

Herpes virusne infekcije

Mr ph Jelena Stajić

- ▶ Virusne bolesti su veoma zastupljene u svetu. Smatra se da čine više od 60% svih infektivnih bolesti. One pokazuju tendenciju stalnog rasta.
- ▶ Porodica Herpesviridae:
 - a) broji blizu 100 herpesvirusa od kojih 8 uzrokuje infekcije u čoveka.
 - b) Pripada velikoj grupi DNK virusa i zauzima značajno mesto u svetu medicine.
 - c) uzrokuju različite bolesti kod ljudi i životinja
 - d) predstavljaju važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u različitim grupama populacije, posebno kod imunokompromitovanih bolesnika

- ▶ Neki herpesvirusi imaju i teratogeni efekat
- ▶ Ovi virusi imaju onkogeni potencijal koji je potvrđen i kod ljudi
- ▶ Oni mogu dugotrajno preživeti u domaćinu
- ▶ Često izazivaju generalizovane infekcije
- ▶ Ova porodica virusa je osetljiva na povišene temperature
- ▶ Herpesvirusi su osetljivi na ultravioletne i gama zrake, etar, fenol, formaldehid, hloroform, alkohol, proteolitičke enzime i uobičajene koncentracije deterdženata i dezinfekcionih sredstava, koji se koriste u virusološkim laboratorijama.

Humani herpesvirusi su:

- ▶ herpes simplex virusi tipovi 1 i 2 (HSV-1, HSV-2)
- ▶ varicella-zoster virus (VZV)
- ▶ Epstein-Barr virus (EBV)
- ▶ cytomegalovirus (CMV)
- ▶ humani herpesvirusi 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8)

Glavna biološka osobina herpesvirusa je mogućnost izazivanja doživotne latentne infekcije u ciljnim ćelijama. Oni imaju mogućnost reaktivacije u stanjima imunodeficijencije. Tada mogu izazvati generalizovane infekcije, što se može iskomplikovati i pogoršati osnovno oboljenje.

KLASIFIKACIJA HERPESVIRUSA

► Porodica Herpesviridae ima tri podporodice, unutar kojih su genusi:

1. Subfamilia Alphaherpesvirinae koja ima rodove:

- a) Genus Simplexvirus (humani herpes simplex 1 i 2, cercopithecine herpesvirus-takozvani B virus)
- b) Genus Varicellavirus (virus varicella zoster, virus pseudorabies)

2. Subfamilia Betaherpesvirinae sa rodovima

- a) Genus Cytomegalovirus (humani cytomegalovirus)
- b) Genus muromegalovirus (murini cytomegalovirus)
- c) Genus Roseolovirus (humani herpes virus 6A, 6B i 7)

3. Subfamilia Gammaherpesvirinae sa rodovima

- a) Genus Lymphocryptovirus (Epstein Barr virus i slični virusi)
- b) Neimenovan Genus, predviđen za virus Marekove bolesti, koji se naziva i kokošiji herpes virus tip 1, kao i za njemu slične vrste
- c) Genus Rhadinovirus (virusi patogeni za životinje i humani herpes virus tip 8)

► **Za ljude su patogeni:**

- a) Iz genusa Simplexvirus - **humani virus herpes simplex tip 1 i 2 i B virus**
- b) Iz genusa Varicellavirus - **virus varicella-zoster**
- c) Iz genus Cytomegalovirus - **humani cytomegalovirus**
- d) Iz genusa Lymphocryptovirus - **Epstein Barr virus**
- e) Iz genusa Roseolovirus i Rhadinovirus patogeni za ljude su :
 - **humani herpesvirus 6A, 6B**
 - **i humani herpesvirus 7**

KLASIFIKACIJA HUMANIH HERPES VIRUSA

TIP	SINONIM	PATOFIZIOLOGIJA	PUTEVI PRENOSA
HHV-1	Herpes simplex virus tip 1	Oralni i / ili genitalni herpes(dominantno orofacijalni)	Blizak kontakt
HHV-2	Herpes simplex virus tip 2	Genitalni i / ili oralni (dominantno genitalni)	Blizak kontakt-polno prenosive bolesi
HHV-3	Varicella zoster virus	Varičela i herpes zoster	Respiratorni put i blizak kontakt
HHV-4	Epstein Barr virus	Infektivna mononukleoza, Burkittov limfom, posttransfuzioni mononukleozni sindrom, nazofaringealni karcinom	Bliski kontakt, transfuzija, transplantacija tkiva
HHV-5	Cytomegalovirus	Infektivna mononukleoza, retinitis, hepatitis, intersticijalna pneumonija	saliva
HHV-6,7	Roseolovirus	Egzantema subitum, limfoidna hiperplazija	Respiratorni put i blizak kontakt
HHV-8	Herpes virus povezan sa Kapošijevim sarkomom	Kapošijev sarkom, primarni efuzioni limfom	Blizak kontakt (seksualno), pljuvačka?

VIRUS HERPES SIMPLEX TIP 1 i 2 (HUMANI HSV)

- ▶ Virus je izolovan 1925. godine, a 60.-tih godina ovog veka, pomoću testa neutralizacije, utvrđeno je da postoje dva tipa virusa (tip 1 i 2)
- ▶ Osnovna razlika između HSV 1 i 2 je serološka
- ▶ Postoje dva antigenski različita tipa humanog herpes simplex virusa: tip 1 i tip 2.
- ▶ Tipiski specifični antigeni dokazuju se neutralizacionim testom, tehnikom fluorescente mikroskopije ELISA metodom i tehnikom dvostruke imunodifuzije u gelu.
- ▶ HSV ispoljava selektivnu citopatogenost (stvara tipičan citopatogeni efekat samo u određenim vrstama i tipovima ćelija)
- ▶ Citopatogeni efekat zavisi od tipa virusa herpes simplex i od ćelijske linije na kojoj se umnožava.

