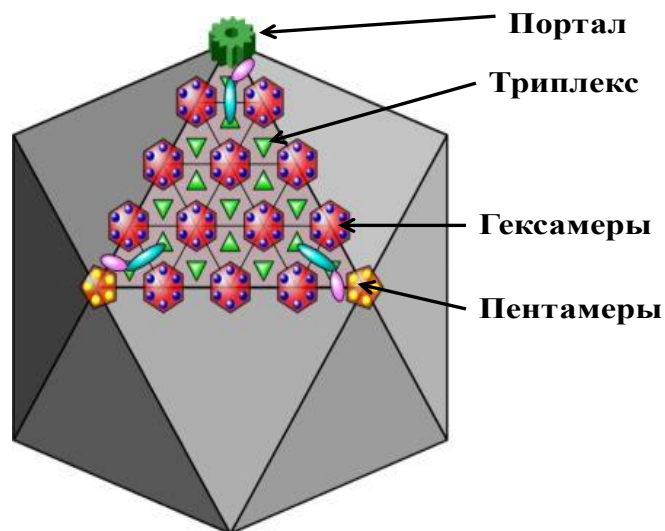


Рисунок 1 – Структура капсида герпесвирусов. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Снаружи вирион покрыт наружной оболочкой (**суперкапсидом**). Суперкапсидная оболочка герпесвирусов представляет собой липидный бислой с гликопротеиновыми шипами. Суперкапсид образован фрагментами ядерной и цитоплазматической мембран инфицированной клетки. Количество интегрированных в суперкапсид гликопротеинов у разных видов герпесвирусов различное.

Между капсидом и суперкапсидом располагается покровная оболочка или **тегумент** (лат. *tegumentum* - покрытие). Тегумент содержит белки и ферменты, необходимые для репликации вирусного генома в зараженной клетке. Выделяют два слоя тегумента: внутренний и внешний.

Строение вириона герпесвирусов представлено на рисунке 2.

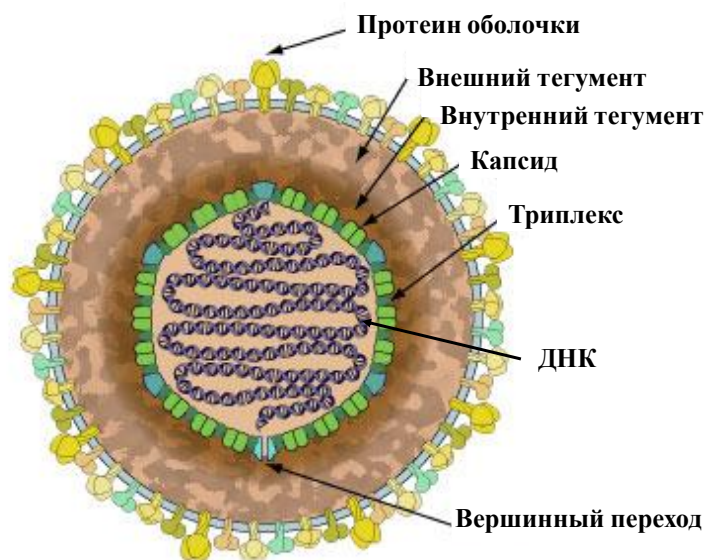


Рисунок 2 – Строение вириона герпесвирусов. Заимствовано и адаптировано с сайта ViralZone.

## Жизненный цикл герпесвирусов

Проникновение герпесвируса внутрь клетки начинается с прикрепления вирусных суперкапсидных шипов (гликопротеинов) к клеточным рецепторам. Затем происходит слияние суперкапсида с клеточной мембраной. В цитоплазму клетки попадает нуклеокапсид, покрытый тегументом. В последующем нуклеокапсид освобождается от тегумента и доставляет в ядро клетки вирусную ДНК. В ядре зараженной клетки происходит синтез ДНК дочерних вирионов с участием вирусной ДНК-зависимой ДНК-полимеразы и иРНК с помощью клеточной полимеразы. Образовавшаяся иРНК выходит в цитоплазму клетки, где синтезируются вирусные белки, часть из которых (капсидные белки) затем мигрирует в ядро. Внутри ядра незрелые капсиды заполняются дочерними молекулами ДНК, формируя нуклеокапсиды. Сборка вирусных частиц осуществляется на внутренней поверхности ядерной мембраны. Новое поколение вирионов (до  $10^5$  вирусных частиц) появляется в ядре клетки уже через 6 часов после заражения. Дочерние вирионы выходят из ядра клетки путем почкования через модифицированные мембраны ядерной оболочки и транспортируются к плазматической мембране клетки, в которую предварительно включаются белки суперкапсида. Таким образом, суперкапсид образуется из модифицированных фрагментов ядерной и цитоплазматической мембран. Выход дочерних вирионов из клетки происходит путем лизиса зараженной клетки или экзоцитоза. Жизненный цикл герпесвирусов представлен на рисунке 3.

