

# Наставна јединица 14

Херпесвируси

Вируси хепатитиса

Папиломавируси

Вирус беснила

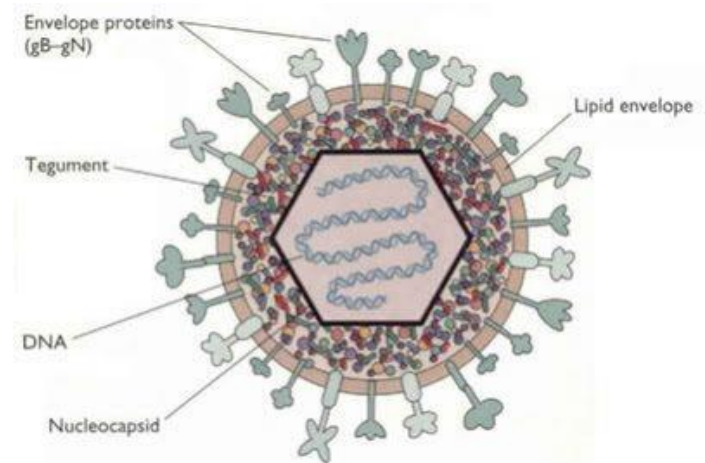
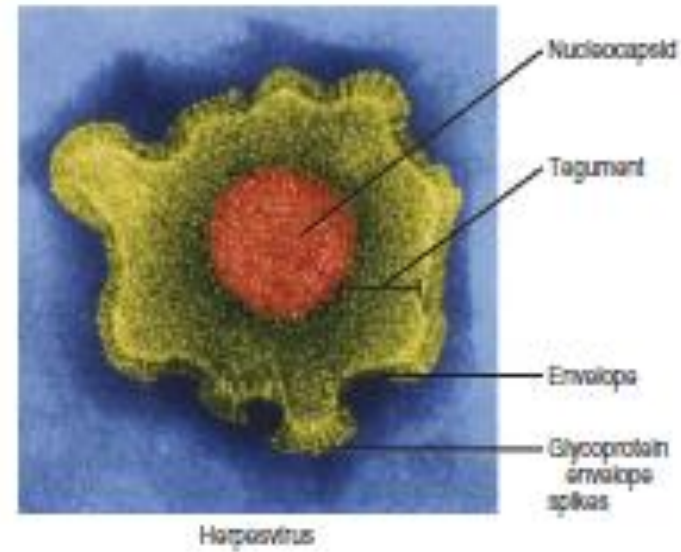
Приони

# Херпесвируси

## Фамилија *Herpetoviridae*

### Заједничке карактеристике:

- величине 180-200 nm
- икозаедарна симетрија
- дволанчана DNA
- омотач са вирусним гликопротеинима
- тегумент (јединствена карактеристика херпес вируса):  
окожује капсид, садржи структурне протеине и ензиме неопходне за брзу репликацију вируса и успостављање иницијалне инфекције
- хумане и вирусне *microRNA*

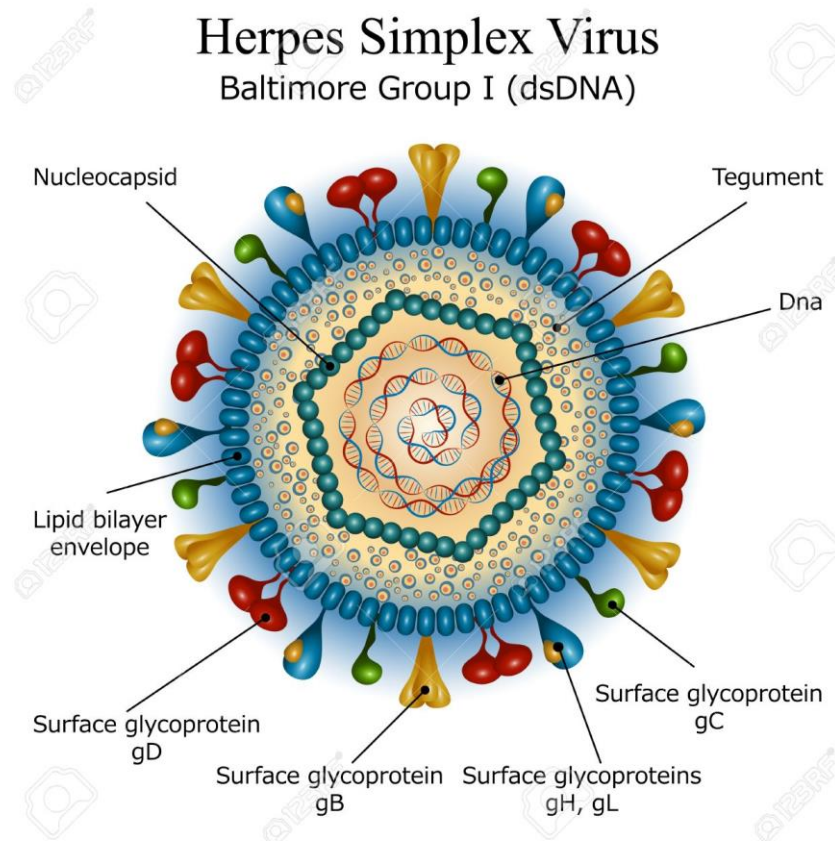


Чланови фамилије <i>Herpetoviridae</i>					
Хумани херпес вируси					
Ознака	Име	Начин преношења	Место примарне инфекције	Болести	Место латентне инфекције
HHV-1	<i>Herpes simplex virus 1 (HSV-1)</i>	Директни контакт	Епителне ћелије	Периоралне лезије (грозница), оштећења ока, енцефалитис	Неурони сензорних ганглиона
HHV-2	<i>Herpes simplex virus 2 (HSV-2)</i>	Директни контакт, сексуално преносива болест	Епителне ћелије	Генитални херпес, неонатални херпес, енцефалитис	Неурони сензорних ганглиона
HHV-3	<i>Varicella-zoster virus (VZV)</i>	Респираторним путем, инхалација, директни контакт	Епителне ћелије	Овчије богиње (примарна инфекција) Херпес зостер (реактивација)	Неурони сензорних ганглиона
HHV-4	<i>Epstein-Barr virus (EBV)</i>	Пљувачком	В лимфоцити, епител усне дупље	Инфективна мононуклеоза (примарна инфекција), тумори В лимфоцита, (Буркитов лимфом), назофарингеални карцином	В лимфоцити
HHV-5	<i>Cytomegalovirus (CMV)</i>	Директни контакт, сексуалном трансмисијом, конгенитално, преко крви и трансплантата	Лимфоцити и моноцити	Мононуклеоза, конгенитална инфекција, тешке инфекције код имуносупримираних (ретинитис, гастроентеритис, пнеумонија)	Моноцити, ендотелне ћелије
HHV-6	<i>Human herpesvirus 6</i>	Директни контакт, респираторним путем	Т лимфоцити	Розеола код деце (примарна инфекција), инфекције после трансплантације (пнеумонија)	Т лимфоцити, моноцити, макрофаги
HHV-7	<i>Human herpesvirus 7</i>	Пљувачка, директни контакт	Т лимфоцити	Неки од случајева розеоле	CD4+ T cells
HHV-8	<i>Kaposi sarcoma virus, human herpesvirus 8</i>	Пљувачка, крв?	В лимфоцити, мононуклеарне ћелије периферне крви, епител усне дупље	Капоши сарком, лимфоми В лимфоцита	В лимфоцити, туморске ћелије инфициране вирусом

# *Herpes simplex virus (HSV)*

## HSV-1 и HSV-2

- Разликују се епидемиолошки и по антигенима, али њихови геноми садрже око 50% хомологије
- Могуће је разликовање ова два типа вируса на основу експресије гликопротеина В и РСР анализом



# HSV-1, HSV-2 -епидемиологија-

**HSV-1** изазива **фацијални херпес**, а **HSV-2** чешће изазива **гениталне инфекције**

- Преносе се директним контактом слузокожа
- HSV-1 и HSV-2 су присутни широм света
- У земљама у развоју у 90% популације могу да се детектују анти-HSV-1 антитела до 30-те године живота, а 15-30% одраслих особа у западним индустријализованим земљама има антитело на HSV-2, детекција антитела на HSV-2 пре пубертета је веома ретка
- HSV-2 може да се изолира из цервикса и уретре 5-12% одраслих особа (могуће је асимптоматско излучивање HSV-2)

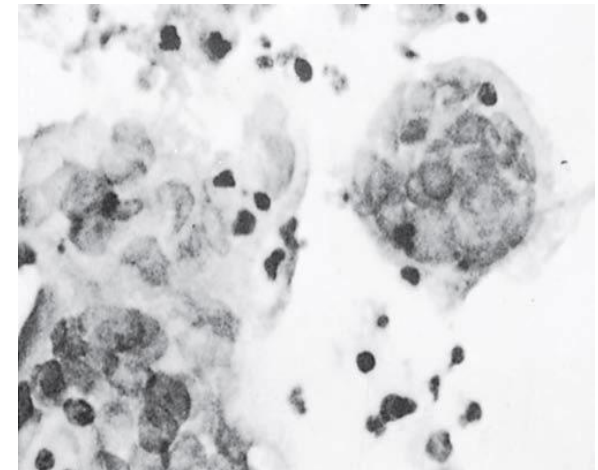
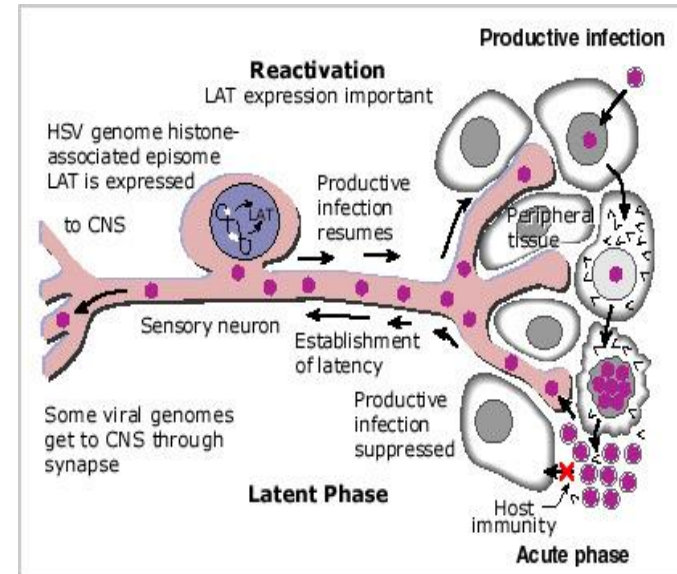
# HSV-1 и HSV-2

## -патогенеза инфекције-

HSV-1 и HSV-2 се репликују на месту уласка, **у ћелијама коже и слузокоже - литичка или продуктивна инфекција**

Патолошке промене у акутној инфекцији:

- ✓ формирање мултиједарних циновских ћелија, дегенерација епителних ћелија, фокална некроза, формирање еозинофилних мултинуклеарних инклузионих телаца
- ✓ инфламацијски одговор: инфилтрација полиморфонуклеарним и мононуклеарним ћелијама
- ✓ вирус се шири до локалних неурона сензорних ганглиона који инервишу подручје инфекције



**Латенција се успоставља у неуронима ганглиона**



# HSV-1 и HSV-2

## -патогенеза-латенција-

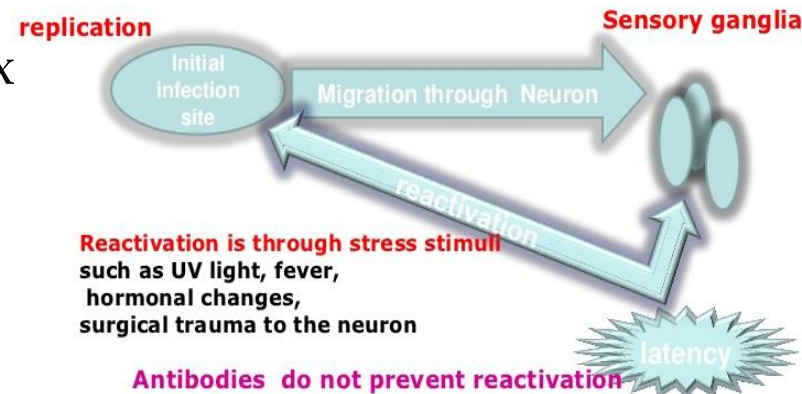
**Латенција HSV-1:** у ганглионима тригеминуса, горњим цервикалним и ганглионима вагуса и, ретко, у дорзалним сензорним ганглионима (S2-S3)

**Латенција HSV-2:** сензорни ганглиони сакралног региона S2-S3

**Немогућа је елиминација латентних инфекција !!!**

- Вирус се повремено реактивира и изазива клиничке манифестације (могућа је реактивација и без клиничких манифестација)
- Предиспонирајући фактори који претходе реактивацији: излагање UV зрацима, грозница, емоционални стрес, траума ...