► HSV može uzrokovati:

- a) primarne infekcije
- b) perzistentne infekcije
- c) rekurentne infekcije: infekcije centralnog nervnog sistema, infekcije kod imunokompromitovanih osoba, infekcije u trudnica i novorođenčadi.

Primarna infekcija tipom 1 herpes simplex virusa nastaje rano u životu i to najčešće još kod dece. Inkubacija iznosi 2-12 dana. Ulazna vrata za virus je obično respiratorni trakt. Međutim, može ući i preko oka ili oštećene kože.

Posle primarne infekcije, herpes virus ne iščezava iz organizma, nego ostaje u latentnoj formi u senzornim ganglijama nekih nerava. Najčešće se zadržava u senzornim ćelijama spinalnih ganglija maksilarne i mandibularne grane trigeminusa.

- ▶ Primarna infekcija tipom 1 često je inaparentna
- ▶ Posle primarne infekcije, herpes virus ostaje u organizmu u latentnom obliku praktično **doživotno** i pored postojanja specifičnih antitela.
- ▶ Kasnije se virus može ponovo aktivirati pod dejstvom različitih uticaja, koji poremete ravnotežu između virusa i domaćina(rekurentni herpes)
- ▶ Stanja koja mogu dovesti do rekurentnog herpesa su : febrilna stanja, emocionalni stres, preterano sunčanje, razne infekcije, menstruacija, trudnoća, preteran fizički napor i drugo.(neke infekcije, kao influenza, pneumokokna pneumonija i malarija, češće provociraju nastanak herpesa od drugih)
- ▶ Odojčad su, u prvim mesecima života, zaštićena majčinim antitelima IgG klase, ukoliko je ona prebolela primarnu infekciju herpes simplex virusa.

KLINIČKE MANIFESTACIJE IZAZVANE HERPES SIMPLEX VIRUSOM TIP 1

1. Akutni herpetični gingivostomatitis

- ▶ najčešća manifestacija primarne infekcije ovim tipom virusa.
- ▶ Javlja se kod male dece, od jedne do tri godine
- ▶ Manifestuje se pojavom vezikula na sluznici usne duplje
- ▶ Vezikule maceracijom prelaze u plakove, koji ulcerišu
- ▶ Bolest se i bez terapije završava izlečenjem za jednu do dve nedelje.

2. Herpetični ekcem

- ▶ Česta je manifestacija primarne infekcije tipom 1
- ▶ manifestuje se u vidu vezikula na prethodno ekcemom promenjenoj kozi. Teži oblik pomenute bolesti je varicelli -formna erupcija Kaposi

3. Herpetični keratokonjunktivitis i keratitis

- ▶ Obično se javlja kod dece i adolescenata
- ▶ Nastaje jednostrani folikularni konjunktivitis, sa hemozom i otokom kapaka. Javljaju se konjuktivalne ulceracije, kojih može biti i na kapku. Rožnjača je, najčešće, zahvaćena samo po površini, ali se upala ponekad širi i u dublje slojeve. To dovodi do njenog zamućenja, oštećenja oka, pa i slepila.
- ▶ **Herpetični keratitis** najbolje se leči trifluorotimidinom. Skoro isto je efikasan aciklovir. Najbolji efekat se postiže ako se ovi lekovi kombinuju sa interferonom.

4. Herpetični meningoencefalitis

- ▶ **Najteži** je oblik infekcije, jer može izazvati retrogradnu transmisiju virusa sa perifernog na centralni nervni sistem, putem neuronskih aksona
- ▶ Smatra se da se virus širi duž živaca, Švanovim ćelijama, vršeći invaziju jedne ćelije za drugom

► Javlja se u dva oblika:

- a) kao deo generalizovane infekcije u toku primarnog ataka herpesa (obično u imunoloski deficitarnih),
- b) kao primarni herpes, koji zahvata nervni sistem, izazivajući serozni meningitis i meningoencefalitis. U slučaju encefalitisa, bolest se vrlo često završi letalno. Ako dođe do izlječenja, zaostaju sekvele, kao posledica oštećenja mozga

5. Herpes labialis ili herpes febrilis

- Najčešća je manifestacija rekurentnog herpes
- Manifestuje se pojavom grupe vezikula (obično na koži usta, odnosno, na prelazu kože u sluznicu)
- Vezikule prelaze u kruste, nakon čijeg otpadanja ne ostaju ožiljci.

6. Traumatski herpes

- Javlja se na traumatskim lezijama.

KLINIČKE MANIFESTACIJE IZAZVANE HERPES SIMPLEX VIRUSOM TIP 2

- ▶ HSV tip 2 primarno inficira genitalni trakt.
- ▶ Može da se prenese i na plod, prilikom porođaja
- ▶ Virus se prenosi direktnim kontaktom, tj seksualnim putem (Primarna infekcija tipom 2 najčešće nastaje posle puberteta)

1. Genitalni herpes (recidivi su česti)

Genitalni herpes u žena povezuje se sa nastankom karcinoma grlića materice.