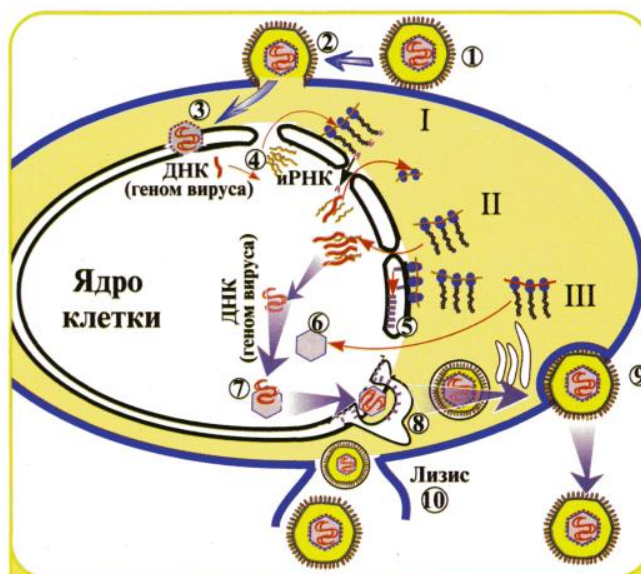


Рисунок 3 – Схема репродукции герпесвируса (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003). 1 – прикрепление вириона к рецепторам клетки; 2 – слияние оболочки вириона с клеточной мембраной; 3 – освобождение нуклеокапсида и его транспортировка в ядро клетки; 4 – транскрипция части вирусного генома с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы, образование иРНК, ее проникновение в цитоплазму клетки и синтез белков (I – ранние альфа-белки, II – ранние бета-белки, III – поздние гамма-белки); 5 – диффузное прилегание гликопротеинов к ядерной оболочке; 6 – формирование капсида; 7 – заполнение капсида вирусной ДНК; 8 – почкование

нуклеокапсида через модифицированные мембраны ядерной оболочки; 9 – выход вирионов из клетки путем экзоцитоза; 10 – выход вирионов при лизисе клетки.

При экзоцитозе многие вирионы, не завершив почкования, связываются с соседними клетками, обуславливая очередной цикл репродукции вирусов. В результате такого механизма формируются многоядерные клетки (симпласты) с внутриядерными включениями. Симпласты являются нежизнеспособными образованиями.

## Резистентность герпесвирусов

Герпесвирусы термолабильны: они инактивируются при 52<sup>o</sup>C в течение 30 минут, при 37<sup>o</sup>C – в течение 10 часов. Герпесвирусы способны длительно сохраняться при низких температурах, особенно при температуре минус 70<sup>o</sup>C. Они быстро инактивируются УФ лучами, спиртом, детергентами.

## Вирусы простого герпеса

Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (*Human alphaherpesvirus 1* и *Human alphaherpesvirus 2*) вызывают герпетическую инфекцию или простой герпес (*herpes simplex*), который характеризуется везикулезными высыпаниями на коже и слизистых оболочках ротовой полости, половых органов, глаз и возможным поражением ЦНС и внутренних органов. Герпесвирусная инфекция характеризуется пожизненным носительством вируса (персистенцией) и рецидивами болезни.

Оба типа вирусов могут вызывать поражения различной локализации. Однако вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) чаще поражает слизистые оболочки ротовой полости и глотки (лабиальный герпес, губная лихорадка), а вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) чаще поражает слизистые оболочки половых органов (генитальный герпес).

**Особенности строения вирусов простого герпеса.** Вирусы простого герпеса имеют структуру, характерную для других герпесвирусов (рисунок 4).

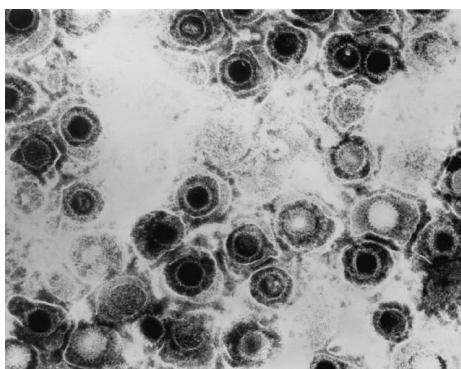


Рисунок 4 - Электронная микрофотография вируса простого герпеса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.



На поверхности вириона располагаются гликопротеиновые шипы gA, gB, gC, gD и gF. Функция этих гликопротеинов различная: одни из них участвуют в слиянии вирионов с клеточной мембраной, другие обеспечивают уклонение от иммунных факторов организма, маскируя вирус и вирусинфицированные клетки. Основными иммуногенами являются гликопротеины gB, gC и gD, индуцирующие образование вируснейтрализующих антител.

**Эпидемиология простого герпеса.** Вирусы простого герпеса вызывают поражения практически у каждого человека. Инфицирование может произойти как в детские годы, так и в зрелом возрасте. **Источником инфекции** является инфицированный человек (больной или вирусоноситель). Основные **механизмы передачи инфекции** – контактный и вертикальный. Реже возможна реализация аэрогенного механизма воздушно-капельным путем. Основным **путем передачи ВПГ-1** является непосредственный контакт (например, при поцелуях), а основным путем инфицирования ВПГ-2 является половой. ВПГ-1 обычно проникает через эпителий слизистой оболочки ротовой полости и носоглотки, а ВПГ-2 – через эпителий половых органов. Однако известны случаи генитальной инфекции, вызванной ВПГ-1, после орального полового акта. Возможно перинатальное заражение при прохождении плода по родовым путям инфицированной матери. Внутриутробное заражение наблюдается редко. Первичное заражение вирусом простого герпеса типа 1, как правило, происходит в раннем детстве – от 6 месяцев до 2 лет (до 6 месяцев организм ребенка защищен антителами матери).

Однажды попав в организм человека, вирус простого герпеса через нервные окончания проникает в нервные ганглии, откуда периодически мигрирует на периферию, вызывая рецидивы заболевания. Этому способствуют такие факторы как авитаминоз, перегрев или переохлаждение организма, физические или психоэмоциональные нагрузки, воспалительные процессы, вредные привычки и др.

**Патогенез простого герпеса.** Первично вирус простого герпеса проникает в организм через слизистые оболочки ротовой полости, ротоглотки и носоглотки (чаще ВПГ-1) и слизистые оболочки половых органов (чаще ВПГ-2). Вирус связывается с такими клеточными рецепторами как pectin-1, HVEM и проникает в клетки. Различают первичный, латентный и рецидивирующий простой герпес.

