Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín

Herpesvirové infekce u šelem

Bakalářská práce

Autor práce: Dominika Zabranská

Vedoucí práce: MVDr. Barbora Doškářová, Ph.D.

© 2015/ 2016 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Herpesvirové infekce u šelem" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucích bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne _____

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat především své vedoucí práce, MVDr. Barboře Doškářové, Ph.D., za vedení práce, cenné připomínky, poskytnuté materiály a obětovaný čas. Zároveň také všem ostatním, kteří mě při práci podporovali.

Herpesvirové infekce u šelem

Souhrn

Viry představují velmi různorodou skupinu mikroorganismů, která se v mnoha vlastnostech liší od bakterií. Již v roce 1957 André M. Lwoff formuloval obecnou definici virů. Za nejdůležitější součást viru je z biologického hlediska považován genom viru. Podle charakteru genomu lze viry dělit na dvě skupiny – DNA viry a RNA viry. Obecná strategie replikace virů je velmi podobná a skládá se z několika fází, které se mohou lišit pořadím a délkou trvání. V roce 1973 byl ustanoven Mezinárodní výbor pro taxonomii virů, který funguje dodnes jako hlavní zdroj informací týkajících se nejnovější taxonomie virů. Označení herpesvirus pochází od slova plíživý (herpes). Jedná se o velké obalené DNA viry s dvěmi komplementárními vlákny. Replikace viru probíhá vždy v buněčném jádře. Charakteristickým znakem herpesvirových onemocnění je celoživotní latentní fáze infekce. Vážná stádia infekcí jsou zaznamenávána převážně u mláďat, fétů, jedinců s oslabenou imunitou, či jako přidružené onemocnění v průběhu jiných infekcí. *Canid herpesvirus 1* i *Felid herpesvirus 1* jsou zařazeni v rodě *Varicellovirus*, v podčeledi *Alphaherpesviridae*, v čeledi *Herpesviridae*.

Canid herpesvirus 1 (CaHV1) je virus napadající především genitální a respiratorní aparát, v menší míře způsobuje i onemocnění očí. U novorozených štěňat často způsobuje úmrtí. CaHV1 je velmi náročný na podmínky teploty a lze jej usmrtit i běžnými dezinfekčními prostředky. Může být přenášen několika způsoby, mezi něž patří i transplacentární přenos z matky na plod. Virus je všudypřítomný a má celosvětové rozšíření. Od roku 2003 je dostupné očkování pro březí feny. Hostitelský rozsah je obecně omezen jen na čeleď *Canidae*.

Felid herpesvirus 1 (FHV1) infikuje jak domácí, tak i divoké kočkovité šelmy z čeledi *Felidae*. Ve vnějším prostředí je poměrně nestabilní, velmi citlivý vůči běžným dezinfekčním prostředkům a vysokým teplotám. Transplacentární přenos z matky na plod není potvrzen. FHV1 je nejčastěji vylučován v očních, nosních nebo ústních sekretech. Virus napadá především dýchací ústrojí, sliznici spojivek a epitel rohovky. FHV1 je jedním z nejčastějších a nejvýznamnějších virových patogenů domácích koček po celém světě. Závažnější průběh

onemocnění můžeme sledovat u koťat nebo oslabených jedinců. Na trhu je dostupných několik typů komerčních vakcín proti *Felid herpesviru 1*.

Klíčová slova: Viry, *Herpesviridae*, Herpesvirus, *Canid herpesvirus 1*, *Felid herpesvirus 1*

Beast of prey herpesvirus infections

Summary

Viruses are a very heterogeneous group of microorganisms, which in many characteristics is different from bacteria. In 1957 André M. Lwoff formulated a general virus definition. Virus´s genome is the most important part of the virus from a biological point of view. Virus´s genomes can be divided in two groups according to their properties – DNA viruses and RNA viruses. General strategies of viral replication are very similar and they consist of several stages, which may be different in an order and duration. In 1973 International Committee on Taxonomy of Viruses was established, it has been still working as a primary source of information regarding the latest taxonomy of viruses. The name „herpesvirus" is derived from the word creeping (lat. herpes). Herpesviruses are large enveloped DNA viruses with two complementary strands. Replication of the virus takes place in a cell´s nucleus. A characteristic feature of the herpesvirus disease is a lifelong latent phase of the infection. Serious infection stages are observed primarily at young animals, fetuses, immunocompromised patients or as an associated disease in the course of other infections. *Canid herpesvirus 1* and *Felid herpesvirus 1* are classified in the genus *Varicellovirus*, in the subfamily *Alphaherpesviridae* and the family *Herpesviridae*.

Canid herpesvirus 1 (CaHV1) is a virus infecting mainly genital and respiratory parts; in a lesser extent it also causes eye diseases. It causes death mainly to newborn puppies. CaHV1 is a very demanding in terms of temperature and it can be killed by common disinfectants. It may be transmitted in several ways, including transplacental transmission from mother to fetus. The virus is ubiquitous with worldwide distribution. Since 2003 a vaccine for pregnant females has been available. The host range is generally limited to the family *Canidae*.

Felid herpesvirus 1 (FHV1) infects domestic and wild felines from the family *Felidae*. It is relatively unstable in the external environment, very sensitive to common disinfectants and high temperatures. Placental transmission from mother to fetus has not been confirmed. FHV1 is mostly excreted in the eye, nasal or oral secretions. The virus mainly infects the respiratory tract, conjunctiva and corneal epithelium. FHV1 is one of the most frequent

and important viral pathogens of domestic cats throughout the world. Serious infection stages are observed primarily at kittens or debilitated animals. Several types of commercial vaccines against *Felid herpesvirus 1* are available on the market.

Keywords: Viruses, Herpesviridae, Herpesvirus, *Canid herpesvirus 1, Felid herpesvirus 1*

Obsah

1. Úvod **1**

2. Cíl práce **2**

3. Viry **3**

3. 1. Definice viru **3**

3. 2. Teorie o původu vzniku virů **4**

3. 3. Morfologie a struktura virů **4**

3. 3. 1. Genom viru 4

3. 3. 2. Kapsida viru 5

3. 3. 3. Povrchové obaly viru 6

3. 4. Replikace virů **6**

3. 5. Taxonomie virů **8**

4. *Herpesviridae* **10**

4. 1. Obecná charakteristika **10**

4. 1. 1. Struktura herpesvirů 10

4. 1. 2. Replikace herpesvirů 11

4. 1. 3. Infekce herpesviry 11

4. 2. Taxonomie **12**

5. *Canid herpesvirus 1* **16**

5. 1. Historie **16**

5. 2. Etiologie **17**

5. 3. Epidemiologie a patogenita **18**

5. 4. Klinické příznaky **20**

5. 5. Rozšíření a prevalence **21**

5. 6. Stanovení diagnózy **22**

5. 7. Léčba a prevence **23**

5. 7. 1. Léčba 23

5. 7. 2. Prevence 24

6. Felid herpesvirus 1 ..... **26**

6. 1. Historie **26**

6. 2. Etiologie **26**

6. 3. Epidemiologie a patogeneze **28**

6. 4. Klinické příznaky **31**

6. 5. Rozšíření a prevalence **33**

6. 6. Stanovení diagnózy **34**

6. 7. Léčba a prevence **36**

6. 7. 1. Léčba ... 36
6. 7. 2. Prevence ... 37

7. Závěr ... **39**

8. Seznam literatury ... **41**

9. Přílohy ... **44**
9. 1. Transkripce a translace dsDNA virů ... **44**
9. 2. Schéma herpesvirové partikule ... **44**
9. 3. Aladár Aujezsky ... **45**
9. 4. CaHV1 − snímek virové nukleokapsidy ... **45**
9. 5. CaHV1 – eozinofilní intranukleární inkluzní tělíska ... **46**
9. 6. CaHV1 – snímek CaHV1 s přidruženými lézemi v játrech a ledvinách ... **46**
9. 7. CaHV1 – multifokální jaterní nekrózy a krvácení ... **47**
9. 8. CaHV1 – ledviny a játra napadené virem CaHV1 ... **47**
9. 9. CaHV1 – nosní dutina napadená virem CaHV1 ... **48**
9. 10. CaHV 1 – plíce napadené virem CaHV1 ... **48**
9. 11. CaHV1 – blefaritida ... **49**
9. 12. CaHV1 – dendritická ulcerózní keratitida ... **49**
9. 13. FHV1 − fylogenetický strom ... **50**
9. 14. FHV1 – ulcerativní konjuktivitida ... **50**
9. 15. FHV1 – dendritická keratitida ... **51**
9. 16. FHV1 – symblefaron ... **51**
9. 17. FHV1 – stromální keratitida ... **52**

1. Úvod

Herpesvirová onemocnění jsou jedny z nejčastěji se vyskytujících virových nákaz. Prevalence psího *Canid herpesvirus 1* a kočičího *Felid herpesvirus 1* v některých oblastech dosahuje až 90%. Významná je zde latentní forma infekce kdy se nakažený jedinec stane přenašečem nákazy, tj. bez zjevných klinických projevů infekce přenáší virus na ostatní jedince.

Canid herpesvirus 1 a *Felid herpesvirus 1* jsou obalené DNA viry z řádu *Herpesvirales*, čeledi *Herpesviridae*, podčeledi *Alphaherpesvirinae* a rodu *Varicellovirus*. Genom celé podčeledi se skládá z nesegmentované lineární dvouřetězcové DNA, proto jsou označovány jako tzv. dsDNA viry („double-stranded DNA viruses“).

Canid herpesvirus 1 (CaHV1) a *Felid hepresvirus 1* (FHV1) jsou nebezpečnými viry zejména pro mladá či novorozená zvířata. U novorozených štěňat může nakažení psím herpesvirem zapříčinit nekrotickou či hemoragickou chorobu, které jsou ve většině případů pro tuto rizikovou skupinu fatální. Zatímco u CaHV1 byl potvrzen i přenos transplacentárně, u FHV1 zatím není evidován. U dospělých zvířat má nákaza často pouze slabý průběh, někdy i bez jakýchkoliv klinických příznaků. Tito jedinci se pak stávají dlouhodobými přenašeči infekce.

I přes to, že je možné proti oběma druhům viru psy a kočky očkovat, patří stále infekce *Canid herpesvirus 1* i *Felid herpesvirus 1* mezi závažná virová onemocnění, která způsobují nejen velké ztráty na životech převážně mladých zvířat, ale i rozsáhlé ekonomické ztráty pro chovatele. Je proto nutné dodržovat přísná pravidla hygieny, především v době připouštění, porodu a odchovu mláďat, aby se nákaza mezi zvířaty nešířila.

2. Cíl práce

Uvést do dané problematiky - přiblížit obecnou specifikaci DNA virů, systematické zařazení Herpesvirů a stručnou charakteristiku podčeledi *Alphaherpesvirinae* a rodu *Varicellovirus*.

Vlastním cílem práce je podat ucelený souhrn poznatků týkajících se herpesvirových infekcí u šelem způsobených zejména psím *Canid herpesvirus 1* a kočičím *Felid herpesvirus 1*. Přehledně pojednat o taxonomickém zařazení dvou vybraných druhů virů a dále o prevalenci, způsobu přenosu, klinických příznacích, diagnostice, prevenci a léčbě jimi způsobených onemocnění.