### Pathogenesis of HSV 1 & 2



# HSV-1

## -клиничке манифестације-

- Инфекција захвата ектодерм (кожу, уста, конјунктиве и нервни систем)
- Клинички се HSV-1 инфекција карактерише појавом груписаних или појединачних **везикула** које могу да постану **пустуле**, спајају се, а касније пуцају и дају мултипле и појединачне **улцерације**
- HSV-1 углавном може да се изолије из свих ових лезија, али титар вируса се смањује са напредовањем лезије





# HSV-1

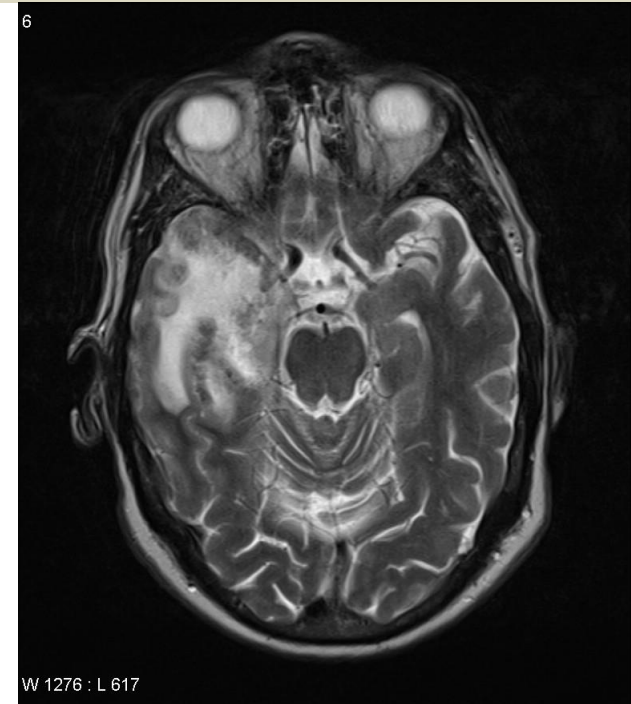
## -клиничке манифестације-

### Примарни херпес:

- Гингивостоматитис, најчешће
- Конјунктивитис и кератитис
- Енцефалитис
- Херпетички чир (око ноктију)

### Реактивација вируса:

- Хладни чиреви (грозница на уснама)
- Енцефалитис



# HSV-2

## -клиничке манифестације-

- Примарни генитални херпес
- Рекурентни генитални херпес
- Неонатални херпес



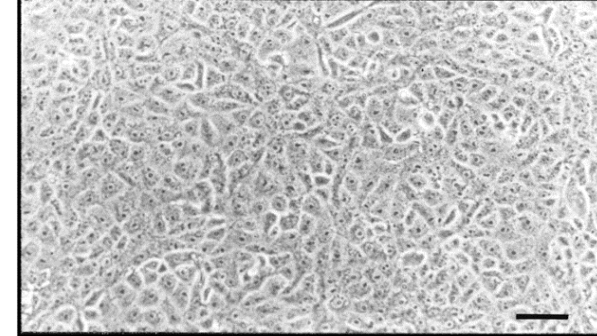
# HSV-1 и HSV-2

## -дијагноза-

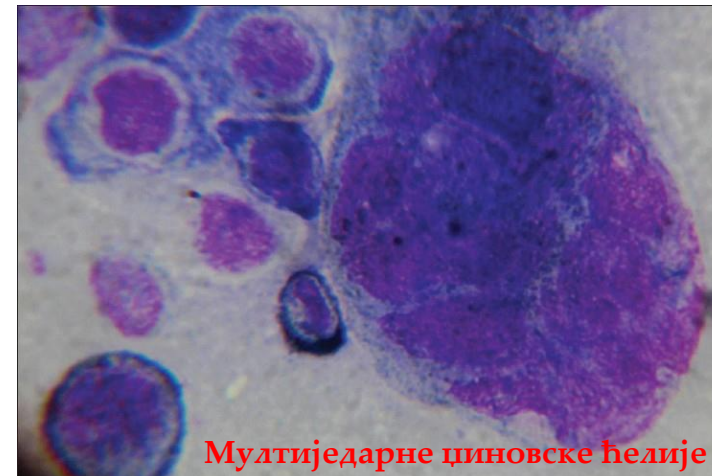
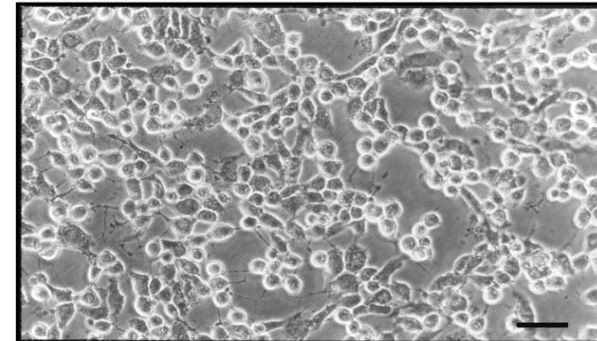
### Цитопатогени ефекат у култури

- Вирус изолован из инфицираних секрета или лезија даје **цитопатогени ефекат у култури** за 24 до 48 сати
- HSV-1 и HSV-2 могу да се разликују **бојењем тип специфичним моноклонским антителима** конјугованим имунофлуоресцентним бојама
- **Директни препарат, Tzanck тест** (интрануклеарне инклузије у вишеједарним цитовским ћелијама)
- **PCR** ликвора и крви
- Серолошке реакције немају дијагностички значај, осим за доказивање асимптоматског гениталног херпеса

CELLS



CELLS  
+HSV-1



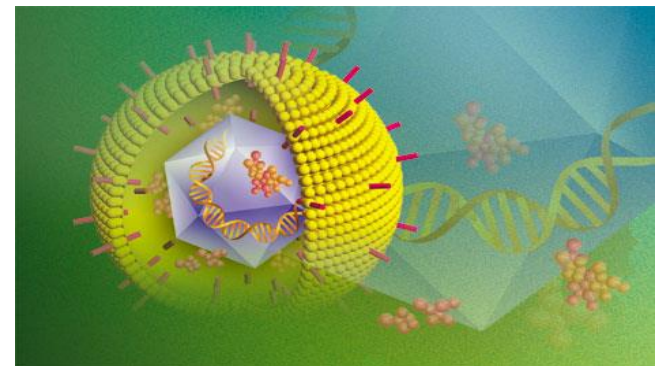
Мултиједарне цитовске ћелије



# *Varicella-zoster virus (VZV)*

VZV изазива две болести:  
***varicella* (овчије богиње)** и  
**херпес зостер**

- Најмањи геном међу свим херпес вирусима
- VZV кодира тимидин киназу – осетљив на ацикловир
- VZV се теже изолије у култури ћелија него HSV, јер VZV углавном остаје везан за мембрану ћелија домаћина са мањим ослобађањем вириона у течности, слабо се шири са ћелије на ћелију. Не расте добро у култури



# VZV

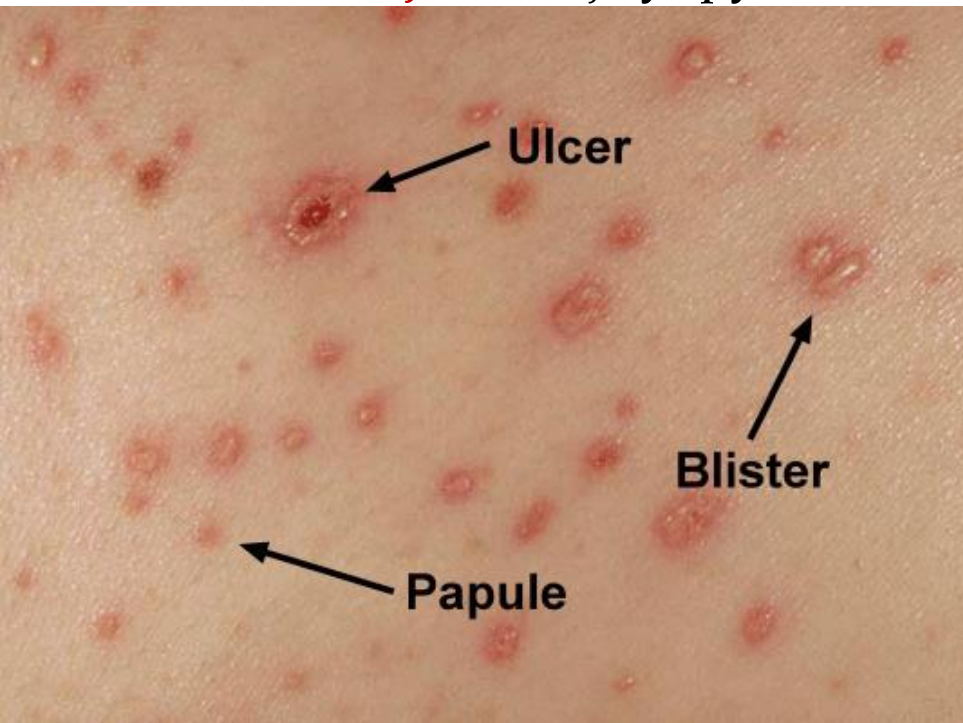
## - епидемиологија -

- VZV је убиквитаран
  - У умереним климатским подручјима, више од 90 % људи долази у контакт са овим вирусом у детињству, а болест се јавља до десете године живота
  - Болест се јавља код 75% особа које су биле у контакту са вирусом - **најконтагиознији херпес вирус**
  - **Зостер** настаје реактивацијом VZV и јавља се у 20% популације (углавном после 50. године живота)
- 
- **Најчешћи пут преношења вируса је респираторни**, мада је могуће и преношење **директним контактом** са везикулама и пустулама
  - Преносивост болести је највећа 1 до 2 дана пре и 3-4 дана након појаве промена на кожи
  - Вирус је тешко изоловати из промена које уђу у фазу крусте

# VZV

## - клиничке манифестације -

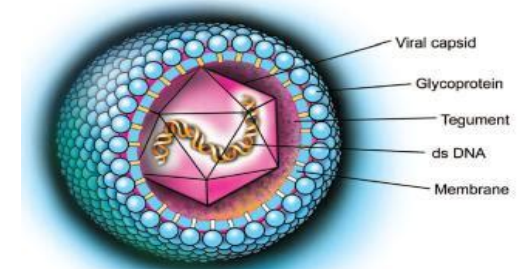
- **Varicella** или **овчије богиње**: **генерализована опса по кожи**, у једном подручју могу да се уоче промене у различитим стадијумима (од везикуле до крусте)
- У случају **имунодефицијенција** се јавља **пролонгирана виремија** и **дисеминација вируса** (пнеумонија, енцефалитис, хепатитис и нефритис)
- **Реактивација** VZV је удружена са појавом **зостера**



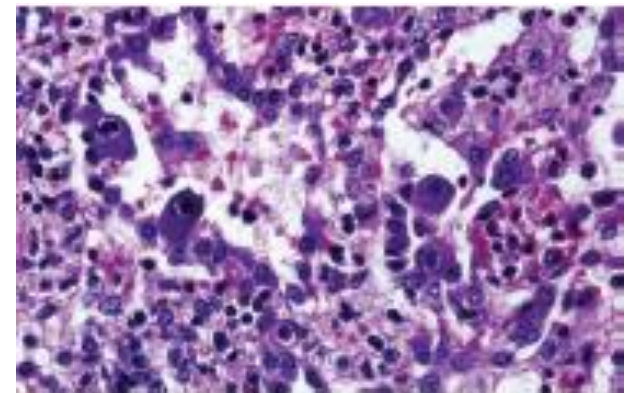
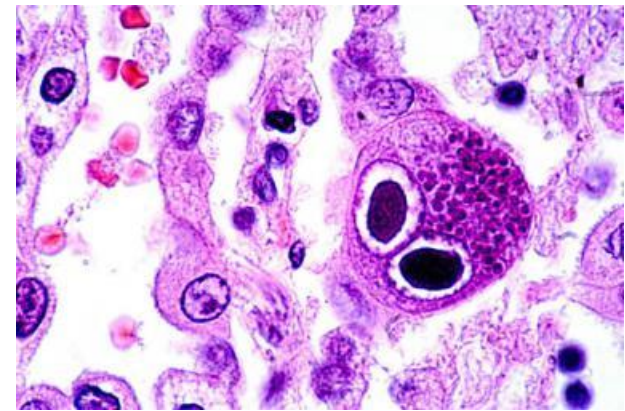