U muškarca primarna infekcija potiče pod kliničkom slikom uretitisa, sa pojavom vezikula na spolnim polnim organima i uz ingvinalnu limfadenopatiju. Vezikule prelaze u erozije, ulceracije, kruste

Kod žena, primarna infekcija izazvana tipom 2 HSV manifestuje se pojavom vezikula i erozija na sluznicu spoljnih polnih organa i grlića materice

2. Neonatalni herpes

- ▶ Relativno redak, ali veoma opasan po život novorođenčeta
- ▶ Do infekcije dolazi za vreme porođaja, kada novorođenče dođe u dodir sa herpetičnom lezijom u porođajnim putevima. Bolest može da ide od lakih, do klinički veoma teških oblika, koji se ponekad završavaju i smrću. Kod dece koja prežive neonatalni oblik, generalizovanjem infekcije mogu nastati oštećenja centralnog nervnog sistema.

PROFILAKSA, PREVENCIJA i TERAPIJA

Značajna mera zaštite protiv genitalnog herpesa je upotreba kondoma

Važne su mere opreza i zaštita novorođenčadi, kao i zaštita osoba sa ekcemima od dodira sa obolelim.

Herpetične promene mogu se lokalno tretirati aciklovir mašću. Aciklovir, dat peroralno, ima efekta samo dok se uzima. Kod rekurentnog herpesa, uz lokalnu terapiju, daje se peroralno aciklovir u vidu tableta od 200 mg, pet puta dnevno, u toku pet dana.

Herpetični keratitis se leči aciklovirom. Neophodno je izbaciti iz upotrebe sve kapi i masti za oči koje sadrže kortikosteroide, jer oni smanjuju lučenje endogenog interferona u ćelijama napadnutim virusom.

► EPIDEMIOLOGIJA

- Rezervoar zaraze je čovek, koji boluje od neke manifestacije herpetične infekcije ili virusonoša.
- Rezervoar je praktično svaka osoba koja se u životu zarazila ovim virusom.
- Izvor zaraze za tip 1 su pljuvačka i izmet. Virus se prenosi direktnim kontaktom i preko raznih predmeta, sveže kontaminiranih pljuvačkom ili fecesom bolesnika ili virusonoše.
- Virus herpes simplex tip 2 prenosi se polnim putem i oboljenje koje izaziva ubraja se u venerične bolesti.
- HSV je mnogo duže prisutan u čoveku od bilo kog drugog virusa. Perzistira u domaćinu čitavog života, u formi latentne infekcije.

- ▶ Primarne infekcije HSV 1 virusom događaju se u dečijoj dobi, a HSV 2 u dobi seksualne zrelosti, najčešće od 15. do 29. godine.
- ▶ Loši socijalni i ekonomski uslovi povećavaju incidenciju HSV-1-primarnih infekcija, a nekontrolisani seksualni kontakti, HSV-2-infekcija.
- ▶ Primarne i rekurentne promene na koži i sluznicama su infektivne. Novorođenčad se može inficirati i sa HSV-1 i HSV-2.
- ▶ **VIRUS VARICELLA-ZOSTER**
- ▶ Isti virus izaziva ove dve klinički različite bolesti, od kojih je varičela primarna infekcija, a herpes zoster je kasna reaktivacija virusa, koji, posle primarnog oboljenja, ostaje u latentnoj formi u nervnim ganglijama.
- ▶ Virus varicella-zoster, za razliku od herpes simplex virusa, ne razmnožava se ni u jednoj eksperimentalnoj životinji. Replikuje se samo u humanim ćelijama i to intranuklearno, stvarajući tipičan citopatogeni efekat, karakterističan za herpes viruse i produkujući intranuklearne inkluzije, isto tako tipično za viruse ove porodice.

- ▶ Infekcija ovim virusom u čoveka izaziva dve kliničke različite bolesti: varičelu i herpes-zoster.
- ▶ Ulazna vrata za virus su **gornji delovi respiratornog trakta**.
- ▶ Posle primarnog umnožavanja u gornjim respiratornim putevima, virus prodire u krv i širi se do kože i sluznice. Na koži se javlja karakterističan osip, usled propadanja ćelija i nakupljanja tečnosti.
- ▶ Kod herpes zostera takođe se javljaju slične promene na koži koje prate put zahvaćenog nerva (herpes-zoster intercostalis i herpes- zoster trigeminalis, kao i herpes zoster-facialis). Virus izaziva zapaljenje zadnjih rogova kičmene moždine koji se manifestuju jakim bolovima duž zahvaćenog nerva.
- ▶ **VARICELLA (OVČIJE BOGINJE)**
- ▶ Inkubacija 2-3 nedelje; Na koži (prvo na trupu, a zatim na licu i na ekstremitetima), kao i na bukalnoj i faringealnoj sluzokoži, javlja se ospa (polimorfna) koja izbija po sledećem redosledu: papule, vezikule, pustule i kruste. Ospa nestaje za tri do četiri dana.
- ▶ Varičela je dečija bolest. Obično obolevaju deca od jedne do sedam godina, a ređe starija deca ili odrasli. Nije naročito kontagiozno. Prenosi se sa deteta na dete, u manjim epidemijama, u okviru dečijih ustanova i škola.