3. Viry

3. 1. Definice viru

Slovo virus pochází z latinského slova „venom“, znamenající jed, či jedovatá kapalina. S touto myšlenkou přišel již Aristoteles, který si povšiml, že vzteklina se přenáší kousnutím od infekčního psa. Jeho teorii dále rozvinul Hebrews, který přirovnal toto kousnutí k uštknutí jedovatým hadem (Lwoff, 1957).

Viry představují velmi různorodou skupinu mikroorganismů, která se v mnoha vlastnostech liší od bakterií. Hlavními vlastnostmi virů jsou úplná závislost na hostitelské buňce, na její energii, na vzniku makromolekul a absence funkčních organel (Celer a Celer ml., 2010).

V roce 1957 francouzský mikrobiolog André Michel Lwoff, jako jeden z prvních, formuloval obecnou definici virů: „Viry jsou striktně intracelulární a potencionálně patogenní mikroorganismy, které mají pouze jeden typ nukleové kyseliny, nejsou schopny růstu a binárního dělení a jejich replikace probíhá na úrovni genetického materiálu.“ (Lwoff, 1957).

Mezinárodní komise pro taxonomii virů (ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses) zařazuje jednotlivé druhy virů na nejnižší část rozvětvené hierarchie virových taxonů. Definuje je jako polythenickou třídu, která tvoří replikační linii a zaujímá zvláštní ekologickou niku. Členové polythenické skupiny mají několik společných vlastností, i když ne nutně všichni sdílejí jednu společnou definující vlastnost, jinými slovy je můžeme popsat pouze souhrnnou skupinou vlastností. Tím se liší od vyšších virových taxonů, kde můžeme nalézt předem přesně určené vlastnosti, které jsou nezbytné pro „členství“ v dané skupině (Murphy et al., 1995).

Viry vykazují některé vlastnosti živých systémů, např. přítomnost genomu a schopnost přizpůsobit se změně prostředí. Podmínkou je však začlenění virového genomu do hostitelské buňky, jelikož mimo hostitelskou buňku nejsou funkčně aktivní (Vokurka a Hugo, 2005).

3. 2. Teorie o původu vzniku virů

V dnešní době stále můžeme nalézt dvě teorie vysvětlující původ vzniku virů, které byly po mnoho let diskutovány. První z teorií předpokládá, že viry jsou pozměněné bakterie, které v průběhu let ztratily většinu buněčných funkcí. Oproti tomu druhá z teorií se přiklání k tomu, že jsou to uniklé nukleové kyseliny, které se adaptovaly k životu mimo prostředí buňky (Luria, 1962).

3. 3. Morfologie a struktura virů

Většina virových partikulí má typické rozměry mezi 18 až 300 nm (Celer a Celer ml., 2010). Některé zdroje uvádí velikost od 20 do 200 nm (Aldigs, 2014). Toto velké rozmezí je dáno rozmanitostí skupiny, kdy velikost i morfologie virů se velmi liší již na úrovni čeledí (Celer a Celer ml., 2010).

Nepostradatelnými objevy, které umožnily pozorovat stavbu i strukturu virů, byly elektronový mikroskop a metoda negativního barvení. První transmisivní elektronový mikroskop byl zkonstruován v roce 1933 kolektivem pod vedením E. Rusky a M. Knolla na Vysoké škole technické v Berlíně. V šedesátých letech se podařilo připojit k elektronovému mikroskopu i metodu negativního kontrastu. Následkem čehož se mohlo dále rozvíjet studium struktury virů a následná diagnostika virových infekcí. Poznatky byly nadále využity i jako kritéria pro klasifikaci virů (Murphy, 2015). V posledních letech jsou často využívány také počítačové analýzy a rentgenová krystalografie, které dále napomáhají ke studiu virů (Celer a Celer ml., 2010).

3. 3. 1. Genom viru

Pojmem „genom viru“ označujeme nukleové kyseliny s genetickými informacemi, bez nichž by vir nebyl schopen realizovat svou reprodukci. Z biologického hlediska se jedná o nejdůležitější součást virů. Až na jednu výjimku, v podobě genomu retrovirů, jsou všechny virové genomy haploidní, tzn. obsahují pouze jednu kopii každého genu (Celer a Celer ml., 2010).

Poprvé byl pojem použit v roce 1920 německým profesorem botaniky Hansem Winklerem. Označoval haploidní počet chromozomů, které představují materiální základnu systematické jednotky s příslušnou protoplazmou. H. Winkler tvrdil, že se genom nachází pouze v jádře, avšak nesouhlasil s názorem, že jádro má hlavní podíl na dědičnosti (Noguera – Solano et al., 2013).

Viry můžeme rozdělit podle charakteru genomu na dvě skupiny − DNA viry a RNA viry. Pouze viry dokáží uchovávat genetickou informaci i v podobě RNA molekul (Celer a Celer ml., 2010). DNA viry jsou ve většině případů tvořeny molekulou DNA se dvěmi komplementárními vlákny, neboli tzv. dsDNA viry − double-stranded DNA viruses. Oproti tomu genom RNA virů je zpravidla tvořen pouze jednovláknitou molekulou RNA a označují se jako ssRNA viry − single-stranded RNA viruses (Aldigs, 2014). Avšak můžeme najít výjimky v podobě jednovláknitých molekul DNA (ssDNA) či dvouvláknitých molekul RNA (dsRNA) (Celer a Celer ml., 2010).

Nukleová kyselina virů se může vyskytovat ve dvou uspořádáních − lineární a cirkulární. U většiny virů můžeme nalézt lineární uspořádání, avšak i zde se nacházejí výjimky (Aldigs, 2014). Pro replikaci určitých druhů virů je důležité, aby se lineární konformace dokázala dočasně přeměnit na uspořádání cirkulární (Celer a Celer ml., 2010).

3. 3. 2. Kapsida viru

Kapsida viru je proteinová ochranná vrstva genomu skládající se z jednoho či jen z několika málo proteinů (Vokurka a Hugo, 2005). Ty se k sobě stereotypně řadí, vytvářejí kolem genomu proteinový plášť a určují tím i symetrii virové částice (Celer a Celer ml., 2010). Kapsida je složena z kapsomer, ty se skládají z jedné nebo z několika bílkovinných molekul (Aldigs, 2014). Počet kapsomer je stálý a charakterizující pro danou čeleď virů. Nukleovou kyselinu, která je obalena kapsidou, označujeme jako nukleokapsidu. Existují i tzv. neobalené viry, kdy kompletní virion je tvořen pouze nukleokapsidou (Vokurka a Hugo, 2005).

3. 3. 3. Povrchové obaly viru

Na povrchu virů můžeme nalézt další struktury, které obalují nukleokapsidu. Jedná se o membránové obaly, přesněji o modifikovanou cytoplazmatickou membránu hostitelské buňky (Aldigs, 2014). Tento obal virus získává při průniku do buňky. Povrchové obaly mohou viry získávat třemi možnými způsoby − prostupem jadernou membránou (*Herpesviridae*), endoplazmatickým retikulem (*Arenaviridae, Coronaviridae* a další) nebo cytoplazmatickou membránou (*Paramyxoviridae, Orthomyxoviridae* a další). Část virů obsahuje i další specializované struktury, např. laterální tělíska či tegumentum (Celer a Celer ml., 2010).

3. 4. Replikace virů

Buňka, v níž dochází k namnožení viru, se označuje jako tzv. permisivní buňka. Permisivita je vlastnost buňky, která je dána přítomností receptorů na membráně, které jsou schopny umožnit spojení mezi virem a buněčným povrchem buňky a přijmout vir nebo jeho genom. Důležitá je zde také přítomnost potřebného enzymatického aparátu nezbytného pro replikaci viru (Vokurka a Hugo, 2005).

Obecná strategie replikace všech virů je velmi podobná. Může se však lišit pořadí a délka jednotlivých fází. Celý proces můžeme rozdělit na osm fází - fáze adsorpční, penetrační, svlékací, časná, replikační, pozdní, kompletační a uvolňovací (Aldigs, 2014). Někteří autoři uvádějí fází pouze šest − fáze adsorpce, penetrace, obnažení genomu, replikace virového genomu, exprese virových genů a produkce novotvořených virionů (Celer a Celer ml., 2010).

První fází v replikační strategii je fáze adsorpce. Při této fázi je důležité, aby virová partikule přilnula k buněčnému povrchu. Na povrchu virionu se nacházejí struktury, které interagují s receptory na povrchu hostitelské buňky. Tento mechanismus definuje a omezuje hostitelské druhy a typy buněk, které mohou být konkrétním virem napadeny. Poškozením vazebných míst na virionu může dojít k tomu, že se vir stane neinfekčním (Aldigs, 2014).

Fáze penetrace zahrnuje prostup virionu do hostitelské buňky. Vstup do hostitelské buňky lze uskutečnit za pomoci čtyř různých mechanizmů − průnik translokací celé virové partikule, endocytózou (či invaginací) virionu, endocytózou, při níž obal viru podstupuje fúzi až s membránami endozomů nebo přímou fúzí virového obalu s cytoplazmatickou membránou hostitelské buňky (Celer a Celer ml., 2010).

Fáze obnažení genomu (fáze svlékací s fází časnou dohromady dle Aldigs, 2014) zahrnuje děj, kdy se proteinový plášť virionu rozpadá a dochází k úplnému či částečnému odhalení genomu (Celer a Celer ml., 2010). V časné fázi pak probíhá transkripce virové mRNA a translace řady nestrukturálních („brzkých“) proteinů (Aldigs, 2014).

Ve fázi replikační dochází k syntetizování kopií virového genomu virovými polymerázami. Způsob replikace se velmi liší u DNA virů a RNA virů. Po fázi replikační nastupuje fáze pozdní. Tato fáze je typická pro transkripci a translaci virové mRNA a syntézu strukturálních („pozdních“) proteinů, které jsou potřebné k vytvoření nových virionů (Aldigs, 2014). V literatuře mohou být obě fáze spojeny v jednu − fáze replikace genomu (Celer a Celer ml., 2010).

Předposlední fází je fáze kompletace, kdy proteiny spolu s genomem vstupují do každé nové kapsidy. Tento děj probíhá buď v jádře, v cytoplazmě nebo těsně pod povrchem buňky (Aldigs, 2014).

Poslední fáze replikace zahrnuje uvolnění virionů, označované též jako produkce novotvořených virionů. Během této fáze dochází k uvolnění nových infekčních virových částic (Celer a Celer ml., 2010). K opuštění hostitelské buňky může dojít třemi způsoby − pučením z plazmatické membrány, rozpadem infikované buňky (lýze buňky) nebo za použití sekrečních drah hostitelské buňky (Aldigs, 2014).

3. 5. Taxonomie virů

V roce 1735 švédský přírodovědec Carl Linné, nazývaný „Otec taxonomie“, vydal svou první edici knihy s názvem *Systema Naturae*. Tato kniha se stala základem pro veškeré třídění a pojmenovávání živých organismů. S jistými změnami je systém, jenž navrhl C. Linné, používán dodnes. Stěžejní pro toto dílo bylo zavedení tzv. binominální nomenklatury, která je dále rozvíjena v tzv. hierarchickou klasifikaci. Principem je třídění vzájemně podobných druhů živočichů do určitých skupin podle společných znaků, které platí pouze pro danou skupinu (Murphy, 2015).