# Cytomegalovirus (CMV)

- CMV изазива **мононуклеозни синдром** код имунокомпетентних особа; **конгениталне инфекције** (1% свих новорођенчади) и **тешке болести и смрт код имунодефицијентних особа**
- Добио је име по патогеном ефекту који изазива у ћелијској култури (нуклеарне и перинуклеарне инклузије и увећање ћелије тј. цитомегалија)
- Припада  $\beta$  субфамилији херпес вируса
- CMV има највећи геном од свих херпес вируса
- На основу генске и фенотипске хетерогености идентификовано је више сојева CMV



HCMV Human Cytomegalovirus



# Cytomegalovirus (CMV) -епидемиологија-

**CMV је убиквитаран**

У развијеним земљама око 50% до 70% одраслих има антитела на CMV, а проценат је значајно већи у лошијим социоекономским условима

## Начин преношења:

- Вирус се углавном преноси **блиским контактом**, укључујући и сексуални контакт **са особом која екскретије вирус** (CMV може да се изолује из пљувачке, цервикалног секрета, сперме, урина и леукоцита месецима и годинама после инфекције)
- Трансфузија (ретко)
- Трансплантација органа

# CMV

## - клиничке манифестације-

### Конгенитална инфекција:

- 1% новорођенчади
- **Асимптоматска конгенитална инфекција** (90% случајева), 10-20% касније развија сензорну глувоћу, психомоторну менталну ретардацију или оба
- **Симптоматска болест** (око 0,1% свих порођаја): различити конгенитални поремећаји, хепатоспленомегалија, жутица, анемија, тромбоцитопенија, мала тежина на рођењу, микроцефалија, хориоретинитис
- Скоро сва деца са клинички евидентном конгениталном инфекцијом CMV су рођена од мајки које су имале примарну инфекцију CMV у току трудноће

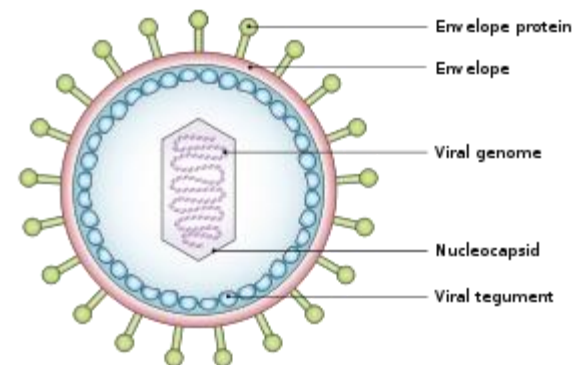
**Примарна инфекција одраслих младих особа** - синдром мононуклеозе

**Инфекција имунодефицијентних особа** - тешка пнеумонија, хориоретинитис, гастроентеритис, неуролошки поремећаји

# *Epstein-Barr virus (EBV)*

EBV је изазивач:

1. **инфективне мононуклеозе**
2. **афричког Буркитовог лимфома и назофарингеалног карцинома**
3. **лимфопролиферативне болести код имунодефицијентних особа**



- Припада субфамилји  $\gamma$  херпес вируса
- Показује тропизам за хумане В лимфоците и епителне ћелије
- У латентној форми је присутан у В лимфоцитима

# EBV

## - епидемиологија, имуност-

- Преко 90% популације има антитела специфична за EBV
- У земљама у развоју, већина деце се инфицира у узрасту до 2 године, док је у развијеним земљама инфекција чешћа у каснијем детињству и адолесценцији
- Када се инфекција EBV деси у другој деценији живота или касније, удружена је са појавом инфективне мононуклеозе у око 50% случајева
- EBV се шири **директним контактом са секретима орофарингса** (може да се изолује из сливе 10- 20% здравих одраслих и серопозитивних особа)
- Има малу контагиозност
- Инфективна мононуклеоза може да се пренесе и трансфузијом крви, мада је у овом случају углавном изазвана CMV

У одговору на присуство вируса развија се **снажан целуларни имунски одговор**, јавља се **атиична лимфоцитоза** (активирани CD8<sup>+</sup> Т лимфоцити)

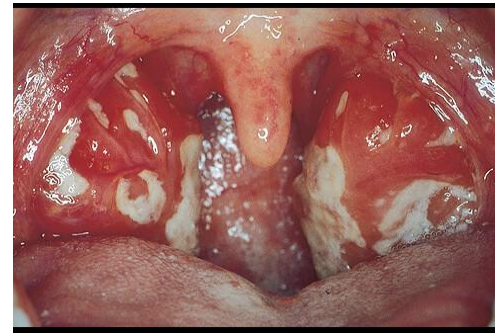
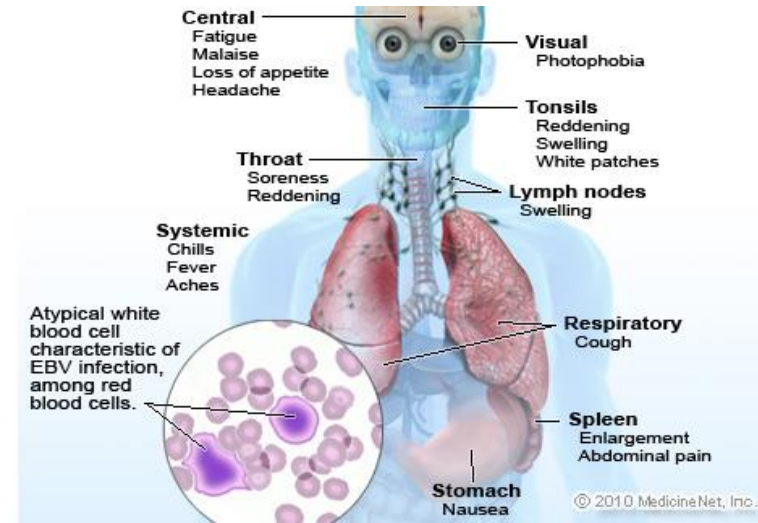
Рано у току болести се детектује ослабљен целуларни имунски одговор



# EBV

## -клиничке манифестације-

- **Инфективна моноклеоза:** (грозница, малаксалост, фарингитис, болни лимфаденитис, спленомегалија)
- **Лимфопролиферативни синдром:** (у стањима имуносупресије) перзистентна грозница, лимфаденопатија и хепатоспленомегалија
- **Буркитов лимфом**
- **Назофарингелни карцином**
- **Леукоплакија језика, интерстицијална лимфоцитна пнеумонија** код оболелих од AIDS-а





## HHV-6

- Припада субфамилији  $\beta$  херпес вируса
- **Свеприсутан**, до пете године живота сви имају анти HHV-6 антитела
- Репликује се у лимфном ткиву, нарочито у  $CD4^+$  Т лимфоцитима
- Изазива **розеолу**, али **и акутно фебрилно стање без оспе**
- Реактивира се код имуносупримираних особа и доприноси развоју тешких пнеумонија, енцефалитиса...

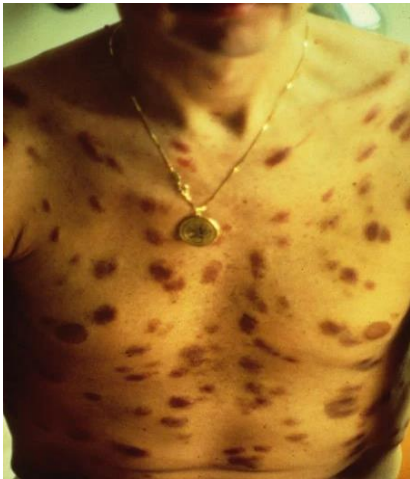
## HHV-7

- Око 90% деце има антитела на вирус до треће године живота
- Може да изазове **розеолу (*exanthema subitum*)** што је потврђено само у ретким случајевима



# HHV-8

## Учествује у развоју Капоши саркома



- Серопреваленца HHV-8 може да достигне 50%, а у неким подручјима (Централна Африка) Капоши сарком је ендемски
- За пренос вируса потребан пролонгиран директни контакт
- HHV-8 инфицира епител оралне слuzнице тако да се избацује пљувачком у спољашњу средину. Може да се нађе и у В лимфоцитима периферне крви
- Присутан је у туморским ћелијама (вретенасте ћелије ендотелног порекла), углавном је у латентном стању, само понекад експримира литичке гене

# HHV-8

## -клиничке манифестације-

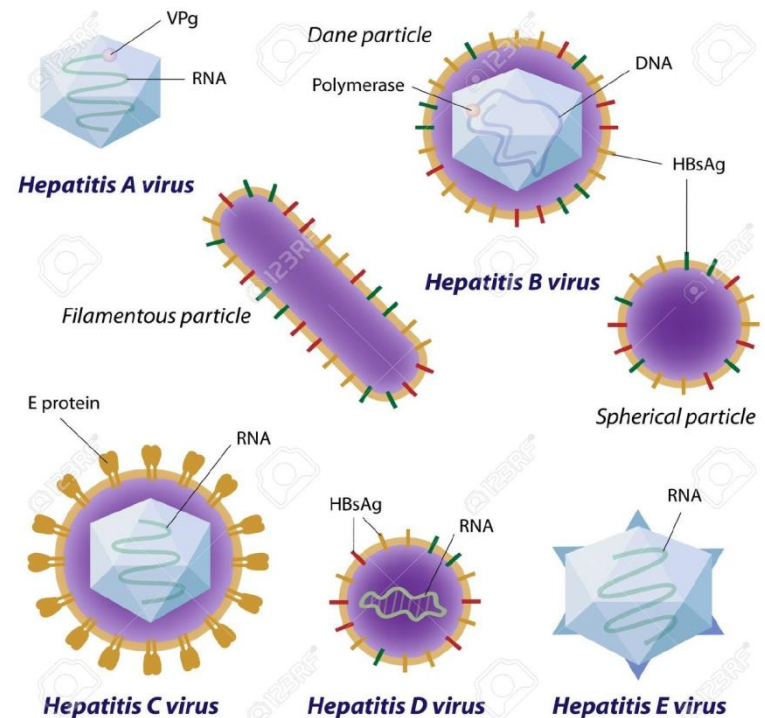
1. **Класичан Капоши сарком** је 1800. год. описао је Мориц Капоши. То је редак, индолентни тумор који углавном јавља на доњим екстремитетима старијих мушкараца на Медитерану, а описан је и код Ашкенази Јевреја
  2. **Ендемски Капоши сарком**, уобичајен у Централној Африци, агресивнији је него класичан, захвата углавном горње делове екстремитета, оралну слузницу и торзо
  3. **Јатрогени Капоши сарком**-после трансплантације, али се повлачи након прекида примене имуносупресивних лекова
  4. **Епидемијски који је удружен са AIDS-ом** је најдеструктивнија форма Капоши саркома, јављају се тумори у устима, торзоу, лицу и могу да се нађу у унутрашњим органима. Без лечења HIV-а, изазива смрт
- Примарни ефузивни лимфом** има већи морталитет у односу на Капоши сарком и у 100% је удружен са HHV-8. EBV је присутан у 50 до 70% случајева примарног ефузивног лимфома и може да има додатну улогу у настанку болести. Нема познатих генетских абнормалности код оболелих од ове болести

# Вирусни хепатитиси

**Вирусни хепатитис је клинички синдром који карактерише грозница и знаци и симптоми оштећења јетре**

Многи вируси (аденовируси, CMV, EBV, HSV, VZV и вирус жуте грознице) могу да инфицирају јетру и изазову болест. Међутим, сви ти вируси могу да узрокују и екстрахепатичне болести

**Вируси "професионални" изазивачи хепатитиса имају јак тропизам за јетру, углавном се репликују у хепатоцитима и ретко изазивају екстрахепатичне болести**

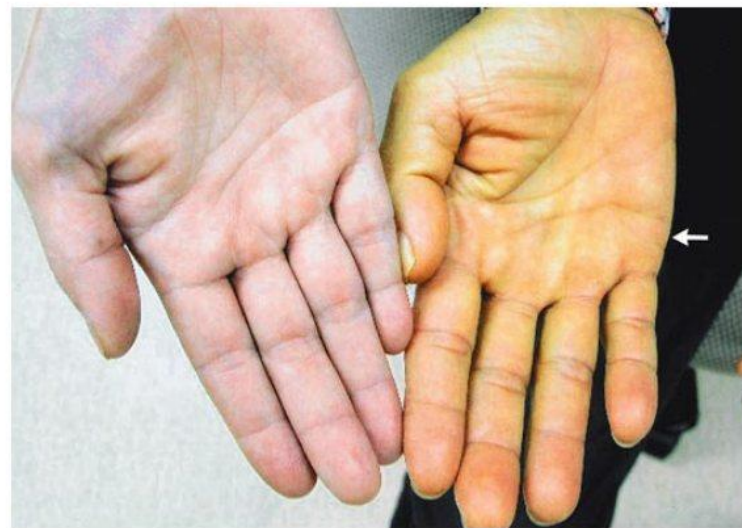




# Вирусни хепатитиси

## -клиничке манифестације-

- Грозница, абдоминални бол, мучнина и повраћање су уобичајени у благим случајевима
- Ако оштећење јетре постаје све обимније, билирубин се акумулира у кожи, што изазива жућкасту дисколорацију познату као жутица
- У још тежим случајевима, ментална функција је умањена због немогућности детоксикације токсина апсорбованих из гастроинтестиналног тракта и крварења због смањене производње фактора коагулације