**Первичная инфекция** при заражении ВПГ-1 обычно происходит в детском возрасте при контакте с инфицированной слюной. Инфицирование вирусом простого герпеса 2 типа происходит в период полового созревания. После проникновения в эпителий слизистых оболочек возбудитель активно размножается в эпителиальных клетках. При размножении вируса инфицированные клетки погибают с образованием везикул. Через некоторое время верхушка везикулы вскрывается и формируется язвочка, которая в последующем покрывается корочкой и заживает без оставления рубца.

**Латентная инфекция** развивается в том случае, когда вирус после проникновения в организм мигрирует по нервным окончаниям в регионарные ганглии чувствительных нервов: ВПГ-1 - в ганглий тройничного нерва, а ВПГ-2 - в пояснично-крестцовые ганглии. В нервных ганглиях вирусная ДНК существует в виде автономных кольцевых ДНК. В нейронах вирус не размножается, так как транскрипция вирусных генов в этих клетках заблокирована.

**Рецидивирующий герпес** наблюдают часто, но далеко не у всех инфицированных лиц. Пусковыми механизмами для рецидивирующего герпеса являются переохлаждение, лихорадка, избыточная инсоляция, травма, стрессовые ситуации и др. При этом вирусные частицы по центробежным нейронам достигают нервных окончаний, откуда проникают в эндотелий капилляров кожи и эпителиальные клетки, репродуцируются в них и вызывают появление везикул. Интервал между действием стресс-факторов и проявлением клинических симптомов составляет от 2 до 5 дней.

**Клиника простого герпеса.** Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов вызывают у человека герпетическую инфекцию, которая проявляется **локализованными формами** (лабиальный герпес, генитальный герпес, офтальмогерпес, герпетический стоматит) и **генерализованными герпетическими инфекциями** новорожденных и взрослых (рисунок 5).



Рисунок 5 – Проявления простого герпеса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Оба типа вирусов вызывают аналогичные поражения, проявляющиеся клинически образованием везикул (сгруппированных пузырьков) размером 1,5-2 мм на фоне эритемы и отека.

Вирусом простого герпеса 1 типа инфицировано около 90% взрослого населения. Инкубационный период первичного герпеса составляет от 2 до 12 дней. Затем на пораженных участках отмечается зуд, жжение, жгучая боль, отечность. Основным симптомом заболевания является образование пузырьков, наполненных жидкостью. Болезнь сопровождается лихорадкой. Со временем везикулы лопаются и образуются болезненные эрозии (язвы), на которых в последующем образуются корочки. Чаще всего развивается лабиальный герпес (рисунок 6).



Рисунок 6 – Клинические проявления простого лабиального герпеса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Постепенно эрозии эпителизируются. После подсыхания пузырьков и отторжения корочек рубцы не образуются. Продолжительность заболевания не превышает 2-3 недели. Нередко высыпания рецидивируют на одном и том же месте.

После первичной инфекции вирус сохраняется в течение всей жизни в ганглиях тройничного нерва. При снижении иммунитета происходит реактивация вируса и рецидив заболевания (рисунок 7).

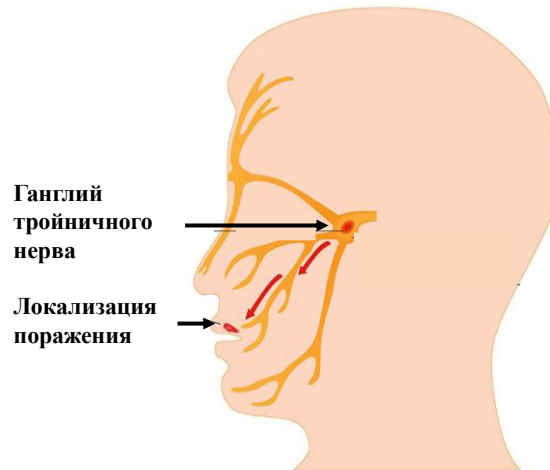


Рисунок 7 – Схема возникновения рецидива простого лабиального герпеса.

Частота рецидивов различна - от 1-2 раз в год до 2-3 раз в месяц. Рецидивы характеризуются повторными высыпаниями и поражением разных органов (губ, носа, конъюнктивы и др.).

**ВПГ-2** чаще всего является возбудителем **генитального герпеса**. Генитальный герпес чаще всего возникает при половом пути заражения. Продолжительность инкубационного периода 2-3 дня. Поражение проявляется в образовании везикул, которые быстро изъязвляются. У мужчин чаще поражаются головка и тело полового члена, у женщин – половые губы и влагалище (рисунок 8).

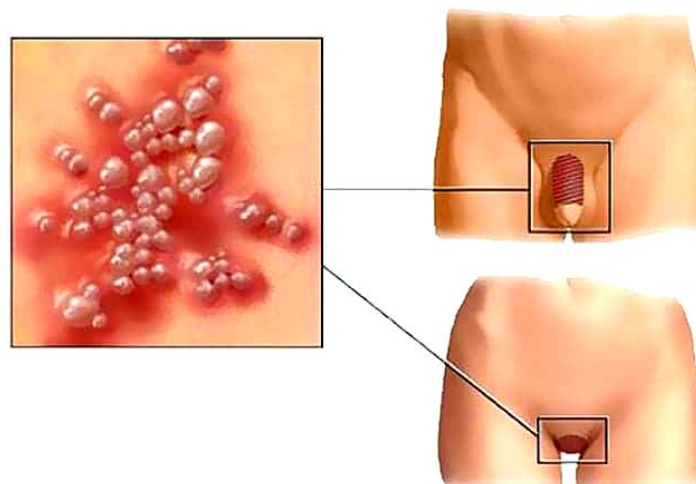


Рисунок 8 – Проявления генитального герпеса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Везикулезная жидкость содержит большое количество вируса, поэтому для больного характерна высокая контагиозность. При генитальном герпесе часто наблюдается увеличение региональных лимфатических узлов.