V roce 1939 Francis O. Holmes roztřídil podle vzoru Carla Linného viry do tří skupin − *Phaginae* (bakteriofágové), *Phytophaginae* (viry vyskytující se u rostlin) a *Zoophaginae* (viry vyskytující se u zvířat). Všechny tyto tři skupiny zařadil do řádu *Virales.* Klasifikace byla založena na klinických příznacích a patologii živočišných hostitelů nebo podle vniku lézí na infikovaných rostlinách (Luria, 1962).

Trojice vědců − André Lwoff, Robert Horne a Paul Tournier v roce 1962 vyvinula první komplexní klasifikační systém založený na vlastnostech virionu. Tento systém se stal základem pro stávající systém klasifikace spravovaný Mezinárodním výborem pro taxonomii virů (Murphy, 2015).

V roce 1973 byl ustanoven výbor pro taxonomii virů (International Commitee on Taxonomy of Viruses, ICTV), který dodnes funguje jako hlavní zdroj informací týkající se nejnovější taxonomie virů. V současné době má ICTV šest podvýborů, které mají na starosti − viry hub (a řas), rostlinné viry, viry bezobratlých, prokaryotické viry (včetně *Archaea*) a viry obratlovců. Šestý podvýbor je zodpovědný za správu dat ICTV, udržování databáze a vedení webových stránek ICTV (Murphy et al., 1995).

Podle Celera a Celera ml. (2010) v dnešní době mezi hlavní kritéria k určování zařazení jednotlivých druhů virů slouží především typ a charakter virového genomu (zda se jedná např. o DNA vir nebo RNA vir, jednovláknité nebo dvouvláknité molekuly viru, s lineárním či s cirkulárním uspořádáním), struktura virionu a strategie virové replikace. E. K. Aldigs (2014) dále k hlavním kritériím řadí také morfologii viru, typ hostitelského organismu a nemoc, kterou dané viry způsobují.

Podle oficiální stránek ICTV můžeme viry rozdělit do osmi řádů − *Caudovirales, Herpesvirales, Ligamenvirales, Mononegavirales, Nidovirales, Picornavirales* a *Tymovirales.* Poslední osmý řád zahrnuje viry, které nelze zařadit do sedmi zbývajících řádů (Murphy et al., 1995).

Řád *Herpesvirales* se dále dělí na tři čeledi − *Alloherpesviviridae, Herpesviridae* a *Malacoherpesviridae*. Pro mou bakalářskou práci bude stěžejní čeleď *Herpesviridae*, která se skládá ze tří podčeledí − *Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae* a *Gammaherpesvirinae*. V podčeledi *Alphaherpesivirnae* nalezneme celkem pět rodů a jeden nepřiřazený − *Iltovirus, Mardivirus, Scutavirus, Simplexvirus* a *Varicellovirus*. Do rodu *Varicellovirus* pak patří původci virových onemocnění postihující šelmy, ale i jiné druhy savců (Murphy et al., 1995).

4. *Herpesviridae*

4. 1. Obecná charakteristika

Prvním objeveným a popsaným herpesvirem z čeledi *Herpesviridae* byl v roce 1902 virus Aujezskyho choroby. Onemocnění bylo pojmenováno po svém objeviteli Aladáru Aujeszkym. Tato choroba, označovaná také jako pseudovzteklina, je považována za hospodářsky nejvýznamnější onemocnění prasat v oblastech, kde byl již klasický mor prasat vymýcen (Murphy, 2015).

Označení herpesvirus pochází od slova plíživý (herpes). Jedná se o velké obalené DNA viry se dvěmi komplementárními vlákny, tzv. dsDNA viry (Celer a Celer ml., 2010). Kapsida je sestavena do tvaru dvacetistěnu s přibližnou velikostí 100 nm v průměru (Nermut and Steven, 1987). McGeoch (2006) uvádí její velikost dokonce až 130 nm v průměru. Virion je obvykle velký 150-200 nm v průměru. Mohou se však jevit mnohem větší v závislosti na viru a jeho způsobu přípravy pro elektronový mikroskop (Nermut and Steven, 1987).

4. 1. 1. Struktura herpesvirů

Obal viru je typicky trojvrstevný a na svém povrchu má malé 10 nm dlouhé ostny, které jsou od sebe vzdáleny 5 nm. Tyto ostny jsou poměrně křehké a mohou být snadno poškozeny chemickým působením. Struktury kapsidy se od sebe morfologicky skoro neliší, avšak existuje variabilita v molekulární hmotnosti u hlavních proteinů tvořících kapsidu. Průměrná molekulární hmotnost se pohybuje v rozsahu 140-160 x 10^3. Poměrně špatně definovatelnou strukturou ležící mezi kapsidou a virovým obalem je tegument. Má vláknitou strukturu a jeho velikost je u každého viru jiná. Je možné, že tegument může hrát stejnou základní roli jako tzv. matrix u některých RNA virů, tj. spojuje kapsidu s virovým obalem dohromady (Nermut and Steven, 1987).

4. 1. 2. Replikace herpesvirů

Replikační strategie všech herpesvirů je velmi podobná i přes jejich genetickou rozmanitost. Replikace probíhá vždy v buněčném jádře. V poslední fázi replikace opouští herpesviry buňku za pomoci pučení z plazmatické membrány. Při tomto procesu získávají své povrchové obaly (Celer a Celer ml., 2010).

4. 1. 3. Infekce herpesviry

Jedním z charakteristických znaků herpesvirových onemocnění je celoživotní latentní fáze infekce (Celer a Celer ml., 2010). Latentní fáze infekce je bezpříznaková nebo tzv. skrytá. Jedná se o bezsymptomní existenci virových agens v hostitelském organismu. Tato fáze může kdykoliv přejít do fáze manifestace (Vokurka a Hugo, 2005). Každá podčeleď obsazuje během latentní fáze jinou část organismu. U *Alphaherpesvirinae* jsou to neurony a lymfocyty, u podčeledi *Betaherpesvirinae* pak buňky monocytární řady a zástupci podčeledi *Gammaherpesvirinae* se soustředí v lymfocytech (Celer a Celer ml., 2010).

I přes omezený hostitelský okruh jednotlivých virů (většina virů je spojována pouze s jedním druhem hostitele), mohou být prakticky všichni obratlovci infikováni herpesviry. Některé druhy dokonce infikují i bezobratlé živočichy. V experimentálních podmínkách se prokázalo, že pouze zástupci podčeledi *Alphaherpesvirinae* dokáží infikovat řadu buněk různých hostitelských druhů. Zbývající dvě podčeledi, *Betaherpesvirinae* a *Gammaherpesvirinae*, mají schopnost infikovat různé hostitele velmi omezenou (Celer a Celer ml., 2010).

Vážný průběh infekce je zaznamenáván převážně u mláďat, fétů, jedinců s oslabenou imunitou, či jako přidružené onemocnění v průběhu jiných infekcí. U fétů a novorozených jedinců má onemocnění často fatální následky (Smith, 1997). V podčeledi *Gammaherpesvirinae* jsou některé viry schopny vyvolat tvorbu tumoru. Infikovaný jedinec vylučuje virus ve slinách nebo v genitálních sekretech, a to po celou dobu (i v latentní fázi infekce) nebo pouze v období rekurentních klinických příznaků (Celer a Celer ml., 2010).

4. 2. Taxonomie

V první zprávě ICTV byl založen rod *Hepresvirus* skládající se z 23 virů a čtyř skupin virů pojmenovaných dle zvyklostí. V druhém prohlášení ICTV byl tento rod povýšen do čeledi *Herpetoviridae*, což bylo pravděpodobně důsledkem zavádějícího sdružení této čeledi s plazy a obojživelníky. Již ve třetí zprávě ICTV byla čeleď přejmenována na *Herpesviridae* a rozdělena do tří podčeledí − *Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae, Gammaherpesvirinae* a pěti nepojmenovaných rodů. Byl také zaveden jednotný ucelený formální systém pro pojmenovávání jednotlivých druhů virů, který měl posloužit ke snazší orientaci. Ale část historických názvů byla natolik vžita v podvědomí společnosti, že bylo nutné přistoupit u některých virů k použití duální nomenklatury (Davison, 2010).

Druhy virů se podle nového systému pojmenovávají dle taxonu hostitele, který je pro virus primární, přirozený. Druhové jméno viru, které pochází z latinského pojmenování hostitele, kromě přežvýkavců a primátů, vždy končí na „-id“ (např. *Canid, Cervid, Equid, Felid,* atd.). U virů napadajících přežvýkavce nebo primáty byla vytvořena výjimka. Tyto herpesviry se pojmenovávají podle jednotlivých latinských názvů podčeledí (u přežvýkavců) a rodů (u primátů). Latinské názvy jsou zakončeny koncovkou „-ine“, např. *Bovine, Caprine* a další (Davison et al., 2008). Po jménu, odvozeném po hostiteli, následuje slovo „*herpesvirus*“. Jako poslední následuje arabská číslice, která podává informace o taxonomické nebo biologické vlastnosti viru. Celý název viru může být např. *Canid herpesvirus 1* (Davison, 2010).

Podle Celera a Celera ml. (2010) byli v minulosti herpesviry řazeny do jednotlivých skupin v podčeledích na základě širokých biologických kritérií. Rychlý cytologický růst *in vitro* spolu s latencí v nervovém systému byl typický pro podčeleď *Alphaherpesvirinae*. Oproti tomu dlouhý produktivní cyklus, tvorba cytomegalytických buněk a omezené hostitelské spektrum bylo charakteristické pro *Betaherpesvirinae*. Podčeleď *Gammaherpesvirinae* se vyznačovala latencí viru v lymfocytech a s tím spojené lymfoproduktivní choroby (Celer a Celer ml., 2010; Nermut and Steven, 1987). Následné dělení podčeledí na rody záviselo primárně na velikosti a struktuře genomu, tedy na molekulárních kritériích (Celer a Celer ml., 2010).

Další změnou bylo rozdělení předchozí čeledi *Herpesviridae* na tři čeledi, které byly zařazeny do nově vzniklého řádu *Herpesvirales*. V nové čeledi *Herpesviridae* byly ponechány viry savců, ptáků a plazů. Do čeledi *Alloherpesviridae* byly vyčleněny viry žab a ryb. V poslední čeledi *Malacoherpesviridae* byly soustředěny viry napadající škeble. Zároveň byly vytvořeny také tři nové rody − *Proboscivirus* v podčeledi *Betaherpesvirinae*, *Macavirus* a *Percavirus* v podčeledi *Gammaherpesvirinae* (Davison et al., 2008).

Dle nejnovější taxonomie se čeleď *Herpesviridae* dělí do tří podčeledí − *Alphaherpesvirinae* (skládající se ze šesti rodů), *Betaherpesvirinae* a *Gammaherpesvirinae* (oba obsahují pět rodů) (Tab. 1). V podčeledi *Alphaherpesvirinae* v rodě *Varicellovirus* můžeme najít viry, které jsou hlavními původci herpesvirových onemocnění u domácích, hospodářských, i volně žijících savců. Přehled vybraných nejčastěji se vyskytujících herpesvirových onemocnění u hospodářských zvířat je uveden v tabulce 2.