Лабораторијски тестови показују повишене вредности серумског билирубина и трансаминаза из оштећених хепатоцита

# Вируси изазивачи хепатитиса

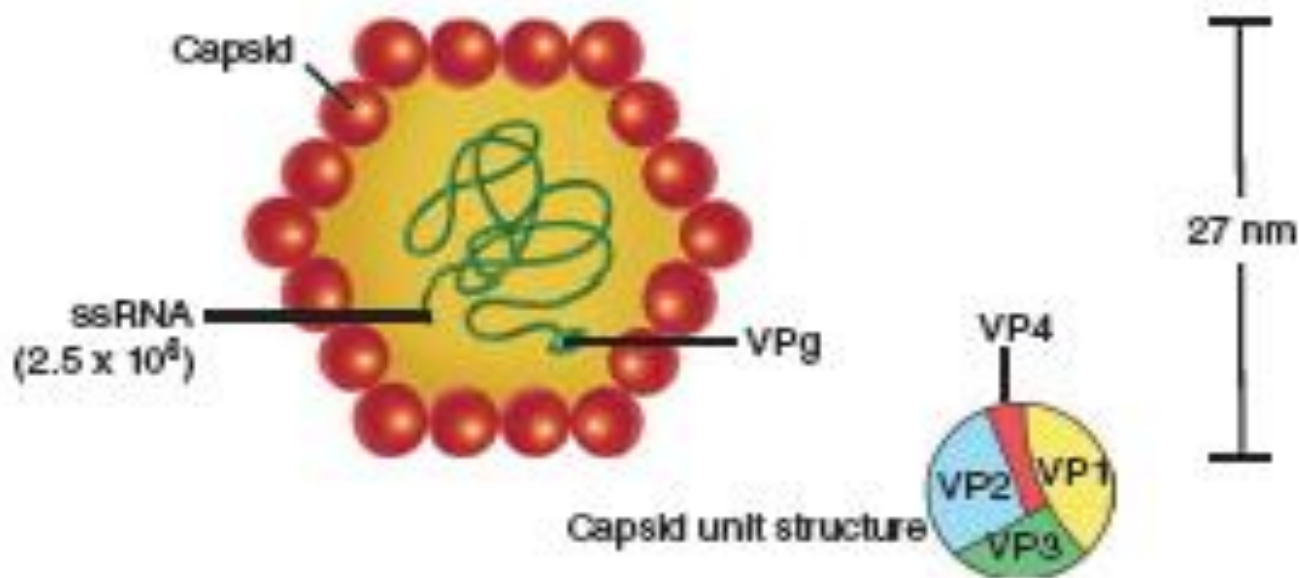
## Упоредне карактеристике вируса хепатитиса А, В, С, D и Е

Особина	А	В	D	С	Е
Тип вируса	Једноланчана RNA	Дволанчана DNA	Једноланчана RNA	RNA	RNA
Инкубација (дани)	15-45 (просек 25)	30-180 (просек 60-90)	28-45	15-150 (просек 50)	21-56 (просек 40)
Почетак	Обично изненада	Постепен	Варијабилно	Подмукло	?
Узраст кад се најчешће јавља	Деца, млађе особе	Сви узрасти	Сви узрасти	Сви узрасти	Млађе особе
Феко-орална трансмисија	+++	±	±	-	+++
Сексуална трансмисија	+	++	++	+	+?
Парентерална трансмисија	-	+++	++	+++	
Хронични ток (%)	Не	10	50-70	85	Ретко
Вироноше	Не	Да	Да	Не	Не
Заштита серумским имуноглобулином	Да	Да	Да	Не	Не
Вакцина	Да	Да	Да	Не	Не



# *Hepatitis A virus (HAV)*

- HAV припада фамилији *Picornaviridae* и роду *Hepatovirus*, нема омотач, капсид је икозаедарне симетрије
- Геном HAV чини једноланчана RNA за коју је везан протеин VPg, а свака јединица капсида садржи 4 протеина VP1, -2, -3 и -4
- VP1 се везује за рецептор на ћелијама домаћина
- Постоји само један серотип HAV вируса



# HAV

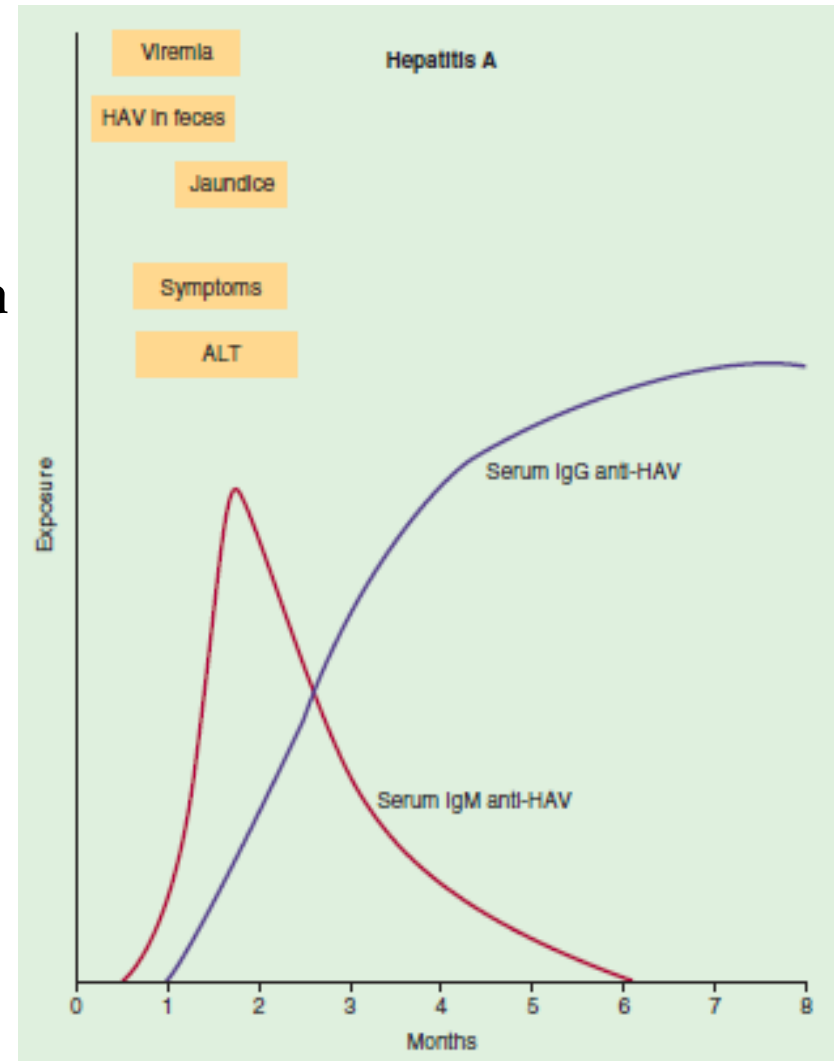
## - епидемиологија-

- Инфекција је субклиничка у 50% инфицираних одраслих особа, а када је симптоматска, обично се манифестује грозницом и жутицом, хронични хепатитис је веома редак
- Најважнији извор HAV-а је човек, **преноси се феко-орално**, могућ је пренос трансфузијом, али веома ретко
- Могуће је клицоноштво, али ретко
- Углавном се јављају спорадични случајеви, епидемије су ретке
- Особа је најконтагиознија током две недеље пре почетка клиничких манифестација болести

# HAV

## - клиничке манифестације-

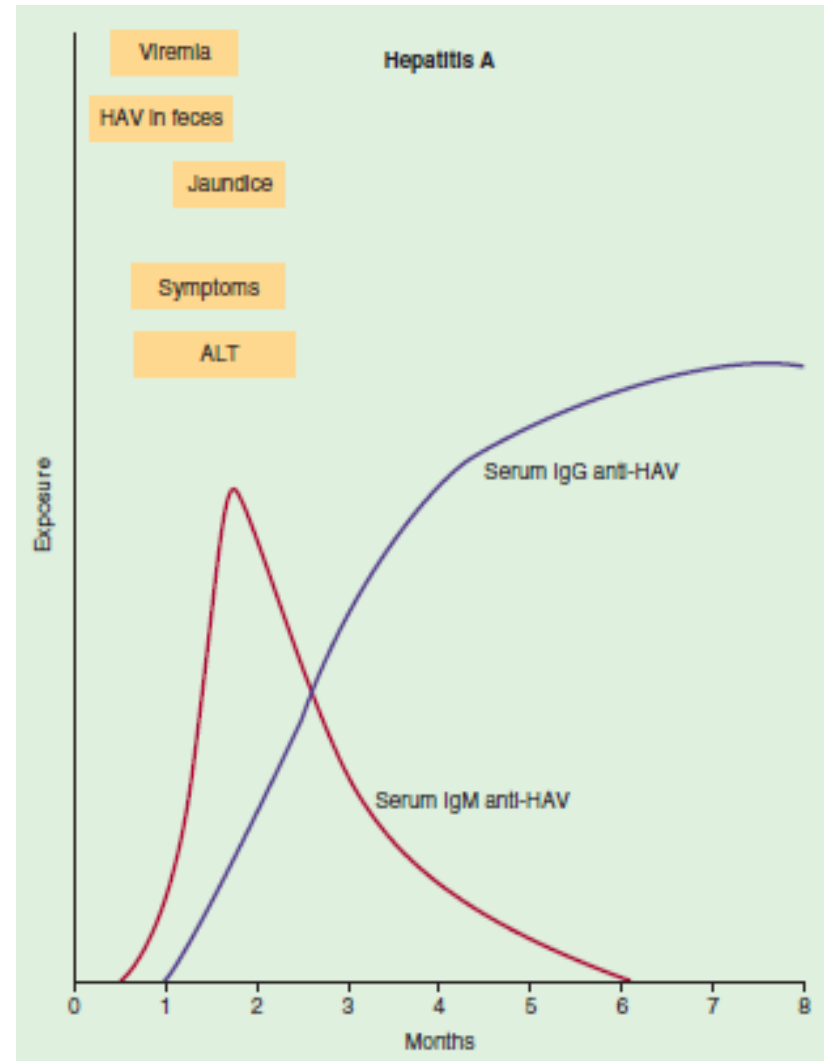
- Инкубација траје 15 до 45 дана
- Следи грозница, анорексија, губитак апетита, мука, бол у горњем десном квадранту абдомена и жутица
- Таман урин и бледа столица
- Јетра је увећана и палапторно болно осетљива, серумске трансаминазе и ниво билирубина су повећани
- Појава клинички манифестне болести зависи од година (20:1 код деце и 1:1 код одраслих)



# HAV

## - дијагноза, лечење, превенција-

- За дијагнозу је довољан налаз специфичних IgM антитела
- Нема специфичног лечења
- **Пасивна имунизација:** хиперимуни глобулини који се дају пре и у току инкубације
- **Активна имунизација:** мртва вакцина која индукује продукцију антитела, у 100% случајева пружа заштиту и данас се препоручује за сву децу узраста од једне године, а код одраслих само за оне који су у високом ризику)