ВПГ-2 персистирует в пояснично-крестцовых нервных ганглиях. Рецидив генитального герпеса сопровождается появлением на половых органах болезненных везикул. Везикулы появляются через 2-3 дня на эритематозно-отечной слизистой оболочке и коже полового члена, вульвы, влагалища, шейки матки, промежности. Они болезненны, сопровождаются жжением. Через 1-2 дня везикулы лопаются, изъязвляются и покрываются корочкой. Рецидивы могут повторяться от 7 до 20 раз в год. У 40-75% женщин отмечается бессимптомное течение генитального герпеса.

Новорожденный может заразиться неонатальным герпесом (**герпесом новорожденных**) при прохождении родовых путей инфицированной матери. В этом случае заболевание обнаруживается на 6 день после родов в виде генерализованного герпеса – от множественного поражения кожи и слизистых до поражения внутренних органов (рисунок 9).



Рисунок 9 – Развитие герпеса новорожденных. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

**Иммунитет.** При первичной форме герпетической инфекции уже через несколько дней после инфицирования в организме больного появляются антитела. К 3-летнему возрасту антитела обнаруживаются у 85% детей. Но даже высокие титры антител не препятствуют развитию рецидивов.

**Диагностика простого герпеса.** Диагноз простого герпеса по клиническим проявлениям не представляет трудностей. Но в некоторых случаях требуется лабораторная диагностика заболевания. Материалом для исследования служит содержимое везикул, слюна, соскобы с роговицы глаз, кровь, СМЖ, сперма, моча. Для выявления возбудителя используют вирусоскопические, вирусологические, молекулярно-генетические и серологические методы.

**Вирусоскопический метод.** В окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках обнаруживаются гигантские многоядерные клетки (синцитий - клетки Тцанка) с внутриядерными включениями (рисунок 10).

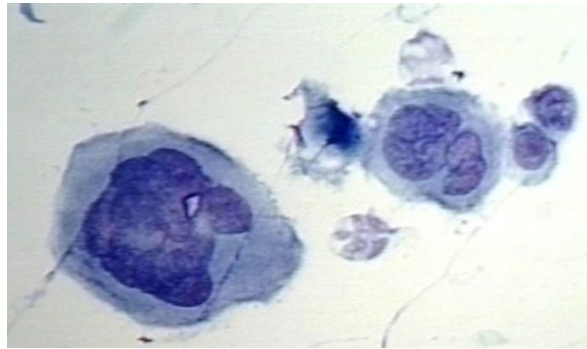


Рисунок 10 – Клетки Тцанка при простом герпесе (Р. Anderson, 2013).

**Вирусологический метод.** Для выделения вируса используют культуры клеток HeLa, Нер-2, фибробластов эмбрионов человека. Цитопатическое действие проявляется округлением клеток с последующей их гибелью. В лабораторной практике этот метод практически не используется.

**Молекулярно-генетический метод.** Обнаружение вирусного генома в эпителиальных клетках и сыворотке крови проводят методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Серологические методы.** Выявление антигенов вирусов в исследуемом материале проводят с помощью ИФА, РП, иммунодиффузии и РИФ. Для обнаружения вирусных антигенов разработаны коммерческие тест-системы. Антитела к вирусу простого герпеса в сыворотке крови выявляют с помощью ИФА.

**Лечение.** При лечении поражений, вызванных ВПГ-1, местно используют противовирусные препараты - ацикловир, ганцикловир, зовиракс, фоскарнет, фамцикловир. При тяжёлых поражениях назначают пероральное применение ацикловира.

Для **специфической профилактики** разработаны инактивированные культуральные герпетические вакцины (Витагерпавак, Герповакс), многократная иммунизация которыми в период ремиссии снижает частоту рецидивов герпетической инфекции. Однако вакцины не позволяют полностью избавиться от вируса (рисунок 11).



Рисунок 11 – Противогерпетические вакцины Витагерпавак, Герповакс. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

## Вирус ветряной оспы - опоясывающего герпеса

Две болезни - ветряная оспа (*varicella*) и опоясывающий герпес (*herpes zoster*), представляют две фазы активности одного вируса - *Human alphaherpesvirus 3* или *Human herpesvirus 3*. Общепринятое название вируса - *Varicella-zoster virus*. Вирус передается воздушно-капельным путем. После первичного заражения у ребенка развивается экзогенная инфекция - **ветряная оспа** (лат. *varicella* - пятнистый). Болезнь протекает у детей в генерализованной форме с вирусемией, лихорадкой, высыпаниями на коже и слизистых оболочках в виде везикул с прозрачным содержимым. **Опоясывающий герпес** (греч. *herpes zoster* - пояс) представляет собой рецидив заболевания в виде локальной эндогенной инфекции у взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь развивается в результате реактивации вируса, сохранившегося в организме в нервных ганглиях после перенесенной в детстве ветряной оспы. При опоясывающем герпесе (устаревшее название – опоясывающий лишай) поражение проявляется в виде везикулезной сыпи по ходу нервов.