Čeleď	**Podčeleď**	**Rod**
Herpesviridae	*Alphaherpesvirinae*	*Iltovirus*
		Mardivirus
		Scutavirus
		Simplexvirus
		Varicellovirus
	Betaherpesvirinae	*Cytomegalovirus*
		Muromegalovirus
		Proboscivirus
		Roseolovirus
	Gammaherpesvirinae	*Lymphocryptovirus*
		Macavirus
		Percavirus
		Rhadinovirus

Tab. 1 Taxonomický přehled čeledi *Herpesviridae*.

Název	Zkratka	Onemocnění
Bovine herpesvirus 1	BoHV1	Infekční bovinní rinotracheitida (IBR)/Infekční rinotracheitida skotu, vaginitida, balanopostitida, aborty, konjunktivitida, enteritida
Bovine herpesvirus 5	BoHV5	meningoencefalitida a respirační onemocnění skotu a ovcí
Canid herpesvirus 1	CaHV1	akutní neonatální virémie, infekce sliznic, nekrotické a hemoragické choroby u novorozeňat
Caprine herpesvirus 1	CpHV1	aborty a ulcerativní postitida u koz
Equid herpesvirus 1	EHV1	aborty, respirační onemocnění (rinopneumonitidy − zánět horních cest dýchacích a plic) a ojediněle neonatální mortalita u koní
Equid herpesvirus 3	EHV3	koitální exantém u koní
Equid herpesvirus 4	EHV4	respirační onemocnění hříbat (rinopneumonitidy − zánět horních cest dýchacích a plic)
Felid herpesvirus 1	FHV1	akutní respiratorní infekce horních cest dýchacích u koček, kočičí chřipka
Suid herpesvirus 1	SuHV1	Aujeszkyho choroba/Pseudomor prasat

Tab. 2 Přehled vybraných druhů herpesvirů z rodu *Varicellovirus* a výčet onemocnění, která způsobují.

5. *Canid herpesvirus 1*

Canid herpesvirus 1 je psí virus napadající především respiratorní a genitální aparát u psů. U novorozených štěňat často způsobuje úmrtí (Smith, 1997). Velmi nebezpečná z hlediska přenosu je jeho latentní forma (Buonavoglia and Martella, 2007).

5. 1. Historie

Canid hepresvirus 1 byl poprvé popsán v roce 1965 skupinou vědců pracujících pod vedením L. E. Carmichaela, kteří se zabývali příčinou úmrtí novorozených štěňat (Percy et al., 1968). Významným pokrokem, při hledání příčiny, byla izolace *Canid herpesviru 1* a následná spontánní degenerace buněčných kultur připravených z ledvinových tkání štěňat. Krátce poté došly ke stejným závěrům další laboratoře ve Spojených státech amerických (Kaplan, 1973). Některé zdroje uvádí, že virus *Canid herpesvirus 1* byl ve stejný čas objeven také týmem vědců J. Sperzela a řadí je mezi spoluobjevitele (Manning, 1988).

L. E. Carmichael popsal klinické a patologické rysy nemoci u experimentálně infikovaných štěňat psím *Canid herpesvirem 1* (Larsen et al., 2015). Onemocnění charakterizoval akutním nástupem příznaků, zahrnujících např. výtok z očí, průjem, dušnost a abdominální citlivost. Smrt u infikovaných jedinců následovala 1 - 3 dny po začátku klinických příznaků a zhruba po 6 – 9 dnech od experimentálního naočkování patogenem (Percy et al., 1968). L. E. Carmichael popsal *Canid herpesvirus 1* jako patogen zodpovědný za fatální generalizovanou hemoragickou nákazu novorozených mláďat (Kawakami et al., 2010).

5. 2. Etiologie

Canid herpesvirus 1 má morfologické i biologické vlastnosti shodné s ostatními členy skupiny herpesvirů (Kaplan, 1973). Je velmi úzce antigenně i geneticky spjat s kočičím *Felid herpesvirus 1* a *Phocine herpesvirus 1* (Gaskell et al., 2007).

Virové částice umístěné v psích ledvinách mají průměr okolo 142 nm. Částice obsahuje DNA jádro, které je obklopeno dvěmi membránami. Proteinový obal se skládá ze 162 podjednotek − jedná se o charakteristický znak všech herpesvirů (Timoney et al, 1988).

Pokud CaHV1 kultivujeme na agaru, nebo methylcelulóze, virus vytvoří malé plaky s ostře definovanými, nepravidelnými hranicemi. Typická herpetická inkluzní tělíska se nacházejí jen zřídka (Kaplan, 1973). Kultivace v psích ledvinových buněčných kulturách způsobí rychlý růst *Canid herpesviru 1*. Po 12 – 16 hodinách po vpravení viru do buněčné kultury, se začínají ohniskově projevovat charakteristické zaoblené a degenerující buňky. Příležitostně se mohou projevit slabě acidofilní intranukleární změny − rozpuštění chromatinu a formování bazofilních nukleoproteinových tělísek, které se nejčastěji vyskytují přilehlé k jaderné membráně (Timoney et al, 1988).

Canid herpesvirus 1 je velmi náročný na podmínky teploty (optimum – teploty nižší než 37°C) (Kumar et al., 2014). Podle A.S. Kaplana (1973) se viry množí v rozmezí 33,5 − 37°C, přičemž optimální teplota je 35 – 36°C. Při teplotě 39°C, což je normální tělesná teplota psů po dvou týdnech života, je množení virů téměř minimální. Velmi ohroženou skupinou psů jsou tudíž novorozená štěňata, která mají vzhledem k rozvoji termoregulačních schopností často nižší teplotu, která je ideální pro množení CaHV1 (Kaplan, 1973). Bylo prokázáno, že pokud na vir působí teploty 56°C po dobu 4 minut, dochází ke zničení viru. Infekčnost se sníží o 50%, jestliže vystavíme vir teplotě 37°C na dobu 5 hodin (Timoney et al, 1988). *Canid herpesvirus 1* lze usmrtit i běžnými dezinfekčními prostředky (Kumar et al., 2014). Vir je možno inaktivovat za pomoci chloroformu a etheru. Infekčnost je ztracena již po 30 minutách při pH nižším než 4,5 (Timoney et al, 1988). Mimo hostitelskou buňku je vir velmi nestabilní, přesto je všudypřítomný a má celosvětové rozšíření (Kumar et al., 2014).

5. 3. Epidemiologie a patogenita

Přirozeně se vyskytující *Canid herpesvirus 1* se může přenášet několika způsoby − inhalací a požitím oronasálních sekretů, nebo vaginálním kontaktem (Timoney et al, 1988). Mezi nejběžnější způsob přenosu patří požití nebo vdechnutí infekčních sekretů v průběhu porodu, kdy štěně prochází poševním kanálem (Kaplan, 1973). Prokázán byl i transplacentární přenos z matky na plod (Kumar et al., 2014).

Vir se nejčastěji lokalizuje v genitálním traktu a horních cestách dýchacích, kde se buď aktivně množí, nebo přetrvává v latentní formě (Smith, 1997). Virus v latentní formě může být aktivován např. nadměrným stresem, nebo jiným stavem oslabujícím imunitu jedince (Verstegen et al., 2008). Bylo prokázáno, že patogenní potenciál *Canid herpesviru 1* je velmi ovlivněn věkem hostitele (Kawakami et al., 2010). Inkubační doba je 6 – 10 dní, pokud se u štěňat objeví klinické příznaky, obvykle umírají během 24 až 48 hodin (Kumar et al., 2014).

Primární replikace viru probíhá ve sliznici mandlí, nosních skořep a hltanu. Poté je transportován krví, kde se spojuje s leukocyty. Následuje sekundární replikace viru v krevních cévách, retikuloendoteliálních buňkách sleziny, jater a lymfatických uzlin, dále v parenchymu jater, plic, ledvin, sleziny a nadledvinek. Také ve sliznici trávicího traktu, v mozkových plenách a v mozku (Timoney et al., 1988).

Pokud jsou infikovány plody během těhotenství (podle S. Kumara et al. (2014) je nejrizikovější 2. a 3. trimestr; K. C. Smith (1997) uvádí 47. – 53. den březosti), velmi často dochází k resorpci plodu (jeho vstřebání; může dojít ke ztrátě plodu bez vnějších abnormálních projevů na matce), potratu (předčasnému ukončení těhotenství zánikem plodu nebo embrya před jeho porodem) nebo narozením již mrtvého jedince (Verstegen et al., 2008). Při mikroskopickém vyšetření uhynulých předčasně narozených, nebo mrtvě narozených zvířat, byly zjištěny ložiska postupující nekrózy v játrech, slezině, ledvinách a srdci (Smith, 1997).

Velmi náchylná na onemocnění jsou štěňata, která ještě nemají plně vyvinutou schopnost termoregulace (Gaskell and Willoughly, 1999) a nedostatečné množství protilátek, které jsou zatím zajišťovány pouze pasivní imunitou od matky (Sykes, 2013). *Canid herpesvirus 1* může u takto postižených štěňat vyvolat různá nekrotizující

a hemoragická onemocnění. U mladých jedinců má onemocnění povětšinou fatální následky (Buonavoglia and Martella, 2007). Pokud přežijí, stávají se celoživotními přenašeči *Canid herpesviru 1* (Kumar et al., 2014).

U mláďat starších tří až čtyř týdnů často dohází k infekci horních cest dýchacích (např. tracheitida, bronchitida). Tento stav může vyústit až v systémovou infekci (Kumar et al., 2014). Mohou se vyskytnout i poruchy očí − např. záněty spojivek (konjuktivitidy) a záněty oční rohovky (keratitidy) (Kawakami et al., 2010).

Pokud jsou *Canid herpesviru 1* vystaveni jedinci při odstavu, mohou se u nich jevit příznaky mírné rýmy nebo zánětu nosohltanu (Kaplan, 1973). Velmi často ale nevykazují žádné klinické příznaky (Buonavoglia and Martella, 2007).

Patogenní potenciál u dospělých psů je velmi nízký a ve většině případů nakažená zvířata nevykazují žádné klinické příznaky (Kawakami et al., 2010). Infekce u starších psů je povětšinou omezena na horní cesty dýchací (Buonavoglia and Martella, 2007) a genitální trakt (Kaplan, 1973). Fatální následky u dospělých psů jsou vzácné (Kumar et al., 2014). Dospělá nakažená zvířata se často stávají přenašeči onemocnění (Verstegen et al., 2008). Latentní viry mohou být aktivovány při změně imunity zvířete, např. při stresu, imunosupresivní léčbě, nebo těhotenství. Tato změna stavu má za následek vylučování infekce schopných virů (Kawakami et al., 2010). Bylo prokázáno, že latentní forma viru přetrvává v neuronech trojklaného, lumbosakrálního a vestibulárního ganglia (Kumar, 2014), mandlích a příušních slinných žlázách (Buonavoglia and Martella, 2007). Častý je výskyt lézí v genitální oblasti − u samic převážně v oblasti pochvy a poševní předsíně, u samců na předkožce penisu (Verstegen et al., 2008) a reprodukční poruchy − embryonální resorpce, potrat, narození mrtvého jedince (Kawakami, 2010). V infikovaných chovech se mortalita mláďat blíží až k 100% (Smith, 1997).