► HERPES- ZOSTER

- Javlja se kod odraslih osoba koje su prebolele varičelu. Smatra se da se virus zadržava latentno u ganglijama dorzalnih korenova odgovarajućeg perifernog nerva, ili u ganglijama ekstramedularnog kranijalnog živca. Odatle se aktivira pod dejstvom nespecifičnih faktora.
- Bolest je praćena jakim bolovima, duž grana dotičnog nerva; na koži se vide promene kao kod varičele, ali samo na mestima koja inerviraju zahvaćeni živac.
- često javlja kod osoba sa malignim bolestima, leukozama, zatim, posle davanja citostatika, zračenja, trauma, intoksikacija-
- Inkubacija 1-2 nedelje. Bolest počinje povišenom temperaturom, slabošću, lokalnim neuralgijama i ospom. Promene na koži se povlače za oko 14 dana, ali neuralgija ostaje još neko vreme.
- Posle preležane varičele ostaje trajan imunitet za ovu bolest tj klasični imunitet, koji je praktično doživotan. Međutim, ako je virus u latenciji, može doći do pojave od herpes- zosteru.
- Herpes-zoster predstavlja reaktivaciju virusne infekcije, koja je bila latentna dugi niz godina. Dakle, posle varičele ostaje trajan imunitet prema tom oboljenju, ali ne i prema herpes- zosteru.

- ▶ Proizvedena je živa, atenuisana vakcina, koja može efikasno da zaštiti od varičele, ali postoji izvesna opasnost da atenuisani soj, posle određenog perioda latencije, može da izazove herpes-zoster(posebno opasno kod imunološki deficitarnih osoba).
- ▶ Varičela je česta bolest, naročito u dece. Javlja se u obliku manjih epidemija. Rezervoar virusa je čovek, koji boluje od varičele, ili od herpes-zostera. Uzročnik se prenosi flugellovim kapljicama, a ređe direktnim kontaktom i preko raznih predmeta za opštu upotrebu. Bolest se najčešće javlja zimi i u proleće.

▶ **HUMANI CYTOMEGALOVIRUS**

- ▶ može izazvati teške kongenitalne anomalije i najčešći je uzročnik mikrocefalije
- ▶ Ovaj virus može postati ozbiljan problem kod bolesnika sa imunosupresivnom bolešću, ili kod onih koji su primili imunosupresivnu terapiju (osobe kojima su transplantirani organi).
- ▶ retko izaziva manifestna oboljenja u odraslih osoba koje su imunološki kompetentne(Međutim, u njih može dugo perzistirati latentno i to u pljuvačnim žlezdama.
- ▶ Može se naći i u bubrežnim tubulima, pa i u pankreasu, jetri, endokrinim žlezdama, i mozgu ponekad, redje. Nalazi se unutar karakterističnih džinovskih ćelija po kojima je i dobio ime (citomegalija).

- ▶ Kod bolesnika obolelih od AIDS-a, prvi je na listi virusnih uzročnika koji izazivaju teške kliničke manifestacije, pa čak i smrt ovih imunodeficitarnih bolesnika
- ▶ Od ostalih virusa porodice Herpesviridae, razlikuje se serološki-antigenski
- ▶ Patogen je **samo za ljude**
- ▶ Može uzrokovati asimptomatske infekcije, klinički manifestnu bolest, ali i pritajene perzistentne, latentne infekcije, u kojima virus ostaje u ćelijama domaćina često i doživotno
- ▶ Putevi prenošenja su različiti
- ▶ Izlučuje se mesecima, pa i godinama, pljuvačkom i urinom.
- ▶ Dokazan je i u raznim telesnim tečnostima, krvi, mleku, cervikalnom sekretu.
- ▶ **Citomegalna bolest novorođenčeta**
- ▶ Nastaje transplacentarno, infekcijom ploda u toku viremije kod majke, nastale tokom primarne infekcije u trudnoći
- ▶ Deca umiru odmah posle porođaja, ili smrt nastupa u prvoj ili drugoj godini života. (Veoma mali broj manje oštećene dece oстане u životu i ozdravi)
- ▶ Novorođenče se može inficirati i u toku porođaja, ukoliko majka izlučuje virus sekretom grlića materice.
- ▶ Novorođenče se zarazi uprkos visokom titru IgG antitela, dobijenih od majke transplacentarno.

- ▶ Kod starije dece i odraslih, infekcije su česte, obično prolaze nezapaženo
- ▶ Deca sa latentnom infekcijom luče virus pljuvačkom ili urinom (To može da traje mesecima ili godinama)
- ▶ U mnogim zemljama Evrope uvedene su redovne kontrole adolescenata, žena generativnog doba i trudnica na prisustvo antitela protiv citomegalovirusa.
- ▶ **CMV kod imunološki deficitarnih osoba**
- ▶ Oboljenje može biti generalizovano, ili može da protiče pod kliničkom slikom intersticijalne virusne pneumonije i hepatitisa, odnosno, u vidu infekcije centralnog nervnog Sistema (se najčešće radi o reaktivaciji latentne infekcije)
- ▶ Moguća je i primarna infekcija, ako je transplantirani organ inficiran citomegalovirusom, ili ako se daju transfuzije citomegalovirus -pozitivne krvi.
- ▶ Vrlo često se može završiti fatalno

► Posttransfuzioni mononukleozni sindrom

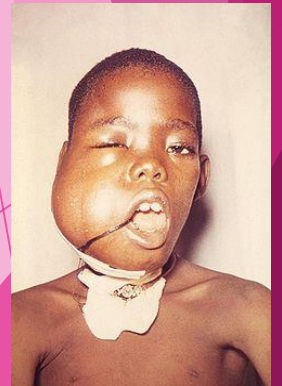
- Karakteriše se febrilnim stanjem praćenim groznicom, sa povećanim brojem atipičnih mononuklearnih ćelija i znacima mononukleoznog sindroma.
- Obično se javlja posle ponovljenih transfuzija krvi (Pretpostavlja se da infekcija nastaje egzogeno, tj da se virus unosi leukocitima davalaca).
- ***Prevenција i profilaksa***
- U toku infekcije javljaju se **specifična antitela**.
- Mere kontrole u odeljenjima za transfuziju, kao i sveobuhvatna testiranja pri transplantacijama, dali su rezultate.
- Značajna mera prevencije kongenitalne i perinatalne infekcije ogleda se u redovnim serološkim kontrolama adolescentkinja, žena generativnog doba i trudnica.
- Terapija citomegalovirusnih infekcija primenjuje se samo kod imunološki deficitarnih osoba.