**Структура вируса** ветряной оспы – опоясывающего герпеса аналогична другим герпесвирусам (рисунок 12).

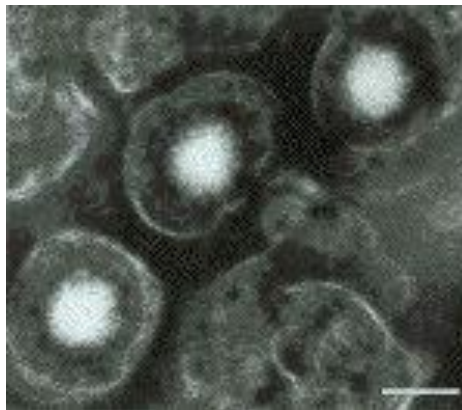


Рисунок 12 – Электронная микрофотография вируса ветряной оспы – опоясывающего герпеса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

**Эпидемиология.** Ветряная оспа является антропонозной инфекцией. **Источник инфекции** - больной человек или вирусоноситель. Вирус ветряной оспы передается при реализации **аэрогенного механизма** инфицирования **воздушно-капельным** путем. Возможна передача вируса трансплацентарным и контактным (с отделяемым везикул) путями. Трансплацентарное заражение плода происходит редко и возможно у женщин, заболевших ветряной оспой во время беременности.

Ветряной оспой чаще болеют дети в возрасте от 2 месяцев до 10 лет. Опоясывающим герпесом болеют взрослые, перенесшие в детстве ветряную оспу. Рост заболеваемости ветряной оспой отмечается в холодное время года. Восприимчивость к вирусу ветряной оспы практически всеобщая. Около 80% людей инфицируются в детском возрасте.

**Патогенез.** Входными воротами инфекции в основном является эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Первичная репродукция вируса

происходит в эпителии верхних дыхательных путей и в регионарных лимфатических узлах. Затем вирус проникает с лимфой в кровь (вирусемия) и разносится по организму. Репродукция вируса в клетках эпидермиса приводит к их дегенерации (клетки Тцанка). В ядрах поражённых клеток формируются тельца включений (тельца Липшютца). На пораженных участках кожи появляется везикулезная сыпь. Жидкость везикул содержит большое количество вирусных частиц. Сыпь появляется в определенной последовательности: вначале на туловище, затем на лице, конечностях, слизистых оболочках щек и глотки. Элементы сыпи эволюционируют по схеме “макула (красноватые пятна диаметром 2-4 мм) - папула - везикула - образование корочки - бесследное заживление”. Превращение пятен в везикулы происходит в течение нескольких часов. Общая продолжительность периода высыпаний (от появления первых элементов до образования корочек на месте лопнувших везикул) составляет 2-3 дня. Появление новых высыпаний и их трансформация происходит на протяжении 2-10 дней. Корочки отпадают через 5-10 дней после образования. Поэтому одновременно можно видеть расположенные рядом элементы сыпи в разной стадии развития (рисунок 13).



Рисунок 13 – Элементы сыпи при ветряной оспе на коже. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После выздоровления вирус ветряной оспы проникает в регионарные ганглии чувствительных нервов и сохраняется в них длительное время (персистирует). Поскольку при ветряной оспе поражаются разные участки тела, вирус проникает в нервные ганглии всех уровней спинного мозга, а также в ганглии тройничного и лицевого нервов. Чаще всего вирус сохраняется в поясничных ганглиях. В результате реактивации вируса через несколько лет после переболевания ветряной оспой у взрослого человека развивается опоясывающий герпес (рисунок 14).

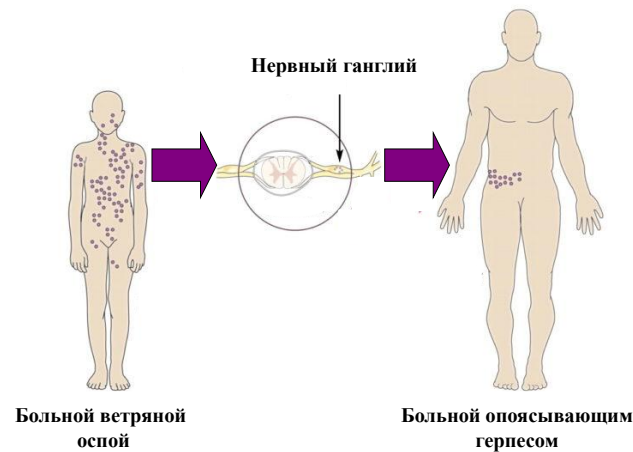


Рисунок 14 – Механизм возникновения опоясывающего герпеса. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

**Клиника.** Инкубационный период при **ветряной оспе** составляет от 11 до 23 дней (в среднем 2 недели). Болезнь характеризуется лихорадкой, папулезно-везикулезной сыпью на коже туловища, шеи, лица и конечностей, иногда на слизистых оболочках половых органов и полости рта. Сыпь похожа на высыпания при натуральной оспе (отсюда произошло название болезни). Через 1-3 дня после появления пузырьки лопаются и подсыхают, покрываясь корочкой. После отпадения корочек рубцы не остаются в отличие от натуральной оспы (рисунок 15).



Рисунок 15 – Ребенок с ветряной оспой. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

У детей в возрасте от 2 месяцев до 1 года и у взрослых ветряная оспа протекает тяжело, возможны разнообразные осложнения, присоединение пиогенной инфекции. Летальность при ветряной оспе составляет 0,01-0,05%. Ветряная оспа у женщин в первые три месяца беременности может привести к уродствам плода.

**Опоясывающий герпес** развивается в результате реактивации вируса, сохранившегося в нервных ганглиях. Реактивации вируса способствуют различные заболевания, переохлаждение, перегревание, травмы, снижающие общую резистентность организма. Вначале появляются нечеткие розовые пятна диаметром 3-5 см. Через 18-24 часа на месте пятен образуются болезненные везикулы, похожие на сыпь при ветряной оспе. Однако сыпь при опоясывающем герпесе локализуется на ограниченном участке, чаще на одной стороне грудной клетки или на животе по ходу чувствительных нервов (рисунок 16).