5. 4. Klinické příznaky

Vážný průběh nemoci je zaznamenán povětšinou pouze u mláďat mladších méně jak 1 měsíc. Smrtelný průběh se nejčastěji vyskytuje u štěňat mladších 2 týdnů, kdy je nedokonale vyvinuta schopnost termoregulace a imunitního systému (Timoney et al., 1988). Klinické příznaky jsou nespecifické (Sykes, 2013) a objevují se mezi 5. – 14. dnem po narození. Hlavními příznaky jsou – měkká, zelenožlutá stolice bez zápachu, anorexie, obtížné dýchání, bolesti břicha a nářek. Dle J. E. Sykes (2013) navíc nekoordinovanost pohybů a krvácivý výtok z nosu. Může docházet k fatálním systémovým nekrotickým a hemoragickým onemocněním (Buonavoglia and Martella, 2007). U štěňat je průběh nemoci velmi krátký, k úhynu dochází během 24 až 48 hodin po nástupu klinických příznaků (Timoney et al., 1988). Úmrtnost jedinců infikovaných již v děloze se blíží k 100% (Sykes, 2013).

U štěňat v rozmezí 3 – 5 týdnů věku je projev nemoci ve většině případů subklinický. Může se však projevit v pozdním vývoji srdečními (Verstegen et al., 2008), nebo neurologickými příznaky − slepotou, ataxií nebo ztrátou sluchu. Byly zaznamenány i případy kompletního uzdravení (Sykes, 2013).

Projevy nemoci u starších psů jsou v největší míře omezeny na reprodukční systém. Klinické příznaky se obvykle neprojevují (Timoney et al., 1988). Pokud se projeví, nejčastěji to bývá u jedinců hypotermických, nebo s oslabenou imunitou (Sykes, 2013). U samic můžeme nalézt léze v poševní oblasti, u samců na předkožce. Častým projevem nákazy je neplodnost (Verstegen et al., 2008). Příležitostně se infekce šíří do očí − záněty rohovky a spojivek. Hojně se vyskytuje onemocnění horních cest dýchacích s příznaky mírné rýmy, nebo zánětu nosohltanu (Kaplan, 1973). Dále způsobuje záněty průdušek a průdušnice (Kumar et al., 2014). Smrtelné případy jsou ojedinělé. Patologické změny u uhynulých jedinců můžeme pozorovat např. na ledvinách, kde se objevují jasně červené skvrny na šedém pozadí nekrotické tkáně. Převážně ve všech orgánech můžeme nalézt stopy diseminované fokální nekrózy (Timoney et al., 1988).

5. 5. Rozšíření a prevalence

Obecně se nákaza CaHV1 považovala za relativně neobvyklé onemocnění u psů, vyskytující se pouze v některých chovných koloniích. Nicméně, nedávná studie s využitím citlivější sérologické techniky naznačuje, že nákaza je mnohem více rozšířena, než se původně předpokládalo. Můžeme tedy usuzovat, že *Canid herpesvirus 1* je velmi dobře adaptován k životu ve svém hostiteli, šiří se velmi efektivně a vyvolává velmi málo klinických symptomů (Gaskell and Willoughly, 1999).

Nákaza byla pozorována ve Spojených státech amerických, Velké Británii, Evropě (Timoney et al., 1988), dále v Japonsku, a v neposlední řadě v Austrálii (Sykes, 2013). Předpokládá se, že se jedná o poměrně časté infekční onemocnění, vyskytující se po celém světě (Ledbetter, 2013; Vertegen et al., 2008).

Prevalence onemocnění se pohybuje v rozmezí 6 – 100% (Ledbetter, 2013). Dle Verstegen et al. (2008) je prevalence mezi 60 – 80% v závislosti na zemi, kde byli sérologické testy provedeny. Larsen et al. (2015) uvádí prevalenci mezi 40 – 88%. Konkrétnější studie − Anglie 88%, Belgie 45,8%, Nizozemsko 39,3% (Buonavoglia and Martella, 2007).

Obecně jsou výsledky sérologických testů, a tudíž i prevalence, podceňovány. Jelikož protilátky se neudržují na zjistitelné hladině po delší dobu (Ledbetter, 2013; Verstegen et al., 2008). Při sérologických testech je nákaza prokázána pouze u nově nakažených jedinců, nebo pokud je u daného jedince vir aktivní. Protilátky proti CaHV1 je možné detekovat pouze 100 dní po vpravení viru do organismu, nebo po jeho reaktivaci (Verstegen et al., 2008). Nicméně se předpokládá, že pouze malá část úmrtí, vyskytujících se u štěňat, je způsobena *Canid herpesvirem 1* (Kaplan, 1973; Larsen et al., 2015).

Hostitelský rozsah je obecně omezen pouze na domácí a divoké psovité šelmy (čeleď *Canidae*) (Kaplan, 1973; Timoney et al., 1988; Buonavoglia and Martella, 2007; Kawakami et al., 2010; Sykes, 2013). Není dokázána zvýšená citlivost určitého plemene k nákaze (Kaplan, 1973). Obecně lze říci, že *Canid herpesvirus 1* není přenosný na člověka (Timoney et al., 1988; Sykes, 2013). Nicméně, byly zjištěny vzácné případy, kdy se u lidí vyskytly protilátky proti *Canid herpesviru 1*, které naznačují existenci latentní infekce herpesvirem (Kaplan, 1973). Protilátky byly detekovány také v séru evropské lišky obecné

(*Vulpes vulpes*) v Austrálii a v Německu a v séru vydry severoamerické (*Lontra canadensis*) ve státě New York (Buonavoglia and Martella, 2007).

5. 6. Stanovení diagnózy

Vzhledem k vysoké variabilitě příznaků je stanovení diagnózy velmi obtížné. U novorozených štěňat mohou být klinické příznaky CaHV1 často spojovány s jiným onemocněním, např. streptokokovou septikémií, nebo infekční psí hepatitidou (ICH), u kterých je častý výskyt podobných klinických příznaků (Kaplan, 1973). Podle autora Sykese (2013) je stanovení diagnózy u živých novorozenců velmi náročné. Obvykle se tudíž přistupuje k pitvě zemřelého jedince ze stejného vrhu (Sykes, 2013).

Podle kolektivu Timoney et al. (1988) mohou být nekrotické a hemoragické léze na játrech, plicích a ledvinách předběžným vodítkem ke stanovení diagnózy. Oproti tomu Kaplan (1973) uvádí, že zjištění makroskopických lézí, ledvinové nekrózy, ohniskového krvácení a zvětšení sleziny, má velký diagnostický význam. U Sykes (2013) nalezneme, že léze se mohou podobat lézím bakteriální sepse. Virem CaHV1 napadené pohrudniční povrchy mohou mít strakatě růžovou nebo červenou barvu (Sykes, 2013). U fen je možné nalézt více ložiskové nekrózy v labyrintu placenty (Smith, 1997).

Při mikroskopickém vyšetření jsou často k vidění intranukleární inkluze v buňkách odumřelých tkání. Je však velmi důležité odlišit je od inkluzí psí hepatitidy (Timoney et al., 1988). Intranukleární tělíska mohou být obtížně k nalezení, pokud nebudou v dostatečném množství (Kaplan, 1973) nebo v akutní fázi infekce (Sykes, 2013).

Při využití metody fluorescenčního barvení protilátek nalezneme velké množství virového antigenu v nekrotických ložiscích. Tuto metodu lze tedy úspěšně využít pro rychlou diagnózu (Kaplan, 1973).

K rozpoznání choroby je možné využít i neutralizačního testu (Kaplan, 1973; Timoney et al., 1988; Schaer, 2009) nebo reakce vazby komplementu. Komplement vázající protilátky ale nejsou přítomny u všech nakažených jedinců, často mizí po 1 – 2 měsících (podle Verstegen et al. (1988) až po přibližně 100 dnech) po prodělání akutní fáze infekce (Timoney et al., 1988), nebo u nově infikovaných jedinců (Verstegen et al., 1988). Při neutralizačním testu se využívá přidání komplementu morčat, kdy dochází k mnohonásobnému zvýšení titru protilátek (Kaplan, 1973; Timoney et al., 1988).

Dalším ze spolehlivých diagnostických postupů je metoda izolace viru z tkání mrtvých nakažených jedinců. Odebraná tkáň se kultivuje nejčastěji na buněčných kulturách psích ledvin (Kaplan, 1973; Timoney et al., 1988). Stanovení diagnózy izolací viru trvá několik dní (Sykes, 2013). Pro udržení životaschopnosti a ke správnému růstu viru se využívá přídavku telecího séra (Levy et al., 1974).

Poslední metodou využívanou k zjištění výskytu onemocnění *Canid herpesvirus 1* jsou testy polymerázové řetězové reakce (PCR). Tato metoda se využívá častěji nežli metoda izolace virů, jelikož je mnohem citlivější (Gaskell et al., 2007).

5. 7. Léčba a prevence

5. 7. 1. Léčba

Léčba nakažených štěňat je povětšinou málo efektivní a s vysokou pravděpodobností trvalého srdečního nebo neurologického poškození. Léčba sérem získaným z sérokonverze, i umělé zvyšování teploty mláděte má pouze malý účinek na působení viru (Sykes, 2013). Virem postižená štěňata je vhodné léčit podpůrnou ošetřovatelskou péčí – např. klidový režim, zvýšení okolní teploty, dostatečný příjem pití a krmiva. Nakažená dospělá zvířata je vhodné oddělit od smečky, aby nemohlo dojít k přenosu CaHV1 na ostatní jedince. U feny s pozitivním sérologickým vyšetřením by měl být proveden císařský řez a mláďata by měla být odebrána přímo z dělohy matky. Druhou možností je oddělení štěňat ihned po porodu (Schaer, 2009).

Léčba za pomocí antivirotika acyklovir, které je účinné zejména proti viru *Herpes simplex*, ještě není ve veterinární medicíně dobře zavedená. Proto by se měla léčba provádět s velkou opatrností. Dávka je odvozena zejména účinností léčivé látky u člověka. Dávkování proto může být jiné než u lidí (Sykes, 2013). Oproti tomu Schaer (2009) uvádí léčbu antivirotikem acyklovir společně s podpůrnou léčbou jako jedinou možnost léčby *Canid herpesviru 1*.

U onemocnění postihujícího oči je žádoucí nasadit jedinci tzv. alžbětinský límec, aby se zabránilo druhotné bakteriální infekci, která by mohla zkomplikovat léčbu. Doporučuje se podání lokálních antimikrobiálních přípravků. Vhodné je použití antivirotických přípravků

idoxuridin a trifluridin, které v léčbě vykazují pozitivní výsledky a jsou psy dobře snášeny. Obě antivirotika jsou podávána 6 - 8 krát denně po dobu prvních 48 hodin terapie a pak 4 krát denně až do odeznění klinických příznaků (Ledbetter, 2013).