- ▶ 50 do 85 % odraslih osoba ima antitela protiv citomegalovirusa
- ▶ Utvrđeno je da se virus može prenositi transfuzijama, transplantacijama, polnim kontaktom, a verovatno i pljuvačkom i nosnim sekretom.
- ▶ Infekcije su češće u dece koja borave u dečijim ustanovama
- ▶ Loši higijenski uslovi, takođe, mogu uticati da se deca zaraze ovim virusom

EPSTEIN BARR VIRUS

- ▶ Uzročnik je infektivne mononukleoze
- ▶ čest je tumor kod dece u centralnoj Africi.
- ▶ Od ostalih herpes virusa razlikuje po antigenskoj građi koja je kompleksna.
- ▶ **Infektivna mononukleoza**
- ▶ Rezervoar infekcije je obolela osoba, ili inficirana osoba bez simptoma
- ▶ Virus se prenosi direktnim kontaktom, ljubljenjem (oralno faringealnim putem). Zato se bolest naziva bolest poljupca. Oboljenje nije jako kontagiozno.
- ▶ Razmnožava se u orofaringsu, tj u B limfocitima i u epitelijalnim ćelijama. Nije izolovan iz krvi
- ▶ to je bolest dece i adolescenata

- ▶ Inkubacioni period kod odraslih je 30 do 50 dana, kod dece je kraći
- ▶ Simptomi: upala grla, glavobolja, groznica, mijalgija, mučnina i abdominalna bol, povišena temperatura, uvećane limfne žlezde i faringitis
- ▶ Limfne žlezde mogu biti uvećane i do četiri nedelje
- ▶ Često je prisutna i hepatosplenomegalija, sa znacima hepatitis
- ▶ Broj leukocita je povećan i do 80 000 mm³. Naročito je povećan broj monocita i velikih limfocita. U krvi se mogu naći takozvani "virociti". Sedimentacija je malo povišena (što inače nije slučaj sa virusnim infekcijama).
- ▶ Virusni genom ovog virusa je nađen kod Burkitt-ovog limfoma i nazofaringealnog carcinoma
- ▶ **Burkitt limfom**
- ▶ Burkitt limfom je rak limfnog sistema , posebno B limfocita
- ▶ To je brzo rastući oblik non-Hodgkin's-ovog limfoma
- ▶ Hemoterapija se koristi za lečenje ove vrste raka
- ▶ Najčešće korišćeni lekovi su prednizon, ciklofosamid, vinkristin, citarabin, doksorubicin, metotreksat i drugi.



- ▶ Uočava se kao oticanje limfnih čvorova (žlezda) na vratu, preponama, ispod vilice, ili ispod ruku. U najčešćim tipovima ove bolesti zapaženo je da rak obično počinje u oblasti abdomena. Međutim, može početi i u jajnicima, testisima i mozgu.
- ▶ Više od polovine obolelih sa Burkitt limfomom može da se izleči uz intenzivnu hemoterapiju. Stopa izlečenja može biti manja, ako se rak širi na koštanu srž, ili kičmenu tečnost.
- ▶ **Ne postoji specifična profilaksa i prevencija Epstein Barr virusne infekcije**
- ▶ Nema ni **efikasne kauzalne terapije**
- ▶ U suštini je terapija infektivne mononukleoze **simptomatska i sastoji se u primeni higijensko-dijetskog režima, analgetika i antipiretika.**
- ▶ Antibiotici se primenjuju u slučajevima bakterijske superinfekcije, ali treba istaći da je kontraindikovana primena ampicilina, zbog reakcije sa heterofilnim antitelima i pojave egzantema.
- ▶ Primena kortikosteroida je rezervisana za teže anginozne forme, kao i za pojavu komplikacija na CNS-u, plućima i srcu.

▶ HUMANI HERPES VIRUS TIP 6

- ▶ Izaziva infektivno oboljenje **exanthema subitum**, **roseola infantum**, ili **infektivna rozeola** u vidu osipa, kod dece uzrasta od 6 meseci do 3 godine
- ▶ Infekcija se prenosi respiratornim putem, direktnim i indirektnim kontaktom
- ▶ Može se dobiti i od asimptomatski inficiranih članova porodice
- ▶ Najčešće se javlja u dečijim kolektivima
- ▶ Inkubacija traje desetak dana
- ▶ Simptomi: visoka temperatura (traje 2-4 dana). Kad temperatura naglo padne, pojavljuje se osipa po telu, svetlo ružičaste boje, koja je bleđom zonom odvojena od ostale kože. Osip traje 1 do 2 dana i nakon toga se opšte stanje deteta brzo popravlja. Izlečenje nastaje za 7 dana.