Рисунок 16 – Локализация поражений при опоясывающем герпесе. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Заболевание сопровождается выраженным болевым синдромом – жгучей болью на пораженной области по ходу нервов. Так как при ветряной оспе высыпания локализуются по всему телу, то вирус может сохраниться в любых нервных ганглиях. Поэтому при опоясывающем герпесе возможны высыпания по ходу тройничного нерва, на ушной раковине и на других участках тела. Поражения исчезают в течение 2-4 недель. Заболевание заканчивается выздоровлением.

Больной опоясывающим герпесом заразен. У неиммунных лиц после контакта с больным опоясывающим герпесом развивается клиника типичной ветряной оспы.

**Диагностика** ветряной оспы и опоясывающего герпеса чаще всего основывается на клинической картине заболевания. В случае лабораторной диагностики в качестве исследуемого материала используют содержимое везикул, отделяемое носоглотки, кровь. Для лабораторной диагностики используют вирусоскопические, вирусологические, серологические и молекулярно-генетические методы.

**Вирусоскопический метод** основан на выявлении в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, синцития (клеток Тцанка) и внутриядерных включений (тельца Липшютца). **Клетки Тцанка** представляют собой гигантские округлые клетки, содержащие крупные ядра. **Тельца Липшютца** – это внутриядерные включения в пораженной клетке при ветряной оспе (рисунок 17).

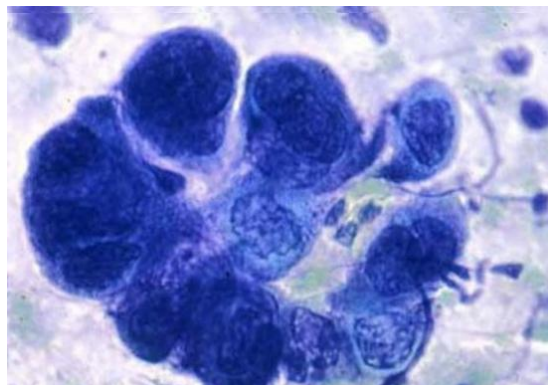


Рисунок 17 – Многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

**Вирусологический метод** предусматривает культивирование вируса в фибробластах эмбриона человека с последующей идентификацией с помощью РИФ, РСК, ИФА, РН. В клинических лабораториях вирусологическое исследование не проводится.

**Серологическая диагностика** основана на применении ИФА, РСК, РН. При этих исследованиях в жидкости везикул выявляют вирусный антиген или в парных сыворотках крови определяют нарастание титров антител. Но и эти исследования применяют крайне редко.

**Молекулярно-генетический метод (ПЦР)** направлен на выявление в исследуемом материале вирусной ДНК.

**Лечение.** В качестве противовирусных препаратов для лечения используют ацикловир, видарабин, интерферон. Элементы сыпи смазывают 1-2% водным раствором перманганата калия, спиртовым раствором бриллиантового зеленого для предотвращения бактериального инфицирования.

**Профилактика.** Разработаны живые культуральные аттенуированные вакцины против ветряной оспы - Окавакс, Варивакс, Варилрикс (рисунок 18).



Рисунок 18 – Вакцины против ветряной оспы. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Пассивная иммунизация осуществляется с помощью специфического иммуноглобулина.

## Цитомегаловирус

**Цитомегаловирус** (*Human betaherpesvirus 5* или *Human cytomegalovirus*) вызывает у человека цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ-инфекцию), характеризующуюся поражением многих органов и тканей и протекающую с разными клиническими проявлениями - от пожизненной латентной инфекции до тяжелой острой генерализованной формы с детальным исходом у людей с иммунодефицитами.

Свое название вирус получил от наличия в пораженных тканях цитомегалов – гигантских клеток с внутриядерными включениями (греч. *cytos* – клетка, *megas* – большой).

**Особенности строения цитомегаловирусов.** Цитомегаловирус имеет структуру, типичную для других герпесвирусов. В составе суперкапсидной оболочки имеется несколько гликопротеинов.

**Эпидемиология.** ЦМВ-инфекция имеет широкое распространение. Для цитомегаловируса характерно средство к тканям слюнных желез **Источник**

**инфекции** – инфицированный человек. **Механизмы передачи** вируса - контактный, аэрогенный, парентеральный, вертикальный. **Пути заражения** – контактно-бытовой, половой, воздушно-капельный, гемотрансфузионный, трансплантационный, трансплацентарный. Заражение происходит через инфицированную кровь, слюну, мочу, сперму, грудное молоко, при прохождении родовых путей, через загрязненные предметы обихода, при пересадке органов и др. Входными воротами инфекции служат кожа, слизистые оболочки дыхательных путей, плацента. При трансплацентарном инфицировании развивается врожденная цитомегалия. ЦМВ-инфекция считается одной из распространенных ВИЧ-ассоциированных инфекций.

**Патогенез.** В результате первичного инфицирования цитомегаловирусом развивается либо клинически выраженная болезнь, либо формируется латентная инфекция (персистенция, бессимптомное носительство), сохраняющаяся на протяжении всей жизни. Заболевание после первичного инфицирования может протекать в виде острой вирусной инфекции или принимать генерализованную форму с поражением внутренних органов. При персистенции вирус сохраняется в мононуклеарных фагоцитах (моноциты, макрофаги). Реактивация вируса нередко происходит у беременных, у лиц после переливания крови, трансплантации органов и при других состояниях, сопровождающихся снижением естественной резистентности организма. ЦМВ-инфекция проявляется поражением разных органов и систем (органов дыхания, ЦНС, слуха, зрения и др.). ЦМВ-инфекция может осложнять течение ряда сопутствующих заболеваний.