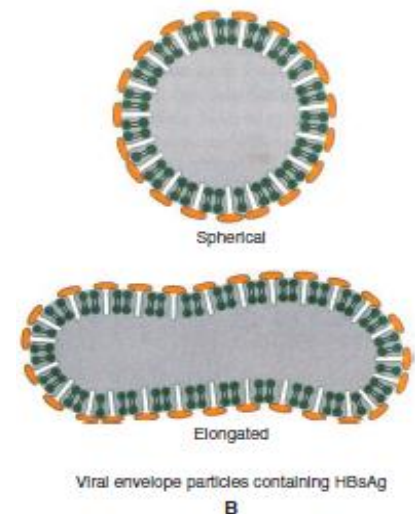
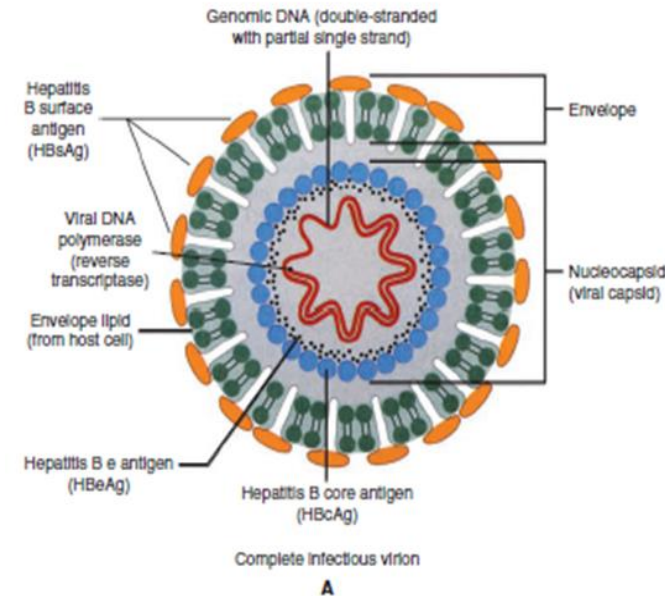
# Hepatitis B virus (HBV)

- Припада фамилији *Hepadnaviridae*, изазивач “серумског” хепатитиса

Комплетни вирион, *Dane-ова* партикула, је сферичан и састоји се од:  
Сржи:

- Нуклеокапсид (парцијално дволанчана DNA). DNA вируса кодира протеине **омотача**: хепатитис В површински антиген (**HBsAg**); *core*, односно нуклеокапсидни протеин (**HBcAg**); DNA полимеразу (**реверзну транскриптазу, RNA-за H**) и **HBx** протен који је транскрипциони активатор
- Хепатитис В антиген или **HBеAg** који је ниско молекуарни гликопротеин који секретују инфициране ћелије

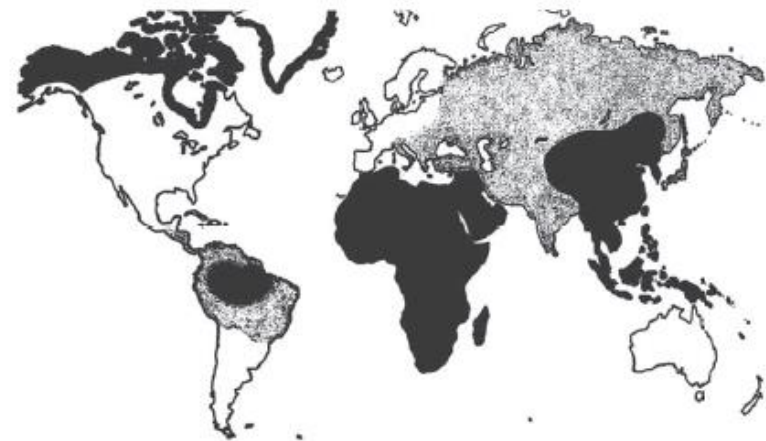
Липидног двослојног омотача који садржи **HBsAg**



# HBV

## -епидемиологија-

- **Хронични носиоци инфекције** су и главни резервоар инфекције
- Преноси се **директним контактом са крвљу и телесним течностима** инфицираних
- У неким земљама, нарочито на Далеком Истоку, 5 до 15% људи има овај вирус и већина су асимптоматски



подручја са високом преваленцом су означена црно

- **Инфекција новорођенчади** није последица трансплацентарног преноса већ настаје **интрапартално** и најчешће је асимптоматска - доживотни хронични носиоци инфекције због немогућности продукције анти-HBsAg антитела
- **Перзистентне HBV инфекције** су удружене са развојем хепатоцелуларног карцинома



# HBV

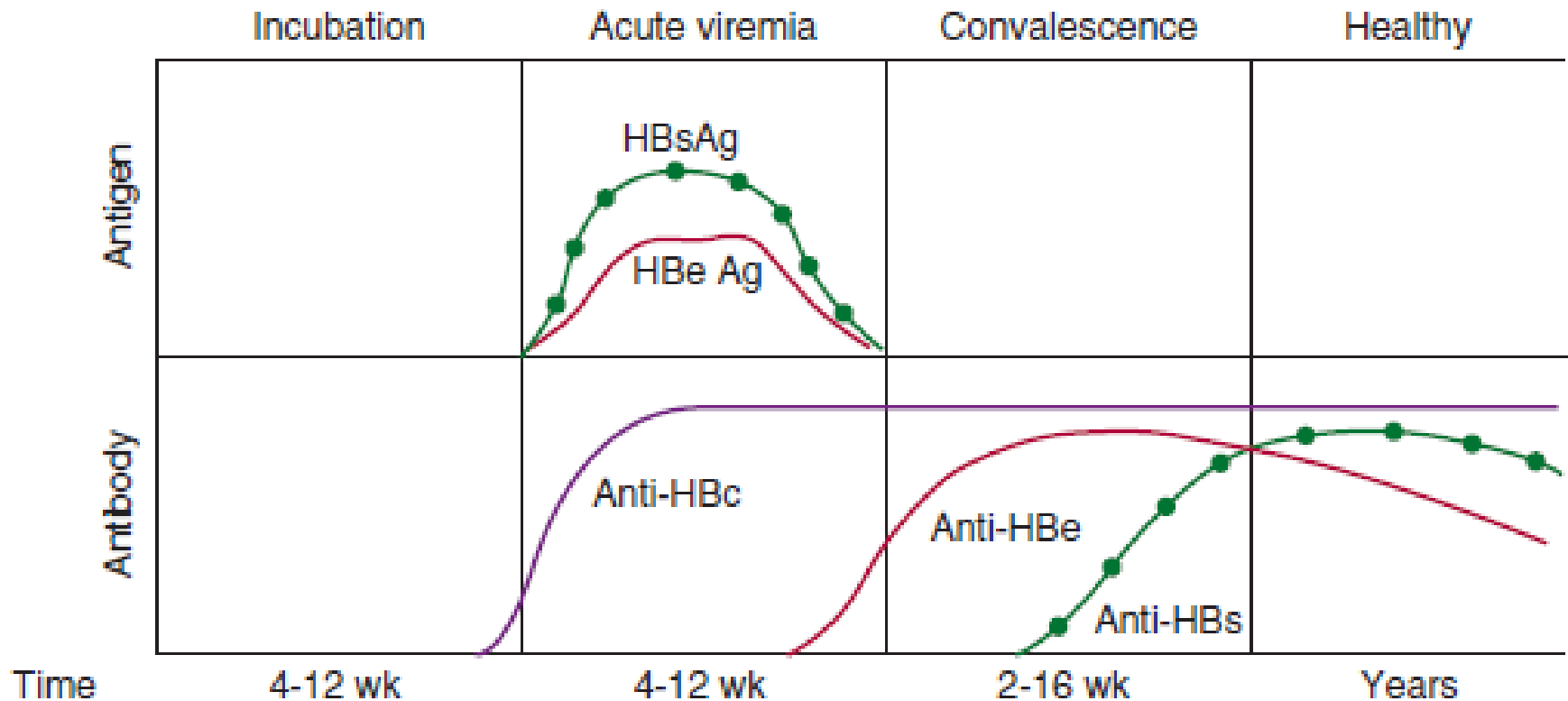
## -клиничке манифестације-

- Инкубациони период може да буде кратак, до 30 дана, а може да траје и до 180 дана
- Могуће форме:
  - **Субклиничка**
  - **Акутна** (умор, губитак апетита, мука бол и осећајем пуноће у горњем десном квадранту абдомена, оток и бол зглобова, раш по кожи. Са даљим увећањем јетре, јављају се холестаза и слабија пребојеност столице, тамнија боја урина и жутица
  - **Фулминантна** (екстензивна некроза хепатоцита), у 1% случајева
  - **Хронична** (стална репликација вируса у јетри и присуство HBsAg у серуму), у 10% случајева

# HBV

## -дијагноза-

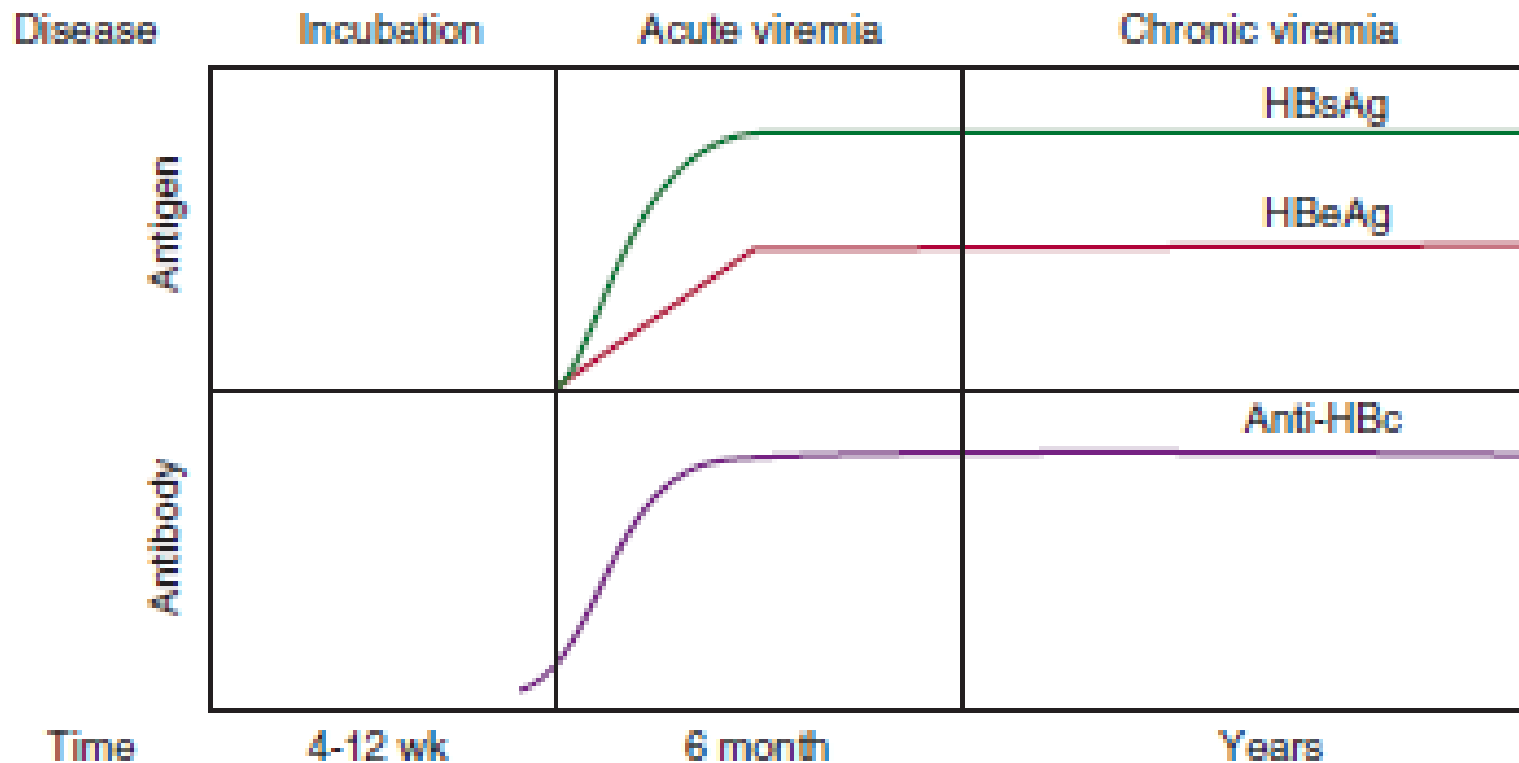
- **Акутна инфекција:** велика количина HBsAg и HBV DNA вируса у серуму, и анти-HBc антитела IgM (ова антитела нестају за 6-12 месеци од појаве акутне болести)
- Појава анти-HBsAg антитела означава елиминацију инфекције



# HBV

## -дијагноза-

- Хронична инфекција:** доказивање HBsAg у серуму уз одсуство анти-HBsAg антитела