5. 7. 2. Prevence

Od roku 2003 je dostupné očkování pro březí feny proti viru *Canid herpesvirus 1* (Buonavoglia and Martella, 2007; Sykes, 2013). Jedná se o vakcínu Eurican Herpes 205, která se podává ve dvou dávkách. První je aplikována již během říje (hárání) nebo v časné fázi březosti. Druhá dávka pak 1 až 2 týdny před očekávaným porodem. Během každé březosti je nutné aplikaci obou dávek opakovat. Fena nemusí být před aplikací sérologicky testována na přítomnost viru (Sykes, 2013). Možné je i očkování novorozenců za pomocí séra infikovaných fen. Využívá se při závažných akutních onemocněních CaHV1. Výroba séra je však velmi obtížná a nákladná na přípravu, proto je mnohem více využíváno očkování chovných fen, které pak protilátky předají štěňatům v kolostru (Kaplan, 1973).

Alternativním přístupem je použití protilátek globulinů, které napomáhají k udržení imunity novorozenců při výskytu epidemií v chovných stanicích (Kaplan, 1973). Virus je velmi náchylný na dezinfekční prostředky, proto je důležitá důsledná dezinfekce klecí a kotců se štěňaty (Kaplan, 1973; Sykes, 2013). Infikované jedince virem CaHV1 je nutné oddělit, aby se zabránilo šíření viru. Také umělé zvýšení teploty v okolí může pomoci novorozencům do 3 týdnů věku, kteří nemají ještě zcela vyvinutou schopnost termoregulace (Kaplan, 1973). Jelikož je přenos protilátek přes placentu u psů omezen, je nezbytné, aby se štěňata co nejdříve po narození napila mleziva (kolostra) a získala tak dostatečné množství pasivní imunity. Míra pasivní imunity je přímo závislá na existenci protilátek v mlezivu matky (Sykes, 2013). Pokud březí fena potratí v důsledku nákazy virem CaHV1, budoucí březost může být již bezproblémová. Na druhou stranu to neznamená definitivní ochranu, jak je obecně pozorováno po imunizaci nebo prodělání infekce u jiných skupin virů (Verstegen et al., 2008).

Psi a feny, kteří jsou vystaveni v mládí působení viru CaHV1 mají větší schopnost sérokonverze a dokáží lépe vytvářet ochranné protilátky. Tento způsob vytváření imunity

se často rozvíjí tam, kde je vysoká koncentrace psů na malé ploše − v chovatelských stanicích, na psích akcích a výstavách (Sykes, 2003).

6. Felid herpesvirus 1

6. 1. Historie

Virus byl poprvé izolován v roce 1958 dvěma vědci, Crandellem a Maurerem, z kotěte trpícího respiratorním onemocněním (Ditchfield and Grinyer, 1965; Timoney et al., 1988). Následně bylo zjištěno, že virus je citlivý na kyseliny a ethery, díky těmto vlastnostem, společně s tvorbou intranukleárních inkluzí, byl virus předběžně identifikován jako kočičí typ viru herpesvirus (Ditchfield and Grinyer, 1965). První izolace viru v Evropě byla provedena v roce 1963 Burkim (Timoney et al., 1988).

Za účelem rozšíření výsledků předchozích pozorování a bližší charakteristiky viru byly uskutečněny studie s několika kmeny tohoto viru, včetně původního kmene, s nímž pracoval Crandell a Maurer. Ostatní kmeny byly izolovány z koček v kanadské provincii Ontario, které trpěly těžkým onemocněním horních cest dýchacích. Tyto izoláty byly následně kultivovány na ledvinových kulturách koťat. Studie zároveň probíhaly na králičích ledvinových kulturách (Ditchfield and Grinyer, 1965).

6. 2. Etiologie

Felid herpesvirus 1 (FHV1) infikuje jak domácí, tak i divoké šelmy z čeledi kočkovití (*Felidae*) (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Virus je velmi úzce geneticky i antigenně spjat s psím (*Canid herpesvirus 1*) a tulením (*Phocid herpesvirus 1*, PhV1) herpesvirem (Gaskell et al., 2007; Chandler et al., 2008). U psů byl potvrzen nález viru, který byl podobný FHV1 a odlišný od CaHV1, význam tohoto objevu však není prozatím zcela jasný (Gaskell et al, 2007).

FHV1 je poměrně nestabilní ve vnějším prostředí a velmi citlivý vůči běžným dezinfekčním prostředkům (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013), kyselinám a vysokým teplotám (Chandler et al., 2008). Ve vlhkém prostředí je jeho schopnost přežívat zhruba 18 hodin, v sušších podmínkách se doba přežití zkracuje (Gaskell et al., 2007; Sykes, 2013), podle Chandler et al. (2008) až na 12 hodin. Relativně nestabilní je vir v podobě aerosolu (Gaskell et al., 2007). Aerosoly vzniklé kýcháním se mohou šířit

na vzdálenost menší jak 4 – 5 stop (pozn. zhruba 120 – 150 cm) (Sykes, 2013); v jiných zdrojích uváděno 1 – 2 m (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Z těchto důvodů je vir přenášen především prostřednictvím těsného kontaktu. Přenos za pomoci kontaminovaných předmětů je významným způsobem přenosu v prostředí s vysokou koncentrací zvířat (Sykes, 2013). V očních roztocích používajících se pro rutinní diagnostická vyšetření, např. fluorescein a lokální antibiotika (proparakain), se přežitelnost viru pohybuje do 1 hodiny. Oproti tomu v očních promývacích roztocích se doba přežitelnosti prodlužuje až na 5 dní (Maggs, 2005).

Vzhledem k vysoké hostitelské specifitě se FHV1 kultivuje především na kočičích ledvinových kulturách (Kaplan, 1973; Timoney et al., 1988). Existují záznamy o kultivaci viru i na opičích, psích a králičích ledvinových kulturách. Po 24 – 30 hodinách po vpravení viru na jednovrstvou kulturu se začínají objevovat neprůhledné, kulovité buňky. Následně dochází k tvorbě velkých mnohojaderných buněk (Kaplan, 1973). Podle Timoney et al. (1988) na kulturách dochází k projevu tzv. cytopatického efektu (morfologicky patrné důsledky infekce buňky virem). Charakteristickým rysem je tvorba intranukleárních inkluzních tělísek. Mnoho kmenů vytváří makroskopické plaky, které se mohou velikostně lišit podle druhu buněčné linie. Doba, za kterou je možné pozorovat projevy cytopatického efektu, je závislá na dávce vpraveného viru, obvykle však 24 − 72 hodin od vpravení viru do kultury (Timoney et al., 1988).

Všechny izoláty FHV1 se jeví jako relativně podobné (Kaplan, 1973; Gaskell et al., 2007; Sykes, 2013). Většina z nich způsobuje stejná onemocnění, liší se v míře virulence. Antigenně patří k jednomu sérotypu a jsou poměrně homogenní při restrikční analýze (Gaskell et al., 2007; Chandler et al., 2008). U některých kmenů byly zjištěny a popsány menší genetické odlišnosti (Gaskell et al., 2007; Chandler et al., 2008; Sykes, 2013).

6. 3. Epidemiologie a patogeneze

V přirozených podmínkách nalezneme čtyři možné způsoby přenosu. Nejčastěji se vir šíří blízkým kontaktem zdravého jedince s nakaženým (Kaplan, 1973; Timoney et al., 1988; Lappin, 2001; Ettinger and Feldman, 2009; Esson, 2015). Dále přes kontaminovaný předmět (Lappin, 2001; Esson, 2015), za pomoci aerosolu (Lappin, 2001; Ettinger and Feldman, 2009), nebo z kojící matky na koťata (Gaskell et al., 2007). Přenos aerosolem nemá zásadní význam z důvodu omezené šířitelnosti vzduchem (Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013). Podle Gaskell et al. (2007) se vir šíří pouze při kýchání, nikoliv během normální respirace (Gaskel et al., 2007). Přenos za pomoci kontaminovaného předmětu se nejvíce uplatňuje v místech s vyšší koncentrací zvířat (Sykes, 2013), nejčastěji v chovatelských stanicích, např. kontaminací kotce nebo krmení, při nedodržení standardních hygienických opatření nebo za nedostatečné hygieny personálu. Kontaminované předměty nebývají často zdrojem dlouhodobé infekce z důvodu krátké přežitelnosti viru mimo organismus hostitele. Přenos *in utero*, tj. přenos z matky na koťata v průběhu nitroděložního vývoje, nebyl dosud evidován. Oproti tomu je možný přenos z kojící matky na koťata. Zda koťata onemocní, závisí na hladině mateřských protilátek obsažených v mlezivu matky. Byly zaznamenány i případy subklinicky infikovaných koťat, které se staly latentními přenašeči, i přes požití dostatečného množství protilátek (Gaskell et al., 2007; Chandler et al, 2008).

Akutně infikovaní jedinci jsou jednoznačně nejdůležitějším zdrojem infekce, ale i latentně infikovaní nosiči mohou nákazu šířit a infikovat vnímavé kočky (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Většina koček je nositeli viru, ale jen méně než polovina z nich jsou epidemiologicky závažné, tj. vylučují virus v přirozených podmínkách (Gaskell et al., 2007). Prakticky skoro všechny infikované kočky se stávají latentními přenašeči (Sykes, 2013; Esson 2015).

Reaktivace viru v latentní formě často probíhá v podmínkách fyziologické nebo farmakologické imunosuprese (Gaskell et al., 2007; Esson, 2015) - v krizových obdobích (porod, odchov koťat), při vystavení jedince stresu (pobyt na veterinární klinice, změna stravy, nevhodné chovatelské zařízení, výstavy), pokud je jedinec oslaben jiným onemocněním, při podávání imunosupresiv (glukokortikoidy) (Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013), může se však projevit i spontánně

(Gaskel et al., 2007; Sykes, 2013). Vylučování viru do okolí se vyskytuje u méně než poloviny latentně infikovaných koček přibližně 4 – 12 dní po oslabení jedince. Doba, po kterou je vir vylučován, se pohybuje od 1 do 13 dní (obvykle 7 dní) (Gaskell et al., 2007; Sykes, 2013). Během reaktivace je infekční virus přítomen v oronazálních a spojivkových sekretech, kde působí jako zdroj infekce pro ostatní kočky. Experimentálně byla zkoumána míra reaktivace u nakažených jedinců- spontánní reaktivace 1%, léčba kortikosteroidy 70%, změna bydlení 18%, laktace 40%. K reaktivaci pravděpodobně dochází ve sliznici nosních skořep (Gaskell et al., 2007).

Felid herpesvirus 1 je nejčastěji vylučován očními, nosními nebo ústními sekrety (Kaplan, 1973; Gaskell et al., 2007). Přirozené brány infekce jsou přes sliznici nosní, ústní a sliznici spojivek. Experimentálně byly testovány i jiné cesty (Gaskell et al., 2007). Nejpravděpodobnější způsob průniku patogenu do organismu je přes dýchací cesty (Timoney et al., 1988).