**Клиника.** Инкубационный период для острой ЦМВ-инфекции составляет от 20 до 60 дней. При **остром течении** отмечаются симптомы ОРВИ: общее недомогание, повышенная температура тела, быстрая утомляемость, интоксикация, слабость, озноб, головная боль, боль в мышцах, насморк, увеличение слюнных желез.

При **генерализованной форме** ЦМВ-инфекции поражаются надпочечники, почки, печень, селезенка, поджелудочная железа, легкие.

Цитомегаловирус способен размножаться практически во всех клетках организма (лейкоциты, моноциты, макрофаги, клетки эндотелия, эпителиальные, нервные клетки, фибробласты). Поэтому при ЦМВ-инфекции отмечаются разнообразные клинические проявления.

Наибольшую опасность представляет **врожденная ЦМВ-инфекция**, развивающаяся после трансплацентарного заражения. В большинстве случаев внутриутробного инфицирования изменений в организме ребенка не наблюдается, так как формируется бессимптомная хроническая ЦМВ-инфекция. Однако в некоторых случаях заражение плода приводит к его гибели или к рождению ребенка с пороками развития. У таких детей развиваются гепатоспленомегалия, желтуха, кахексия, микро- и гидроцефалия, повреждение внутренних структур глаза и другие пороки. Новорожденные отстают в умственном развитии и теряют слух из-за поражения центров слухового нерва (рисунок 19).

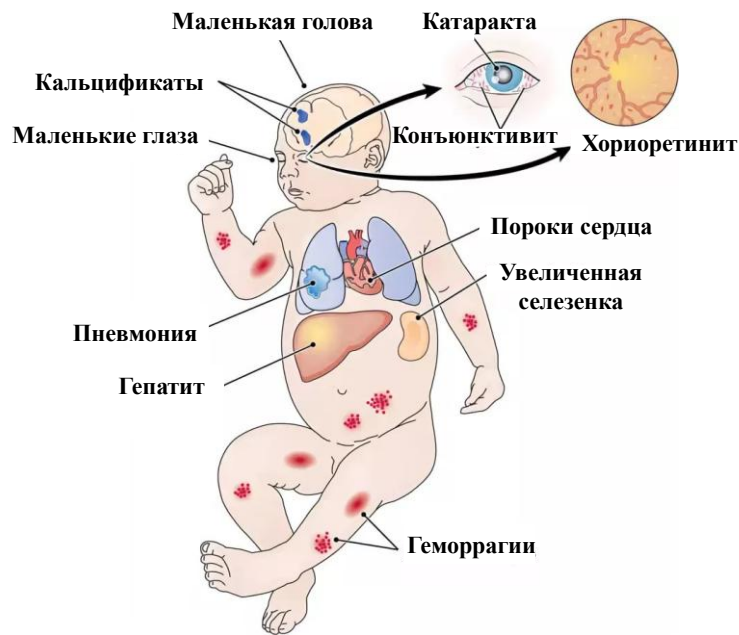


Рисунок 19 – Возможные пороки развития при врожденной ЦМВ-инфекции.  
Займствовано из Интернет-ресурсов.

**Диагностика.** Исследуемый материал - кровь, грудное молоко, моча, слюна, отделяемое цервикального канала и спинномозговая жидкость. ЦМВ-инфекцию диагностируют при помощи вирусоскопических, вирусологических, серологических и молекулярно-генетических методов.

**Вирусоскопическое исследование** направлено на выявление инфицированных клеток, которые характеризуются увеличенными размерами (25-35 мкм) и внутриядерными включениями, отграниченными от ядерной мембраны бледным ободком – так называемый “глаз совы” (рисунок 20).

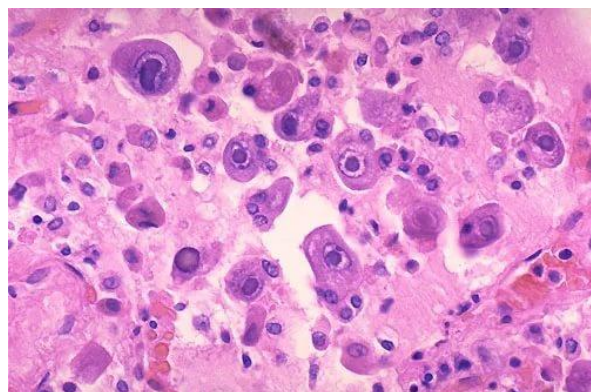


Рисунок 20 – ЦМВ-инфицированная клетка с крупными внутриядерными включениями (“глаз совы”). Займствовано из Интернет-ресурсов.

**Вирусологическое исследование** направлено на выделение вируса в культуре клеток фибробластов человека с последующей идентификацией с помощью РИФ, ИФА и ПЦР.

**Серологическое исследование** предусматривает выявление специфических антител в парных сыворотках крови методом ИФА. Нарастание титра антител к цитомегаловирусу во второй пробе сыворотки в 4 и более раз свидетельствует об активном инфекционном процессе.

**Молекулярно-генетическое исследование** проводят с помощью ПЦР: определяют присутствие в исследуемом материале вирусной ДНК.

**Лечение.** Для лечения применяют аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, фоскарнет и др.), иммуномодуляторы (интерферон, левамизол и др.) и индукторы интерферона (полудан и др.), а также нормальный иммуноглобулин человека.

**Профилактика.** Средства специфической профилактики ЦМВ-инфекции отсутствуют. Лиц с ослабленным иммунитетом следует оберегать от контактов с ЦМВ-инфицированными лицами, детьми с врожденной цитомегалией, которые могут до 5 лет выделять вирус в окружающую среду.

При рождении ребенка с врожденной цитомегалией повторная беременность может быть рекомендована женщинам не ранее чем через два года (срок персистенции вируса).

## Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение герпесвирусов.
2. Строение герпесвирусов.
3. Жизненный цикл герпесвирусов.
4. Эпидемиология инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.
5. Клиника простого герпеса.
6. Диагностика простого герпеса.
7. Профилактика и лечение простого герпеса.
8. Эпидемиология ветряной оспы – опоясывающего герпеса.
9. Клиника ветряной оспы и опоясывающего герпеса.
10. Диагностика ветряной оспы и опоясывающего герпеса.
11. Профилактика и лечение ветряной оспы и опоясывающего герпеса.
12. Эпидемиология ЦМВ-инфекции.
13. Клиника ЦМВ-инфекции.
14. Диагностика ЦМВ-инфекции.
15. Профилактика и лечение ЦМВ-инфекции.

## Тренировочные тесты

1. Вирус простого герпеса относится к роду:
  - *Varicellovirus*
  - *Cytomegalovirus*
  - + *Simplexvirus*
  - *Lymphocryptovirus*
  - *Rhadinovirus*

2. Возбудитель ветряной оспы относится к роду:

- + *Varicellovirus*
- *Cytomegalovirus*
- *Simplexvirus*
- *Lymphocryptovirus*
- *Rhadinovirus*

3. Возбудитель опоясывающего герпеса относится к роду:

- + *Varicellovirus*
- *Cytomegalovirus*
- *Simplexvirus*
- *Lymphocryptovirus*
- *Rhadinovirus*

4. Возбудитель ЦМВ-инфекции относится к роду:

- *Varicellovirus*
- + *Cytomegalovirus*
- *Simplexvirus*
- *Lymphocryptovirus*
- *Rhadinovirus*

5. Укажите вирус простого герпеса:

- *Human alphaherpesvirus 3*
- *Human betaherpesvirus 5*
- + *Human alphaherpesvirus 2*
- *Human gammaherpesvirus 4*
- + *Human alphaherpesvirus 1*

6. Укажите вирус ветряной оспы:

- + *Human alphaherpesvirus 3*
- *Human betaherpesvirus 5*
- *Human alphaherpesvirus 2*
- *Human gammaherpesvirus 4*
- *Human alphaherpesvirus 1*

7. Укажите вирус опоясывающего герпеса:

- + *Human alphaherpesvirus 3*
- *Human betaherpesvirus 5*
- *Human alphaherpesvirus 2*
- *Human gammaherpesvirus 4*
- *Human alphaherpesvirus 1*

8. Укажите цитомегаловирус:

- *Human alphaherpesvirus 3*
- + *Human betaherpesvirus 5*

- *Human alphaherpesvirus 2*
- *Human gammaherpesvirus 4*
- *Human alphaherpesvirus 1*

9. Геном герпесвирусов представлен:

- однонитевой плюс-РНК
- однонитевой минус-РНК
- двунитевой ДНК с дефектом одной цепи
- + двунитевой линейной ДНК
- двунитевой кольцевой ДНК

10. Герпесвирусы человека - это:

- РНК-содержащие вирусы
- просто устроенные вирусы
- + ДНК-содержащие вирусы
- дефектные вирусы
- + сложно устроенные вирусы

11. Для герпесвирусов характерно:

- отсутствие капсида
- + наличие суперкапсида
- + наличие тегумента
- наличие капсулы
- + нуклеокапсид кубической симметрии

12. Репродукция герпесвирусов протекает:

- только в цитоплазме инфицированной клетки
- только в ядре инфицированной клетки
- + в ядре и цитоплазме инфицированной клетки
- на мембране клетки
- вне клетки

13. Для вируса простого герпеса характерно:

- поражение эпителия кишечника
- + образование везикулезных высыпаний на коже и слизистых
- водный путь инфицирования
- пищевой путь заражения
- наличие в крови HBs-антигена

14. Опоясывающий герпес вызывает:

- + вирус ветряной оспы
- рабдовирус
- грибы рода *Candida*
- вирус гриппа
- полиовирус

15. Опоясывающий герпес - это:

- бактериальная инфекция
- + рецидив ветряной оспы
- + герпетические высыпания по ходу нервов на коже
- грибковое поражение кожи
- хламидиоз

16. Источник инфекции при простом герпесе:

- больное животное
- + инфицированный человек
- грызуны
- бактерионоситель
- ВИЧ-инфицированный

17. Источник инфекции при ветряной оспе:

- больное животное
- + больной человек
- грызуны
- бактерионоситель
- + человек-вирусоноситель

18. Источник инфекции при ЦМВ-инфекции:

- больное животное
- + инфицированный человек
- грызуны
- бактерионоситель
- ВИЧ-инфицированный

19. ВПГ-1 персистирует:

- в пояснично-крестцовых ганглиях
- + в ганглиях тройничного нерва
- в эндотелии
- в гепатоцитах
- в эпителии кишечника

20. ВПГ-2 персистирует:

- + в пояснично-крестцовых ганглиях
- в ганглиях тройничного нерва
- в эндотелии
- в гепатоцитах
- в эпителии кишечника

21. Вирус опоясывающего герпеса персистирует:

- в эндотелии капилляров
- + в нервных ганглиях
- в эпителии кишечника



- в гепатоцитах
- в костном мозге

Примечание: знаком “+” отмечены правильные ответы.

## Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.
2. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для студентов мед. вузов / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. - 5-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 759 с.: ил.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.А. Воробьева. Учебники и учеб. пособия для высшей школы. Издательство: Медицинское информационное агентство, 2012. – 702 с.
4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилакт. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 448 с.: ил.
5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилакт. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 480 с.: ил.
6. Медицинская вирусология: Руководство / Под. ред. Д.К. Львова. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2008. – 656 с.: ил.

Литусов Николай Васильевич

Герпесвирусы

Иллюстрированное учебное пособие