▶ HUMANI HERPES VIRUS TIP 7 (HHV -7)

- ▶ HHV-7 je sličan ljudskom herpesvirusu 6 (HHV-6), genetski i po mnogim biološkim osobinama
- ▶ Nedavno je ovaj virus opisan kao T-limfotropni herpesvirus, koji inficira skoro svu decu uzrasta do tri godine
- ▶ Može perzistirati u organizmu doživotno.
- ▶ Istraživanja pokazuju da su preko 95 % odraslih bili zaraženi i poseduju antitela na HHV-7. Preko tri četvrtine onih koji su bili inficirani, bili su to pre šeste godine

► **HERPES SIMPLEX VIRUS TIP 8 (HHV 8)**

- Najverovatnije uzrokuje Kapošijev sarkom, koga odlikuju tumori, uglavnom ograničeni na donje i gornje ekstremitete
- Uglavnom se javljaju kod starijih muškaraca sa Mediterana, Bliskog istoka i kod Jevreja
- Utvrđeno je da je HHV-8 seksualno prenosiv. Može se naći u pljuvački bolesnika, kod kojih je dijagnostikovao AIDS.

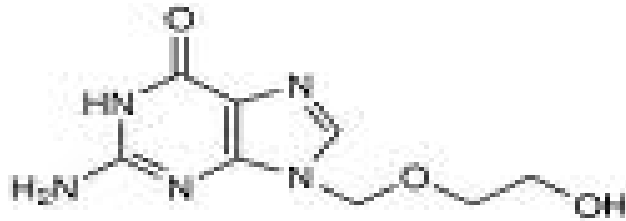
► **HEMIOTERAPIJA I HEMIOPROFILAKSA VIRUSNIH BOLESTI**

- **Antibiotici ne deluju na viruse!**
- Razvoj antivirusnih sredstava i njihova primena tekli su sporo, jer hemioterapeutici koji su mogli da zaustave razmnožavanje virusa, bili su toksični i za ćelije domaćina
- **Herpesni keratitis** - Najbolje se leči trifluorotimidinom. Skoro isto je efikasan aciklovir. Najbolji efekat se postiže ako se ovi lekovi kombinuju sa interferonom.
- **Herpesni encefalitis** - Najbolje se leči aciklovirom. U slučaju rezistencije na njega, daje se vidarabin. Lečenje treba započeti što ranije.
- **Neonatalni herpes**-Leči se aciklovirm ili vidarabinom. Oba leka su podjednako efikasna.

- ▶ **Oralni ili genitalni herpes**-Ako je u pitanju primarni herpes, leči se primenom aciklovira lokalno. Aciklovir se koristi i za prevenciju čestih epizoda rekurentnog herpesa. Nije uvek efikasan u terapiji rekurentnog herpesa, pa se tada primenjuje foscarnet. Kod imunodeficitarnih osoba postoji česta rezistencija na aciklovir.
- ▶ **Varičela i herpes-zoster**-Kod imunodeficitarnih stanja, leče se najefikasnije aciklovirom. Manje je efikasan vidarabin. Uz ove lekove daje se i alfa interferon.
- ▶ **ANTIVIRUSNI LEKOVI ODOBRENI ZA HERPES VIRUSNE INFEKCIJE:**
 - a) Aciklovir
 - b) Ganciklovir
 - c) Vidarabin
 - d) Valaciklovir
 - e) Penciklovir i famciklovir
 - f) Foscarnet
 - g) trifluridin
- ▶ Najbolji efekti antivirusne terapije mogu se očekivati kod onih virusnih bolesti kod kojih simptomi neposredno zavise od aktivne replikacije virusa i kod kojih je moguća brza specifična dijagnostika

► Aciklovir

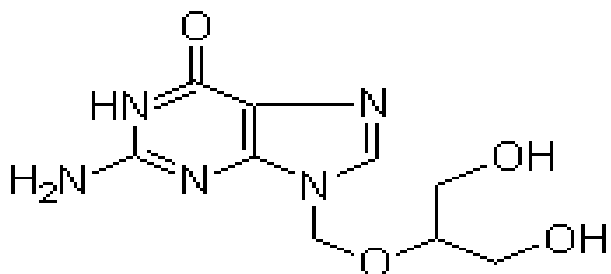
- Aciklovir deluje protiv virusa herpes simplex tip 1 i tip 2 i virusa. Slabije deluje protiv Epstein Barr virusa i cytomegalovirusa. Kad uđe u ćeliju koja je zaražena virusom, aciklovir se biotransformiše u aciklovir-trifosfat.



- Aciklovir kao krema namenjen je lokalnom lečenju infekcija kože, uzrokovanih herpes simplex virusima, uključujući primarni i recidivirajući herpes genitalis i herpes labialis.
- Pre i posle nanošenja kreme na lezije treba oprati ruke i izbegavati nepotrebno diranje lezija, kako bi se izbeglo pogoršanje, ili prenošenje infekcije.
- Primenjuje oralno, intravenski i lokalno
- Lečenje infekcije izazvane Herpes simplex virusom 200 mg 5 puta dnevno u intervalima od 4 sata uz izostavljanje noćne doze, lečenje treba da traje 5 dana, ali u slučaju teških inicijalnih infekcija lečenje se može produžiti
- Izlučuje se preko bubrega,

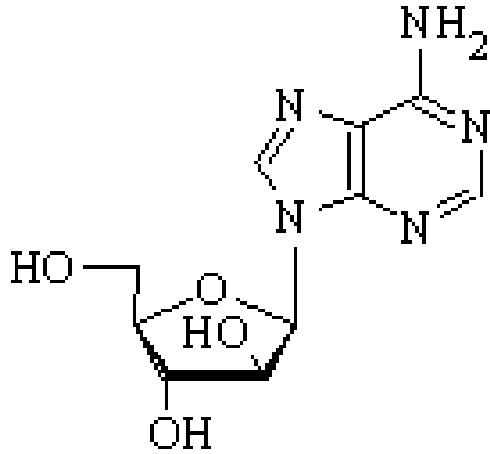
- ▶ Pri lokalnoj primeni aciklovira, nuspojave se javljaju vrlo retko. Najčešće je žarenje i peckanje kože na mestu primene, a kod manjeg broja pacijenata mogu se javiti blagi eritem ili sušenje kože.
- ▶ Najvažniji toksični efekat aciklovira **je poremećaj funkcije bubrega**
- ▶ Prolazi kroz placentu, pa se ne preporučuje njegoa upotreba u trudnoći.