Rozvoj FHV1 infekce se velmi shoduje s rozvojem herpesvirových respiratorních onemocněních u jiných druhů zvířat. Virus vstupuje do dýchacích cest v kapičkách slin nebo očních a ústních sekretech. Lokalizuje se v buňkách horních cest dýchacích (Kaplan, 1973). V akutní fázi probíhá replikace převážně ve sliznici nosní přepážky, nosních skořep, nosohltanu a mandlí. Množení viru může probíhat i na jiných tkáních, např. spojivkách, krčních lymfatických uzlinách a v horní části průdušnice (Gaskell et al., 2007). Replikace probíhá velmi rychle, což způsobuje nástup klinických příznaků zhruba 48 hodin po expozici. Klinické příznaky odezní zhruba po 1 týdnu (Kaplan, 1973). Dále virus přechází do latentního stádia infekce a zpravidla je přítomen v gangliích trojklanného nervu. DNA viru může být detekována i v jiných tkáních hlavy (např. rohovka, dutina nosní), ale nelze určit, zda se jedná o latentní nebo chronickou fázi infekce (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013). Infekční virus může být zjištěn výtěry již za 24 hodin po infekci (Gaskell et al., 2007).

Infekce respiratorního epitelu vede k multifokálním nekrózám epitelu s infiltrací neutrofilů a exsudací fibrinu. Přibližně po 2 – 5 dnech od průniku infekce mohou být viděny změny na buňkách tkání horních cest dýchacích (Kaplan, 1973) a přítomnost intranukleárních inkluzních tělísek (Kaplan, 1973; Murphy et al., 1999; Gaskell et al., 2007). Tyto inkluzní tělíska jsou nejpočetněji zastoupeny ve slizničních buňkách nosní přepážky, nosních skořep, mandlí a třetího víčka. Méně jsou přítomny ve slizničních buňkách epiglottis a průdušnice

(Kaplan, 1973). Podle Timoney et al. (1988) se mohou objevit i fokální nekrózy epitelu spojivek, mandlí, epiglottis, hrtanu, průdušnice, výjimečně i epitelu průdušek a bronchiolů (Timoney et al., 1988, Murphy et al., 1999). Sliznice nosních dutin a nosních skořep je lokálně překrvená, následují zánětlivé změny v hrtanu a průdušnici. Dochází ke zvětšení mandlí a krčních lymfatických uzlin, doprovázené petechiálním krvácením. Příležitostně se mohou objevit mírné až závažné záněty jazyka. U chronicky infikovaných jedinců je možno při pitvě nalézt zánět vedlejších nosních dutin (Kaplan, 1973). Neobvyklou patologickou změnou je resorpce nosních skořep (Kaplan, 1973; Timoney et al., 1988; Gaskell et al., 2007). Vznik lézí je omezen pouze na dýchací ústrojí (Kaplan, 1973). Léze zmizí zhruba po 2 – 3 týdnech, ale poškození kostí nosních skořep může být trvalé (Gaskell et al., 2007; Chandler et al., 2008). Laryngotracheální léze mají obvykle mírný průběh, výskyt plicních lézí je ojedinělý (Timoney et al., 1988).

Vzhledem k tomu, že virová replikace je omezena na oblasti s nižší tělesnou teplotou (jako např. dýchací cesty), je virémie, tj. přítomnost virů v krvi, velmi vzácná. Nejčastěji se vyskytuje u novorozených koťat nebo jedinců s výrazně oslabenou imunitou (Gaskell et al., 2007; Chandler et al., 2008).

Vaginální inokulace tzv. germ-free (bez přítomnosti zárodků, mikroorganismů) koček virem FHV1 způsobuje záněty pochvy, v případě březích samic pak v některých případech prenatální infekci plodů. Oproti tomu parenterální podání viru zapříčinilo transplacentární infekci, potraty, porody mrtvě narozených koťat a vznik placentárních lézí (Kaplan, 1973; Gaskell et al., 2007). Experimentálně intravenózně infikované kočky v pozdních fázích březosti (7. nebo 8. týden) porodily mrtvě narozené jedince (Timoney et al., 1988).

Podle Timoney et al. (1988) a Vestegen et al. (2008) porody mrtvě narozených koťat způsobené FHV1, byly pozorovány i v přirozených podmínkách (Timoney et al., 1988; Verstegen et al., 2008). Oproti tomu Gaskell et al. (2007) a Murphy et al. (1977) uvádí, že v přirozených podmínkách obecně k potratům způsobených primárně infekcí FHV1 nedochází. Obecně se nezdá, že by poruchy reprodukce byli rysem nakažení FHV1 (Gaskell et al., 2007). Není žádný důkaz, že by virus dokázal procházet placentou a smrtelně infikovat plod. Zdá se, že potrat je způsoben spíše sekundárně horečkou a toxémií (Murphy et al., 1977).

Experimentálně bylo zjištěno, že onemocnění není závislé na přítomnosti jiné mikrobiální flóry. Nicméně sekundární bakteriální infekce může zvýšit účinek viru. Je zde větší riziko zápalu plic (Timoney et al., 1988; Gaskell et al., 2007), chronických rým, zánětu vedlejších nosních dutin nebo zánětu spojivek (Gaskell et al., 2007).

6. 4. Klinické příznaky

Infekce FHV1 povětšinou způsobuje závažnější onemocnění horních cest dýchacích (Gaskell et al., 2007) a rohovky (Sykes, 2013). Je charakteristická rychlým nástupem klinických příznaků (Timoney et al., 1988). Inkubační doba se pohybuje kolem 2 až 6 dnů, ale může být i mnohem delší (Gaskel et al., 2007). Murphy et al. (1999) uvádí délku inkubační periody 24 – 48 hodin (Murphy et al., 1999). U většiny nakažených zvířat klinické příznaky zmizí za 7 – 14 dní (Smith, 1997). Podle Chandler et al. (2008) za 10 – 20 dní.

Mezi obecné klinické příznaky pozorované u koček nakažených *Felid herpesvirus 1* patří např.: horečka (Murphy et al., 1999), deprese (Gaskell et al., 2007), nechutenství s následným úbytkem hmotnosti až anorexií (Murphy et al., 1999; Gaskell et al., 2007), nadměrné slinění (Murphy et al., 1999; Ettinger and Feldman, 2009), obtížné dýchání, slzení (Gaskell et al., 2007) a letargie. Příznaky v akutní fázi jsou velmi podobné těm, které vyvolává *Feline calicivirus* (Murphy et al., 1999).

Respirační onemocnění se velmi liší u každého jedince od inaparentních projevů po velmi rozvinuté respiratorní obtíže, které mohou mít za následek dokonce i smrt jedince (Timoney et al., 1988). Mezi klinické příznaky patří záchvatovité kašlaní a kýchání (Timoney et al., 1988; Murphy et al., 1999; Rampazzo et al., 2003; Ettinger and Feldman, 2009), vznik exsudátu v nosních skořepách (Timoney et al., 1988), záněty vedlejších nosních dutin, výtok z nosních dutin (Levy et al., 1974; Murphy et al., 1999; Rampazzo et al., 2003; Field at al., 2006), dušnost (Gaskell et al., 2007), nekrózy epitelu v nosních dutinách a hrtanu (Murphy et al., 1999). V extrémních případech je možný výskyt bronchopneumonie a rhinotracheitidy (Murphy et al., 1999). Klinický průběh u nekomplikovaných onemocnění trvá přibližně 10 až 21 dní (Maggs, 2005).

V dutině ústní se může objevit ulcerózní glositida (vředovitý zánět jazyka) (Levy et al, 1974; Murphy et al., 1999) a pěnivé slinění. Dochází k nekrózám epitelu hltanu, epiglottis a mandlí (Murphy et al., 1999).

FHV1 je významnou příčinou očních onemocnění u koček (Sykes, 2013). Často je příčinou akutního nebo chronického vředovitého zánětu rohovky (Murphy et al., 1999; Rampazzo et al., 2003; Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013), výtoku z očí (5. – 7. den se změní v hnisavý (Maggs, 2005)), stromální keratitidy (Rampazzo et al, 2003; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013), eosinofilní keratitidy (Rampazzo et al., 2003; Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013), sekvestru rohovky (Rampazzo et al., 2003; Gaskell et al., 2007; Sykes, 2013) a uveitidy (záněty živnatky) (Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013). Dalšími důsledky nákazy FHV1 může být srůst víčka s očním bulbem, tzv. symblefaron (Rampazzo et al., 2003; Sykes, 2013), suchý zánět rohovky a spojivek (Rampazzo et al., 2003; Field at al., 2006; Ettinger and Feldman, 2009; Sykes, 2013) a chemóza (otok a zduření spojivek) (Gaskell et al., 2007; Esson, 2015). Stromální keratitidy jsou pravděpodobně imunopatologickou reakcí na přetrvávající přítomnost virových agens (Sykes, 2013). Symptomy mohou postihovat jedno nebo obě oči (Esson, 2015).

Kožní projevy infekce jsou výjimečné (Gaskell and Wiloughby, 1999; Gaskell et al., 2007; Chandler et al., 2008). Mezi nejčastější projevy patří vředovité dermatitidy, vznik vředů a krust v oblasti nosu a na ochlupených částech hlavy (Chandler et al., 2008; Ettinger and Feldman, 2009). Kožní léze mohou přetrvávat několik týdnů nebo měsíců (Chandler et al., 2008).

Potraty se u nakažených březích koček objevují jen výjimečně (Gaskell and Wiloughby, 1999; Murphy et al., 1999; Ettinger and Feldman, 2009). Pravděpodobně jsou důsledkem druhotných klinických příznaků, nežli působením viru samotného (Gaskell and Wiloughby, 1999; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009).

Závažnější průběh onemocnění můžeme sledovat u koťat nebo oslabených jedinců (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). U koťat do 4 týdnů věku se mohou objevit rozsáhlé rhinotracheitidy s přidruženými bronchopneumoniemi (Murphy et al., 1999). Častá jsou generalizovaná onemocnění, kdy se původně lokálně probíhající onemocnění rozšíří na většinu těla (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). FHV1 u koťat zvýší pravděpodobnost úmrtí až o 50% (Field et al., 2006). U koček starších 6 měsíců se s největší pravděpodobností objeví mírný nebo subklinický průběh infekce (Murphy et al., 1999).

6. 5. Rozšíření a prevalence

Felid herpesvirus 1 je jeden z nejčastějších a nejvýznamnějších virových patogenů domácích koček po celém světě, přičemž až u 97% zvířat byl nalezen sérologický důkaz o přítomnosti protilátek (Field et al., 2006). Podle Gould (2011) je výskyt viru u 97% zvířat nalezen pouze v některých populacích (Gould, 2011).

Při použití odběru kultur byl FHV1 zjištěn u 0 – 39% koček s onemocněním horních cest dýchacích, i když je možné, že v některých chovných stanicích byla prevalence mnohem vyšší. Při použití metody PCR se výskyt viru blížil u některých skupin koček s akutním onemocněním horních cest dýchacích až k hodnotě 100%. Prevalence u zvířat, které nevykazovaly známky nákazy, se pohybovala od 0% do 10%, nejčastěji však byla nižší než 2% (Sykes, 2013). Murphy et al. (1999) uvádí rozdíl mezi nálezem protilátek u koček chovaných v chovatelských stanicích (více než 70%) a u koček domácích (méně než 50%) (Murphy et al., 1999). Při studiích ve Spojených státech amerických a Austrálii byla zjištěna míra prevalence 13,7% a 21,2% u jedinců s a bez onemocnění horních cest dýchacích nebo zánětů spojivek. Prevalence se liší podle detekční techniky, kdy za pomoci PCR byla naměřena hodnota až 31% (Lappin, 2001). Maggs (2005) odhaduje více než 90% séropozitivních jedinců, kdy alespoň 80% infikovaných koček zůstává latentně nemocných po celý život a zhruba 45% latentně infikovaných šíří vir do okolí po celý život (Maggs, 2005).