Време појаве антитела и антигена у серуму у хроничном хепатитису

# HBV

## -лечење и превенција-

### Терапија:

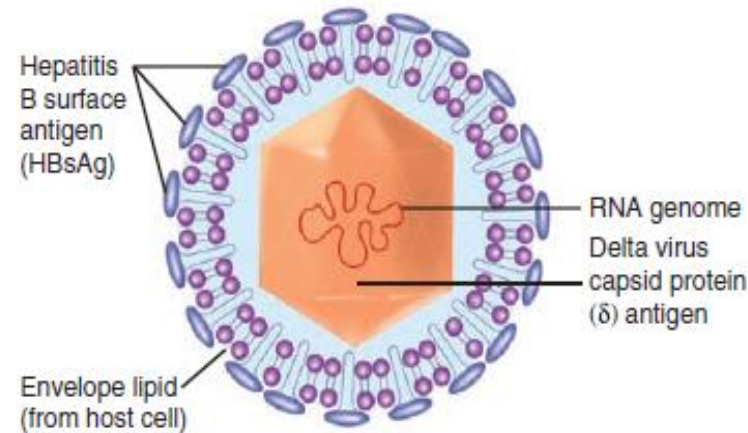
- PEG-IFN- $\alpha$ , ламивудин (инхибитор HIV реверзне транскриптазе) и нуклеотидни аналози (ентецавир, телбивудини, адефовир) инхибирају вирусну репликацију и могу да редукују ниво вируса, али немају улогу у излечењу HBV инфекције

### Превенција:

- Скрининг крви и продуката плазме донора на присуство HBsAg и *anti*-HBsAg је значајно смањило инциденцу хепатитиса В
- Хиперимуни хепатитис В имуноглобулини, HBIG за пасивну профилаксу
- Пурификована инактивирана HBsAg субјединична вакцина за активну имунизацију
- Комбинација активне и пасивне имунизације је ефикаснији метод за превенцију неонаталне инфекције и хроничног клицоноштва које је често у овом случају
- Препоручује се рутинско тестирање трудница на присуство HBsAg, а у случају позитивног налаза новорођенчад треба да приме HBIG одмах по рођењу и три дозе вакцине

# *Hepatitis D virus (HDV)*

- Мали вирус који садржи једноланчану циркуларну негативну RNA,
- **Захтева присуство HBsAg да би могао да се пренесе са особе на особу и налази се једино код особа које имају акутну или хроничну HBV инфекцију**



- Протеини удружени са циркуларном RNA формирају HDV капсидни антиген који је окружен са HBsAg
- Пошто HDV нема сопствену RNA полимеразу, за синтезу mRNA и геномске RNA користе ћелијску RNA полимеразу
- Синтетишу се антигени делта капсида, удружују се са HDV циркуларном RNA пошто она добије омотач од ендоплазматског ретикулума и Голџи апарата који садрже HBsAg



# *Hepatitis D virus (HDV)*

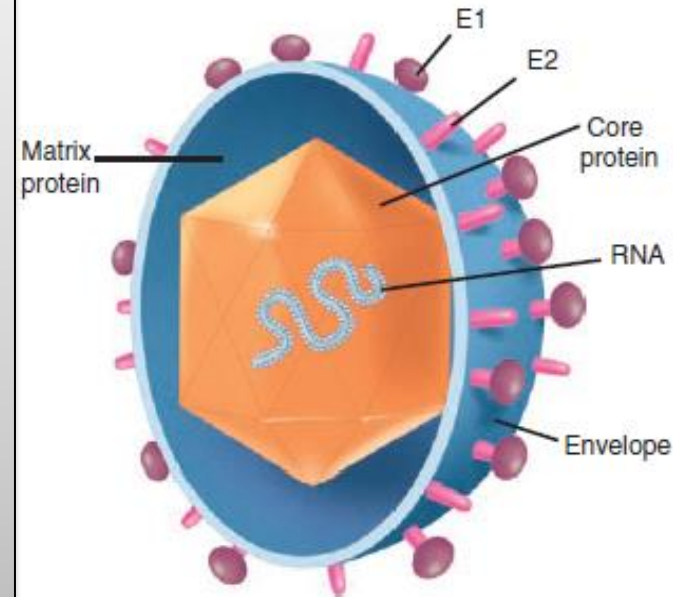
Земље у којима 10% особа инфицираних  
HBV-ом има и HDV инфекцију



- Симултана инфекција HDV и HBV резултује развојем клиничког хепатитиса који се не разликује од акутног хепатитиса А и Е, али може да се манифестује као секундарни пораст AST, ALT
- Суперинфекција HDV код особа са хроничним хепатитисом В карактерише се релапсом жутице и много већом шансом за развој хроничне цирозе
- Дијагноза инфекције се поставља доказивањем IgM или IgG антитела, или оба, на делта капсидни антиген у серуму
- Лечи се и превенира као HBV хепатитис

# *Hepatitis C virus (HCV)*

- RNA вирус, припада фамилији *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*
- Икозаедарни капсид или core (C) протеин
- Липидни двослојни омотачем са два типична вирусна гликопротеина E1 (gp31) и E2 (gp70) који интерреагују са рецепторима и корецепторима на ћелијама домаћина (антитела на ове гликопротеине су укључена у неутрализацију вируса)



- Геном HCV је веома склон мутацијама (E2 гликопротеин) које му омогућавају да избегне имунски систем домаћина и да изазове хроничне перзистентне инфекције
- Постоји минимум 11 генотипова и много субтипова HCV

# НСV

## -епидемиологија и начин преношења-

- Широм света, око 150 милиона људи има хроничну НСV инфекцију, а инфицира се 3 до 4 милиона годишње
- Највећа преваленца је на Средњем истоку, нарочито у Египту

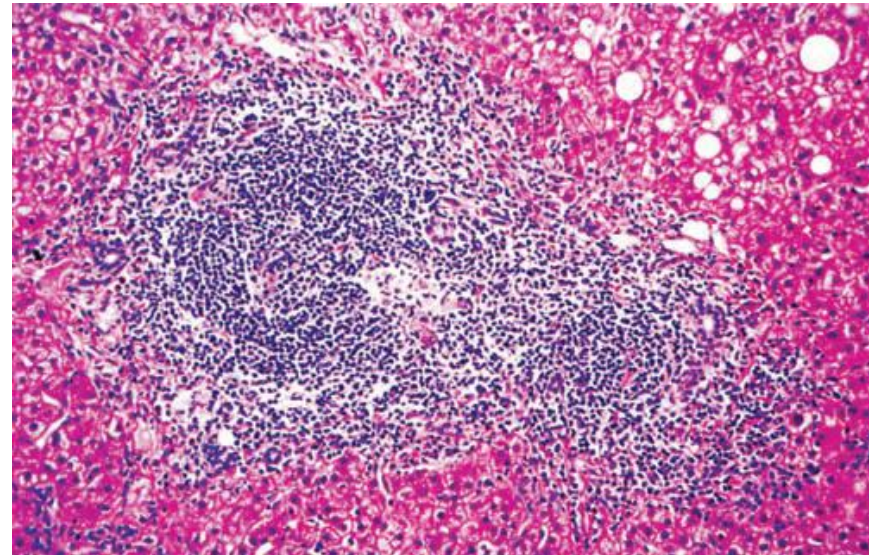
### Начин преношења:

- НСV се као и HBV шири **парентерално, путем крви** (пре увођења скрининга крви, трансфузија је била главни пут трансмисије хепатитиса С)
- **Сексуално** преносива болест (ређе него HBV)
- Пренос **контаминираним иглама** (40% случајева)
- **Вертикална трансмисија** током порођаја

# НСV

## -клиничке манифестације-

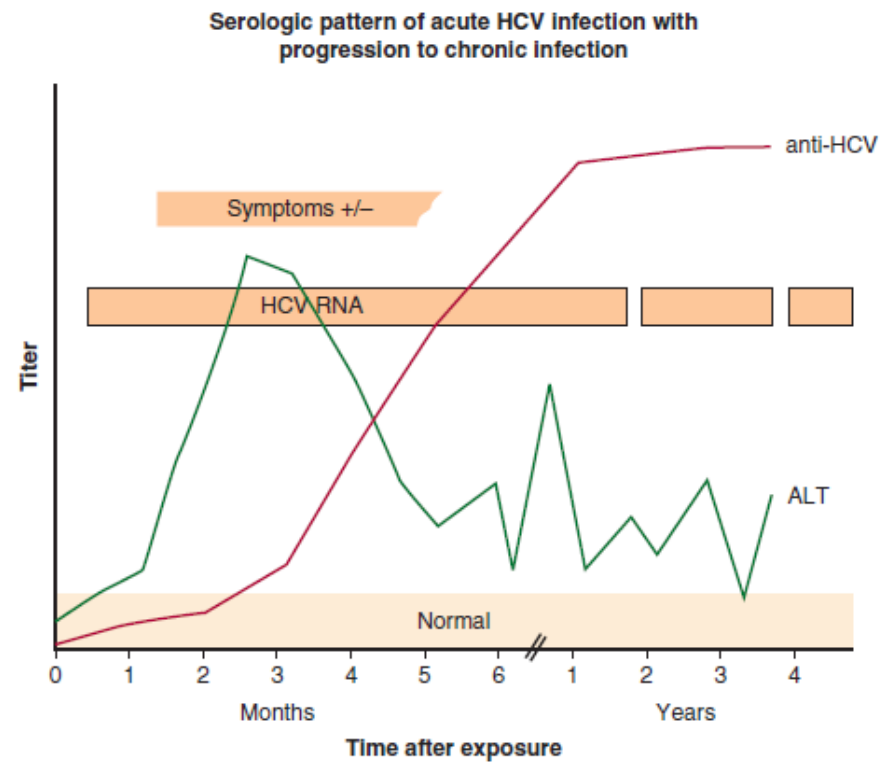
- Период инкубације за НСV је од 6 до 12 недеља
- НСV **углавном не изазива клинички евидентну акутну болест**, благ хронични хепатитис се развија у око 25% инфицираних, а који на крају изазива инсуфицијенцију јетре
- Фулминантни НСV хепатитис је веома редак
- Средње време трајања од инфекције до развоја хроничног хепатитиса је 10 до 18 година
- **Цироза и хепатоцелуларни карцином** су касне секвеле хроничног хепатитиса



# HCV

## -дијагноза, лечење и превенција-

- Хуморални имунски одговор на HCV се у акутној болести не развија прве три недеље по појави клиничких симптома, па је RT-PCR метода избора за доказивање HCV
- Комбинована терапија IFN- $\alpha$  и рибавирин је терапија избора за хроничне форме
- Скрининг крвних продуката је веома важна мера превенције
- Профилактичка примена интравенских имуноглобулина не даје заштиту од хепатитиса С





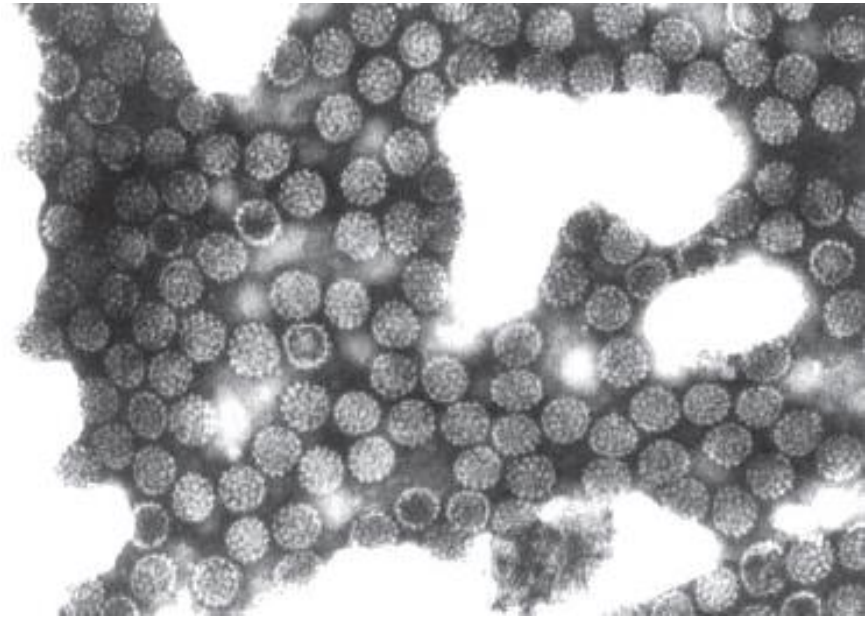
# *Hepatitis E virus (HEV)*

- Позитивна једноланчана RNA, икозаедарни нуклеокапсид, без омотача
- Преноси се најчешће **феко-оралним путем**, углавном путем контаминираних воде за пиће, могућ је пренос и ингестијом инфицираних анималних продуката. Могућа је и трансмисија са животиња на људе, **трансфузијом** инфицираних крвних продуката, као и **вертикална трансмисија**
- Инкубациони период за хепатитис Е траје око 40 дана
- Инфекција је веома често **субклиничка**, а симптоматску инфекцију карактерише **акутна болест која може да буде фатална, нарочито код трудница**
- Дијагноза се поставља доказивањем специфичних IgM антитела у серуму и доказивањем RNA RT-PCR анализом
- Нема специфичне терапије