- ▶ **Ganciklovir**



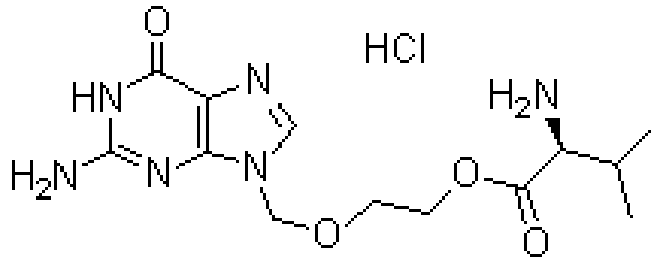
- ▶ Lek izbora u terapiji citomegalovirusnih infekcija, koje se prevashodno razvijaju kod imunokompromitovanih osoba.
- ▶ Primjenjuje se intravenski.
- ▶ Dovodi do ozbiljnih neželjenih efekata, kao što su depresija kostne srži, leukopenija, neutopenija, trombocitopenija i poremećaji funkcije bubrega i konvulzije
- ▶ Posедуje i kancerogeni potencijal. Iz tog razloga se koristi kod imunokompromitovanih pacijenata, kojima su ozbiljno ugroženi život ili vid. Lek se može primeniti oralnim putem kod pacijenata obolelih od AIDS-a

► Vidarabin



- Deluje protiv herpes simplex virusa, varicella-zoster virusa i citomegalovirusa.
- Primjenjuje se intravenski kod herpes-zostera kod pacijenata sa oslabljenim imunitetom.
- Nuspojave su: oštećenje gastrointestinalnog trakta, urtikarija, hipokalemija, tromboflebitis na mestu uboda, simptomi od strane CNS-a (halucinacije, psihoze, ataksija, tremor) i krvi (megaloblastna anemija, leukopenija, trombocitopenija) kao i teratogena svojstva.
- Zbog izrazite toksičnosti za gastrointesinalni trakt i centralni nervni sistem i relativno male antivirusne aktivnosti, klinička primena ovog leka je mala i strogo je ograničena na infekcije opasne po život, naročito kod dece i trudnica.

Valaciklovir



valilni ester aciklovira

Posle oralne primene on se brzo preobraća u aciklovir, a u krvi se postiže tri puta veća koncentracija nego posle primene aciklovira

Najvažnija indikacija je rekurentni genitalni herpes i herpes-zoster

Terapijske doze su 500 mg do 1g, a primenjuju se oralno na 8- 12h. Neželjeni efekti su: nauzeja, dijareja, glavobolja.

Penciklovir i famciklovir

Famciklovir se prilikom prvog prolaska kroz jetru preobraća u panciklovir.

Deluju protiv herpes simplex virusa 1 i 2, varicela zoster virusa, hepatitis B virusa i Epstein Barr virusa.

Indikacije su uglavnom rekurentni herpes i herpes zoster.

Neželjena dejstva su: nauzeja, glavobolja, dijareja.

► **Cidofovir**

- Deluje protiv herpes simplex virusa 1 i 2, cytomegalovirusa, varicella zoster i Epstein Barr virusa
- Primenjuje se isključivo intravenski, u dozi od 5 mg/kg, jednom nedeljno u terapiji citomegalovirusnog retinitisa.
- Neželjeno dejstvo mu je nefrotoksičnost.

► **Foskarnet**

- Deluje protiv herpes simplex virusa, varicella zoster virusa, cytomegalovirusa i Epstein Barr virusa.
- Indikacije su: CMV retinitis, herpes virusne infekcije, rezistentne na aciklovir, CMV kolitis i ezofagitis
- Neželjeni efekti su: glavobolja, halucinacije, grčevi, oštećenje bubrega, poremećaj metabolizma fosfata, genitalne ulceracije

► **Trifluridin**

- Deluje na herpes simplex virus
- Koristi se u obliku 1% rastvora, samo u kombinaciji sa interferonom alfa. Primenjuje se lokalno, za terapiju herpes simpleks infekcija.

► PREVENCIJA HPV INFEKCIJA

- Iako je prevencija najuspješnija mera u borbi protiv HSV infekcija, pokušaj masovnog spravljanja i sprovođenja vakcinacije izazvao je izvesna razočarenja
- Virus je ubikvitaran i malo ili čak ništa se ne može učiniti da se prevenira njegovo prenošenje u spoljnoj sredini

► VAKCINA PROTIV VARIČELE

- Prevencijom varičele sprečava se kasnija pojava herpes-zostera.
- Otprilike 8 od 10 ljudi koji su vakcinisani protiv varičele, nikada ne dobiju varičelu
- Vakcinisano dete, koje dobije varičelu, može preneti bolest drugoj deci, koja nisu zaštićena.
- Deca starija od 12 meseci, koja nisu preležela varičelu, treba da prime vakcinu
- Deci između 12 meseci i 12 godina potrebna je samo jedna vakcina protiv varičele. Osobe koje imaju 13 godina i one starije, treba da dobiju 2 vakcine, u razmaku od 4 do 8 nedelja.
- Protiv varičele je proizvedena živa, atenuisana vakcina pod zaštićenim nazivom VARIVAX. (odobrena za stavljanje u promet od Food and Drug Administration 1995. godine.) Od tada, ona se koristi za vakcinaciju dece u Australiji, Kanadi, Japanu i SAD.