# Фамилија *Papillomaviridae*

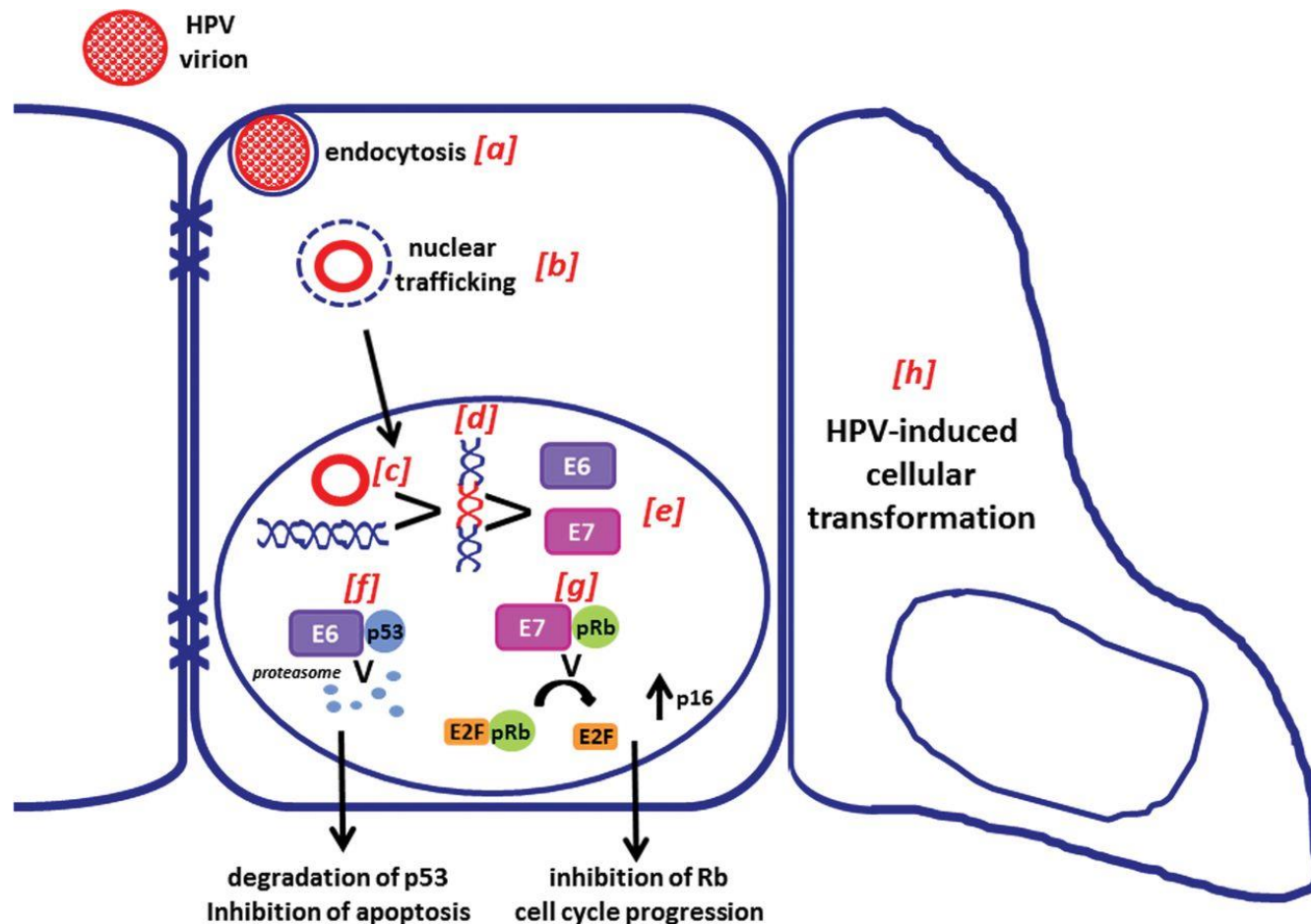
## *Papilloma* вирус

- Мали вируси који имају нуклеокапсид без омотача, дволанчану циркуларну DNA и икозаедарну симетрију
- Дволанчана DNA хуманог папиломавируса кодира 7 или 8 раних гена (E1-E8) и два касна структурна капсидна гена (L1 и L2)
- Рани гени су задужени за регулацију репликације вируса и трансформацију
- Вирус не кодира полимеразе, па у потпуности зависи од транскрипције ћелије коју инфицира
- На основу DNA хомологије, HPV су сврстани у око 100 генотипова
- Различити чланови група су специфични за врсту



# Папилома вирус -ОНКОГЕНИ ПОТЕНЦИЈАЛ-

- Продукти раних гена Е6 и Е7, су укључени у трансформацију ћелије
- Е6 се везује за p53, а Е7 за pRb протеин, и тиме ремете апоптозу и регулацију ћелијског циклуса



# Папилома вирус

- Најчешћи изазивач сексуално преносивих болести
- Преносе се директним контактом коже
- Асимптоматски преносиоци болести
- HPV DNA може да се нађе у више од 95% узорака цервикалних карцинома

## Лезије повезане са HPV

Лезије	HPV типови
Плантарне и палмарне брадавице	HPV -1, 4
Обичне кожане брадавице	HPV -2, 4
Равне брадавице	HPV -3, 10
Аногениталне брадавице (кондиломи), респираторне папиломатозе, цервикални папиломи; "ниско ризични" за настанак малигнитета	HPV -6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
<i>Epidermodisplasia veruciformis</i> , имуноспресија	HPV -5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-29
Брадавце пениса, вулве, вагине и ануса, Бовенова папулоза, високо ризична за цервикалну и аналну дисплазију и карцином	HPV -16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73

# HPV

## -клиничке манифестације-



A



B



C



D

**Сматра се да је ћелијски имунски одговор неопходан за ограничавање HPV**

- Особе са дефицијенцијом целуларне имуности су подложније развоју хроничних брадавица које су отпорне на терапију
- Неке особе имају ослабљен одговор на само један или неколико типова HPV и могу имати широке брадавице које често покривају и руке и ноге и не показују осетљивост на друге вирусне или бактеријске инфекције



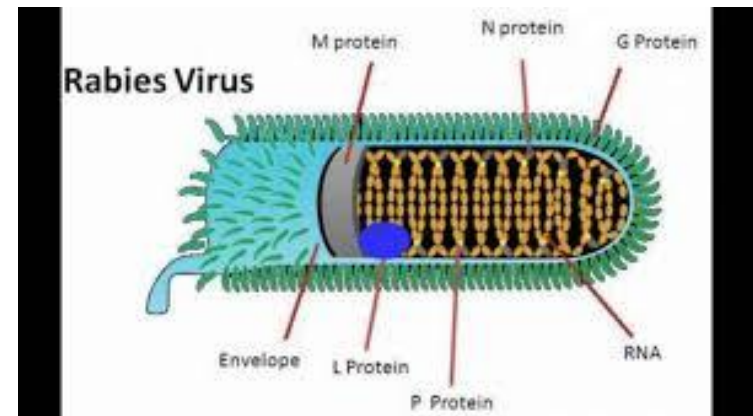
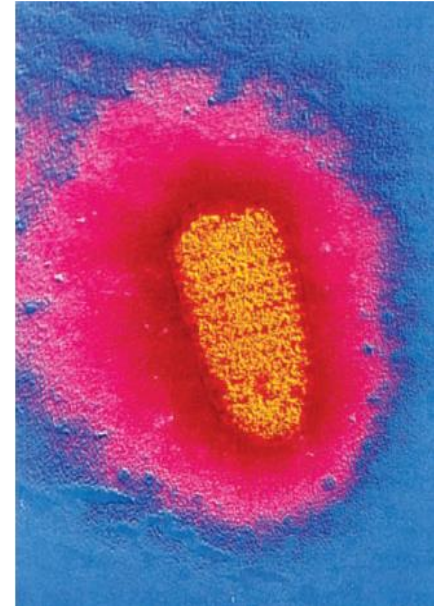
# HPV -превенција-

- Редовни прегледи спољних гениталија и грлића материце, укључујући Папаниколау тестове
- Царски рез уколико мајка има активну инфекцију
- Профилактичке вакцине за спречавање HPV инфекције (садрже само вирусне протеине HPV 16 и 18)

# Rabies вирус

**Беснило (*Rabies*, *Lyssa*)** је акутна фатална болест ЦНС-а

- Вирус рабијеса припада фамилији *Rabdoviridae*, роду *Lyssavirus*
- Има облик метка, хеликсни нуклеокапсид са једним ланцем негативне RNA и RNA-зависном-RNA полимеразом упакованом у матриксни протеин који је покривен двослојним омотачем који садржи гликопротеин
- G протеин вируса се везује за ацетил холин или за неурални адхезивни молекул (NCAM рецептор) који је присутан на ћелијској површини



# *Rabies* вирус -епидемиологија-

Рабијес постоји у две епизоотске форме:

- **урбани** - удружен са појавом вируса код неимунизованих домаћих животиња, паса и мачака
- **шумски** – јавља се код дивљих лисица, вукова, ракуна и слепих мишева, али је нема међу глодарима или зечевима

У земљама у развоју беснило се најчешће преноси уједом домаћих неимунизованих животиња или мишева, а у развијеним уједом дивљих животиња

У претходним годинама, описани су и случајеви преношења вируса путем аеросола у пећинама слепих мишева

Трансмисија са човека на човека је доказана само у случајевима трансплантације корнее и органа. Инфицирани људи потенцијално могу да пренесу рабијес уједом, али овакви случајеви нису забележени



# Беснило

## -клиничке манифестације-

### Клинички стадијуми беснила

Стадијум	Временски оквир	Симптоми	Место репликације вируса
Инкубација	10-365 дана (просек 20-90)	Без симптома	Место уједа, мишићне ћелије
Продромални стадијум	2-10 дана	Неспецифични: мука, главобоља, грозница, повраћање, благи ментални поремећаји (инсомнија), бол, свраб, трњење на месту уједа	Репликација вируса у ЦНС-у
Акутни неуролошки стадијум	2-7 дана	Фуриозни стадијум: хиперреактивност, раздражљивост, дзоријентација, халуцинације, бизарно понашање, хидрофобија, конвулзије Стадијум парализе: летаргија, парализа (респираторна)	Репликација у мозгу и транспорт до периферних органа
Кома	0-14 дана	Кома, парализа респираторне мускулатуре, срчани застој, пад крвног притиска, секундарне инфекције	
Смрт		Преживљавање је изузетно ретко	

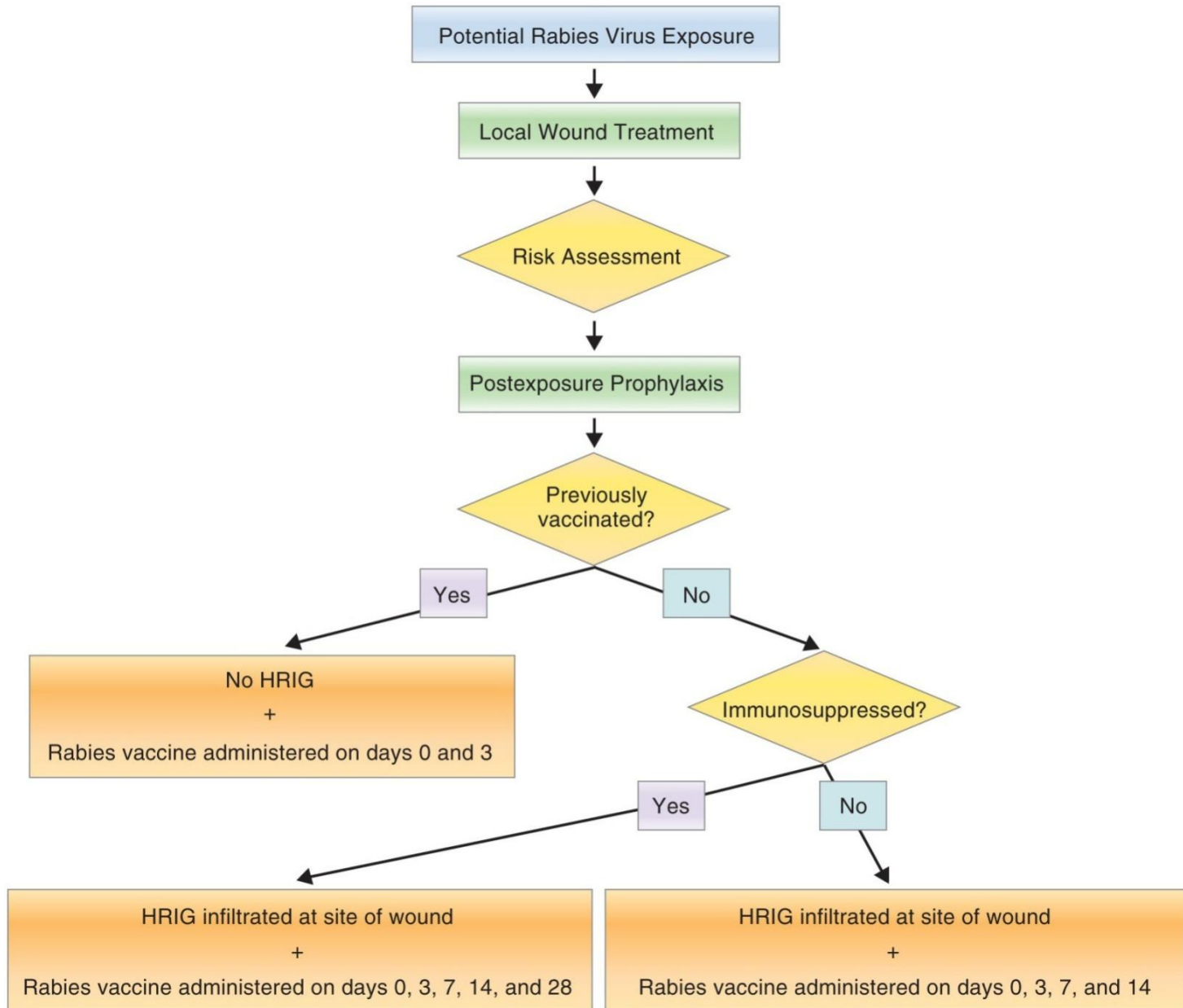
# Беснило -дијагноза-

- Кључна питања:

1. Да ли је угриз резултовао прекидом коже?
2. Да ли је рабиес забележен у држави или региону где се угриз јавио?
3. Да ли је животиња која је ујела била оболела од беснила? Да ли је доступна за лабораторијску дијагнозу или је побегла?
4. Да ли је иначе познато да та врста може да се инфицира вирусом беснила?
5. Да ли врста животиње коју је ујела пас, мачка или твор, могу да буду опсервирани? (Ако је то случај, период вирусне трансмисије је обично конкомитантан са болешћу, или неколико дана пре, максимално до 10 дана, што дозвољава постављање одређених граница сигурности. Ако је особу ујео пас 11 дана пре него што се тај пас разболео, није потребна нека профилакса).



# Профилактика бешенства



# Приони

## Субакутне сунђерасте енцефалопатије

# Приони

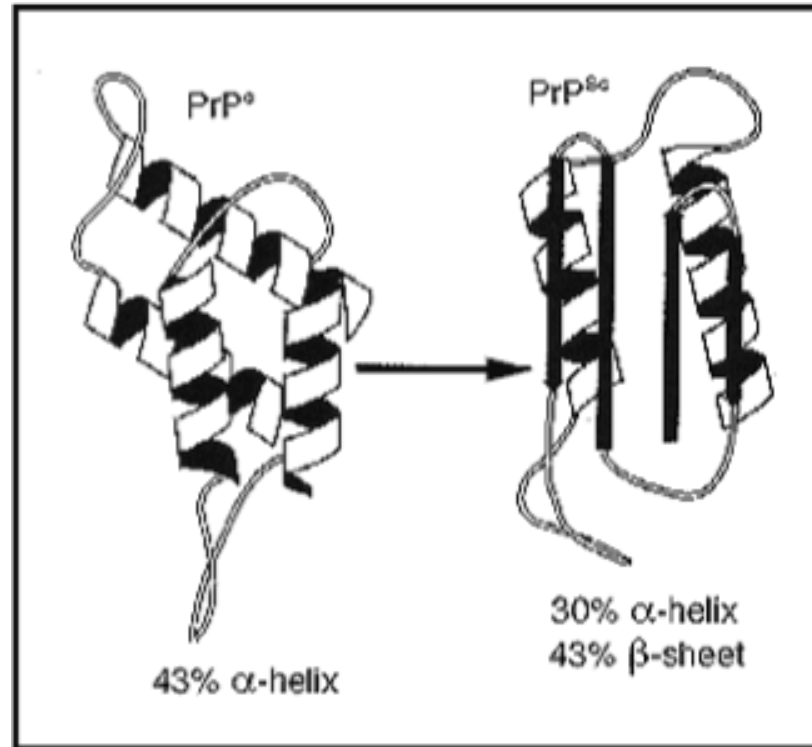
- *Stanley Prusiner* је 1997. године добио Нобелову награду за рад на идентификацији и улози приона у болести

**Прион је мала инфективна партикула протеинске структуре**, дијаметра 5-100 nm или мање

- Не може да се инактивира процедурама које уништавају нуклеинске киселине
- Резистентан је на јонизујуће зрачење, кување и већину дезинфицијенаса
- Може да остане вијабилан у мозговима који се налазе у формалину више година
- Не може да расте у кутури ћелија

# Приони

- Прион се састоји само од протеина који кодира нормални ћелијски ген, *PrP*, у мозгу (ген се налази на хромозому 20). Протеин који се означава *PrP<sup>c</sup>* је протеин конвертован у форму која изазива болест, и то посттранслационим модификацијама којима се мења конформација
- Измењени протеин се назива *PrP<sup>sc</sup>*



# Прионске болести

- Приони су етиолошки агенси који могу да буду **наслеђени**, **инфективни** или се јављају **спорадично**
- Патогенеза ове болести није добро разјашњена
- Патолошке и клиничке карактеристике су сличне (варијабилно оштећење неурона и пролиферација астроцита)
- Болест се означава као **преносива сунђераста енцефалопатија** због вакуоларних промена које се јављају у кортексу и церебелуму
- Инкубација траје месецила или годинама, а болест се завршава фатално

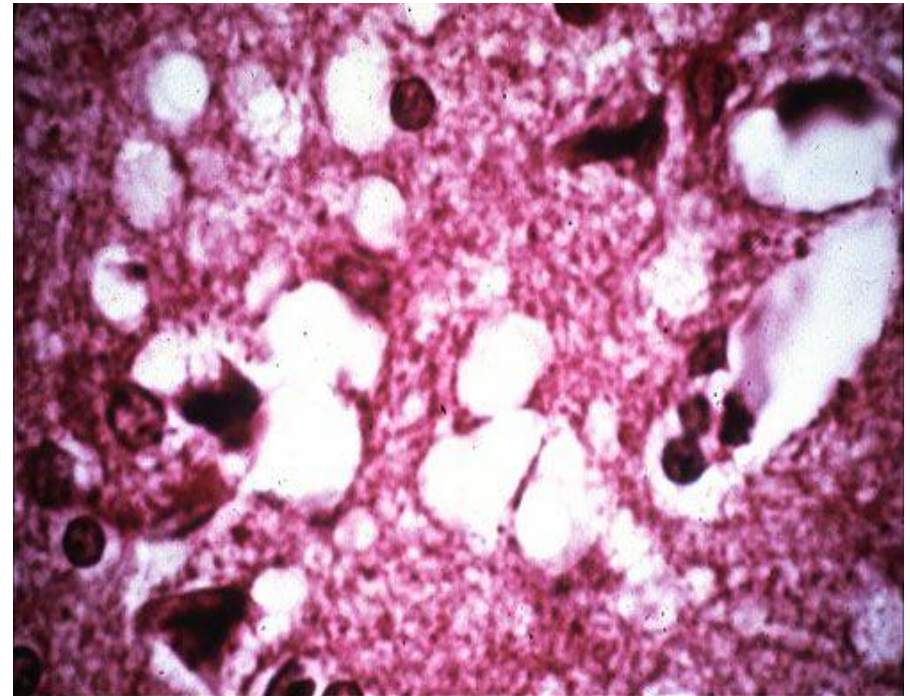
## Прионске болести

Људи	Животиње
<i>Creutzfeldt-Jakob</i> -ова болест	Шап (овце)
Варијанта <i>Creutzfeldt-Jakob</i> -ове болест	Преносива енцефалопатија куна
Куру	Говеђа спонгиоформна енцефалопатија
Фатална фамилијарна инсомнија	



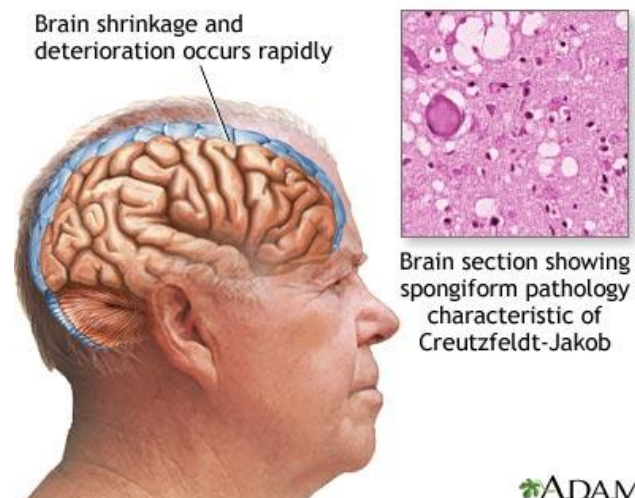
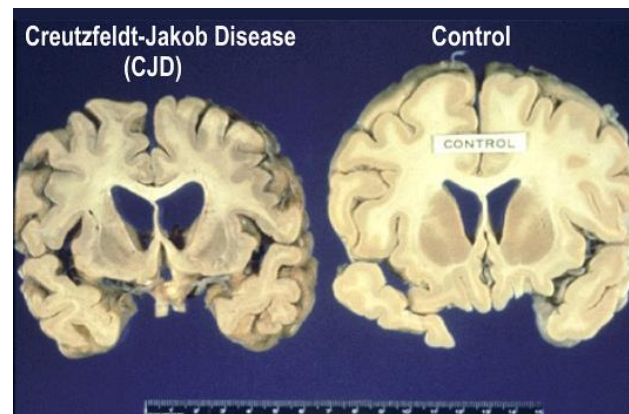
# Куру

- Прогресивна невролошка болест која је запажена на Новој Гвинеји
- Симптоми и знаци су атаксија, хиперрефлексија, спастичност, прогресивна деменција и смрт
- Промене јављају само у CNS-у и то у виду дифузне дегенерације неурона и сунђерастих промена у кортексу церебрума и базалним ганглијама, без инфламацијског одговора
- Инокулација ткива инфицираног мозга у примате је изазвала болест која је имала сличне невролошке симптоме и патолошке промене после инкубационог периода од отприлике 40 месеци
- Клинички, болест се развијала 4 до 20 година после излагања
- Пошто је канибализам на Новој Гвинеји искорењен, нестаје и Куру



# Creutzfeldt-Jakob-ова болест

- Јавља се широм света са инциденцом 1 на милион људи годишње
- Начин преношења није познат, јавља се спорадично у 85% случајева, а у 15% случајева фамилијарно
- Инфекција може да се пренесе трансплантатима дуре матер и корнее, контактом са контаминираним електродама и инструментима који се користе у неурохируршким процедурама као и хормонима раста који су добијени из питуитарних жлезда
- Најчешће се виђа у 6-ој и 7-ој деценији живота
- Иницијалне клиничке манифестације су промене церебралних функција, заборавност и дезоријентација прогредирају до тешке деменције и развоја током 4-7 месеци, а потом се јављају парализа, пнеумонија и смрт



# *Creutzfeldt-Jakob*-ова болест -превенција-

- Мали је ризик од болничких инфекција
- Стереотаксични неурохируршки инструменти, посебно они који се користе код особа које имају недијагностиковану деменцију, не би требало да се поново узимају
- Органи од особа које имају недијагностиковане неуролошке болести, не би требало да се користе као трансплантати
- Хормон раста из хуманог ткива је замењен рекомбинантним протеинима
- Препоруке за дезинфекцију потенцијално инфективног материјала

# Болест лудих крава и варијанта *Creutzfeldt-Jakob*-ове болести

- Болест је откривена 1986. године када је оболео огроман број крава у Енглеској
- Прион може да се пренесе на људе који **ингестирају** мозак или костну срж зараженог говечета (отпоран је на кување)
- За сада је око 100 људи умрло од ове болести
- Углавном је била заступљена код млађих људи где су иницијални симптоми били **психијатријски** који су **прогредирали до неуролошких промена и деменције**
- Смрт је наступала у просеку за 14 месеци





# Фатална фамилијарна инсомнија

- Јавља се код одраслих особа и завршава се смрћу у периоду од 1 до 2 године
- Наследна прионска болест, наслеђује се мутиран *PrP* ген
- Манифестује се нападима спавања и поремећајима углавном аутономног нервног система (прекомерно лучење суза, хипертензија, епизоде хипервентилације, порећај базалне температуре, дизартрија, диплопија, атаксија...)
- Инфективни агенс може да се пренесе на експерименталне животиње