- ▶ Smrtnost usled primarne infekcije ovim virusom je smanjena u zemljama u kojima se primenjuje vakcina. Međutim, vakcina izaziva i kontraverzna mišljenja, jer je njena očekivana efektivnost oko 20 godina. Kliničke studije su pokazale da je ona efikasna za period od 10 godina.
- ▶ FDA je 2006. godine odobrila ZOSTAVAX vakcinu za prevenciju ovčijih boginja (ima za cilj da podstakne imuni odgovor kod odraslih, kod kojih imunitet protiv VZV slabi sa godinama).
- ▶ Kod nas

INTERFERON U ANTIVIRUSNOJ TERAPIJI I PROFILAKSI

- ▶ Interferoni (IFN):
- ▶ su proteini iz grupe glikoproteina, koji stvaraju ćelije, kao odgovor na prisutnost patogena.
- ▶ poseduju antivirusna i regulatorna svojstva(u zavisnosti od vrste interferona i vrste ćelija na koje deluju, izraženost ovih svojstava je različita)
- ▶ ne prolaze krvno-moždanu barijeru.
- ▶ predstavljaju prvu liniju odbrane organizma od virusne infekcije

Svrstavaju se u tri grupe:

1. Interferoni I reda (koji imaju prvenstveno antivirusno delovanje)
 - a) Alfa, koga stvaraju leukociti
 - b) Beta, koga stvaraju fibroblasti
 - c) i Omega interferon
2. Interferoni II reda (koji imaju imunoregulatorno delovanje) :
Gama koga stvaraju imunokompetentne ćelije

Antivirusno delovanje interferona može biti:

- ▶ Direktno
- ▶ Indirektno
- ▶ Kod virusne infekcije, produkcija interferona započinje oko 4 sata posle početka infekcije a maksimum postiže u momentu maksimalne sinteze virusnih proteina, a zatim opada

- ▶ RNK virusi su dobri induktori produkcije interferona, dok su DNK virusi (sa izuzetkom Pox virusa) lošiji induktori.
- ▶ Zajednički za sve induktore produkcije interferona je da su svi oni citotoksični i jače ili slabije inhibišu sintezu proteina u ćelijama domaćina.
- ▶ Nakon intravenske primene, interferoni imaju poluvreme eliminacije od 2-4 časa
- ▶ Nakon intramuskularne primene, maksimalna koncentracija u krvi postiže se nakon 5-8 časova
- ▶ Najvažnije dejstvo kod virusa koji imaju onkogeni potencijal jeste efekat na kasnu fazu replikacije virusa. Čime se sprečava delovanje onkogenih virusa na transformaciju ćelija domaćina
- ▶ primena interferona kod malignih tumora, za koje se smatra da su virusne etiologije, nije dala očekivane rezultate.
- ▶ Primena egzogenog interferona u terapiji i profilaksi virusnih infekcija pokazala je njegovu delotvornost, ali i neželjene efekte (groznica, jeza, malaksalost, glavobolja, muka, povraćanje, a može uticati i na CNS, srce i bubrege)
- ▶ Zbog ovakvih neželjenih efekata, interferon nije odobren za lečenje uobičajenih i blagih virusnih infekcija

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA HERPES VIRUSA

Za izolaciju i identifikaciju herpes virusa, bolesnički materijal treba da bude uzet što ranije u toku bolesti. To su najčešće tečnost iz vezikula, pljuvačka, likvor, bris sa promene na oku, bris sa genitalnih erozija, feces, urin (kod citomegalovirusnih infekcija) i materijal dobijen biopsijom.

Etiološka dijagnoza se može postaviti direktnim dokazivanjem virusa, virusnih antigena ili virusne DNK u bolesničkom materijalu. Za to se mogu koristiti.

- Elektronski mikroskop
- ELISA metode
- Imunoelektronska mikroskopija
- Tehnike fluorescentne mikroskopije
- Tehnike hibridizacije
- PCR test

► ZAKLJUČAK

- Virusi porodice Herpesviridae, koje mogu da izazovu akutne infekcije kod imunološki kompetentnih osoba, ali i kod imunodeficitarnih, u stanju su i da uspostave perzistenciju u ćelijama domaćina „budeći se“ iz latencije kada padne otpornost domaćina i poremeti se ravnoteža između domaćina i virusa. Kod imunološki deficitarnih osoba ovo može da bude i fatalno.
- Neki od ovih virusa imaju i onkogeni potencijal, a drugi poseduju teratogeno delovanje.
- Iz svih ovih razloga, porodica Herpesviridae spada u jednu od najzanimljivijih porodica virusa za medicinu i farmaciju i svakako će biti predmet značajnih budućih istraživanja

LITERATURA

Vera Jerant-Patić: Medicinska virusologija, Ortomedics, Novi Sad, 2007.

Vladislav M. Varagić, Milenko P. Milošević; Farmakologija; XIX, prerađeno i dopunjeno izdanje; Elit medica, Beograd 2004.

Emilija Dimić i Jovana Jovanović; Akutne infektivne bolesti, 3. Prerađeno izdanje- Medicinski fakultet, Novi Sad 2006.