Hostitelský rozsah je obecně omezen pouze na domácí a divoké kočkovité šelmy (čeleď *Felidae*) (Murphy et al., 1999; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Neexistují žádné důkazy, že by FHV1 zapříčinilo onemocnění u lidí. Pětkrát byl FHV1 izolován u psů, význam nálezu z hlediska onemocnění a přenosu zatím není zcela zřejmý (Timoney et al., 1988).

6. 6. Stanovení diagnózy

Z důvodu časté podobnosti symptomů u respiratorních onemocnění může být jednoznačné stanovení diagnózy, za pomoci pouze klinických příznaků, velmi obtížné, ne-li nemožné (Timoney et al., 1988). FHV1 obecně vyvolává závažnější onemocnění horních cest dýchacích a spojivek oproti dalším původcům. Je-li nutná konkrétní diagnóza, jsou laboratorní testy nezbytné (Gaskell et al., 2007). Esson (2015) za nejspolehlivější považuje testy polymerázové řetězové reakce založené na vzorcích tkání. Obecně by se dalo říci, že pokud se jedinec nachází v primární fázi infekce, šíří vir v dostatečném množství a jsou patrné charakteristické klinické příznaky, je virová detekce relativně snadná. Naproti tomu, v průběhu chronické fáze, kdy dochází k přidružení dalších symptomů, různorodost a nejednoznačnost klinických příznaků činí stanovení diagnózy velice obtížnou (Maggs, 2005).

Jedna z možností stanovení diagnózy je izolací viru (Timoney et al., 1988; Lappin, 2001; Maggs, 2005; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Odběr se provádí sterilním tampónem (vyrobeným z bavlny nebo z polyesterového vlákna (tzv. dakron) (Maggs, 2005)) z hltanu, nosních dutin a spojivek (Timoney et al., 1988; Ettinger and Feldman, 2009), přesně v tomto pořadí. Virus může být úspěšně izolován během akutní febrilní fáze onemocnění (Timoney et al., 1988). Získaný materiál se kultivuje na kočičích buněčných kulturách. Na pozitivním materiálu je možné vidět cytopatický efekt (Timoney et al., 1988; Gaskell et al., 2007). Obvykle se ke kultivaci používají pouze výtěry z dutiny nosní a ústní (Gaskell et al., 2007). Výhody této metody jsou v rychlé replikaci viru a charakteristickém cytopatickém efektu v buněčné kultuře. Velmi důležitým a kritickým bodem je odběr, shromažďování a transport vzorků do laboratoře. Po odebrání vzorky musí být zchlazeny a ihned odeslány do laboratoře (Maggs, 2005).

Virus v tkáňové kultuře může být identifikován také za pomoci imunofluorescenčního testu (Timoney et al., 1988; Lappin, 2001; Maggs, 2005; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). K dokumentaci přítomnosti FHV1 se využívá převážně stěrů ze spojivek (Lappin, 2001; Gaskell et al., 2007), rohovky, nebo biopsií spojivky. Vzorek se nechá reagovat s fluoresceinem, kdy dochází buď k přímé nebo nepřímé detekci přítomnosti epitopů FHV1 na povrchu buněk. Nevýhody imunofluorescenčního testu je nedostatek citlivosti, nedostatek významných

rozdílů pro rozlišení infikovaných a zdravých jedinců a subjektivní povaha stanovení fluorescence. Vzhledem k těmto omezením a dostupnosti alternativních metod, se této metody v praxi velmi nevyužívá (Maggs, 2005).

Třetí a velmi často využívanou metodou je PCR. Oproti ostatním metodám je mnohem citlivější (Lappin, 2001; Maggs, 2005; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009), a to i v případě chronických onemocnění (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Metoda PCR, která se zaměřuje na specifické oblasti genomu, signalizuje, zda je virová DNA přítomna v odběrovém tampónu spíše, než přítomnost samotného infekčního viru (Gaskell et al., 2007). Test PCR může být použit na jakýkoliv biologický vzorek, nicméně protože FHV1 je obligátní intracelulární parazit, je větší pravděpodobnost detekování přítomnosti viru, pokud je k dispozici více buněk. Proto se předpokládá, že vzorky získané biopsií častěji vykazují pozitivní výsledek oproti stěrům a výtěrům (Maggs, 2005). Interpretace výsledků může být problematická (Maggs, 2005; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Pokud jedinec vykazuje charakteristické klinické příznaky FHV1 vyvolané onemocněním, může pozitivní vzorek výrazně podpořit stanovení diagnózy, obzvláště tam, kde je možnost kontroly i v podobě izolace viru. Nicméně jelikož většina nakažených koček se po prodělání klinických příznaků stává latentními přenašeči, je možné, že pozitivní nález je náhodný a s klinickými příznaky nesouvisí (Gaskell et al., 2007). Maggs (2005) uvádí 3 možné důvody nálezu pozitivního výsledku u kočky bez klinických příznaků FHV1: přítomnost náhodná (tj. reaktivace nesouvisí s procesem primárního onemocnění), přítomnost následná (tj. reaktivace proběhla z důvodu primárního onemocnění) a přítomnost kauzální (tj. reaktivace způsobila primární onemocnění) (Maggs, 2005). V zemích, kde je možné využití intranazálních vakcinačních dávek, může pozitivní výsledek značit nedávné očkování (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009).

Virus neutralizační test se k diagnostice nakažení FHV1 příliš nevyužívá především proto, že nelze rozlišit mezi imunitní odpovědí způsobenou očkováním nebo nákazou virem (Lappin, 2001; Maggs, 2005). Navíc, pokud se jedná o primární infekci, je hodnota titru nízká, vysokou lze nalézt u koček s opakovanou reinfekcí. Využití tohoto typu testu může sloužit jako základ pro odhad aktuálního imunitního stavu (Maggs, 2005) nebo jako pomocný ukazatel určující, zda je nutné očkování (Lappin, 2001).

6. 7. Léčba a prevence

6. 7. 1. Léčba

Dosud nejsou používána žádná široce působící antivirotika (Ettinger and Feldman, 2009). Projevy akutního onemocnění nejsou řešeny u většiny dospělých koček specifickou léčbou (Lappin, 2001). Některé nukleosidové analogy působící proti lidskému herpesviru byly testovány proti FHV1, ale většinou neúspěšně z hlediska nedostatečné účinnosti nebo jejich toxicity (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009).

Léčba za využití antivirotika acyklovir se doporučuje pouze v případě léčby očních lézí, zánětu spojivek a rohovky. Pro orální aplikaci je antivirotikum acyklovir, nebo valacyklovir, příliš toxické (Field et al., 2006; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Při podání může dojít k nežádoucím vedlejším hematologickým účinkům (Lappin, 2001).

Podle Lappin (2001), pokud je přítomna horečka nebo mukopurulentní výtok z nosu, je zapotřebí léčba antibiotiky z důvodu sekundární bakteriální infekce. Nejčastěji jsou využívána širokospektrá antibiotika amoxicilin, amoxicilin-klavulanát a klindamycin (Lappin, 2001). Kočky by měly být testovány po 4 až 5 dnech a pokud je to nutné, měl by se provést bakteriální kultivační test a testy citlivosti na antibiotika (Gaskell et al., 2007).

Některé studie poukazují na pozitivní účinek L-lysinu (Lappin, 2001; Ettinger and Gaskell et al., 2007; Feldman, 2009; Esson, 2015). L–lysin je antagonista argininu, u něhož byl prokázán zásadní význam pro replikaci viru *Herpes simplex* a FHV1 (Gaskell et al., 2007). U experimentálně naočkovaných koček byl podáván perorálně v dávce 250mg každých 12 hodin (Lappin, 2001). Podávání přípravku pomáhá snížit chronické nebo opakující se klinické příznaky vyvolané virem FHV1 (Lappin, 2001; Ettinger and Feldman, 2009), snižuje závažnost způsobených konjuktivitid a napomáhá ke snižování počtu epizod vylučování viru spojených s jeho reaktivací (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009).

Esson (2015) uvádí, že k léčbě lze využít i lokální nebo systémové antivirové látky, např.: trifluorthymidin, idoxuridin, cidofovir, ganciklovir nebo famciklovir. Příznaky chronické infekce FHV1 může snížit i podávání nosních vakcín (Lappin, 2001).

Důležitá je dobrá ošetřovatelská péče. U mírnějších případů se doporučuje ponechat zvíře u majitele. Je nutné podporovat nemocného jedince v jídle a nabízet mu silně ochucená aromatická jídla. Pokud je pro kočku stravování bolestivé, je vhodné jídlo rozmixovat nebo podávat speciální příkrmy. Těžké případy mohou vyžadovat hospitalizaci, kde jsou poskytnuty infúzní přípravky, popř. při nechutenství zavedeny nasogastrické nebo gastrické sondy (Gaskell et al., 2007).

6. 7. 2. Prevence

Mezi hlavní způsoby prevence patří očkování. Na trhu můžeme nalézt několik typů komerčně dostupných vakcín proti *Felid herpesvirus* 1. Povětšinou je vakcína spojena i s očkováním proti *Feline calicivirus* (FCV) (Timoney et al., 1988; Gaskell and Willoughby, 1999; Gaskell et al., 2007). Všechny typy vakcín dokáží vyvolat dostatečnou ochranu proti onemocnění u dosud neinfikovaných koček (Field, 2006; Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Nicméně, žádná z vakcín nedokáže ochránit proti infekci již nakaženého jedince nebo zabránit rozvoji latentní fáze, může však zmírnit projevy nemoci. Vakcíny s modifikovaným živým virem a inaktivované vakcíny jsou podávány parenterálně a mají vyšší dostupnost. V některých zemích jsou na trhu intranazální vakcíny s modifikovaným živým virem, ale použití je minimální (Gaskell et al., 2007; Ettinger and Feldman, 2009). Jedním z hlavních problémů je nedostatečné pokrytí kočičí populace očkováním a možnost šíření viru za pomoci latentních přenašečů (Field et al., 2006).

Intranazální vakcíny jsou využívány převážně u koťat, v prostředí s vyšší koncentrací zvířat, z důvodu rychlého rozvoje sekrečních IgA (Lappin, 2001). Částečnou ochranu je možné detekovat již 2. den, kompletní za 4 – 6 dnů (Gaskel et al., 2007). Očkování však může způsobit mírné klinické příznaky (Lappin, 2001; Gaskell et al., 2007).

Inaktivované vakcíny jsou efektivnější a využití pomocných látek vede k vyšší imunogenicitě. Nevýhodou je mnohem vyšší reakce v místě vpichu.

Některé inaktivované vakcíny jsou licencovány pro použití u březích koček, přičemž očkování během březosti může pomoci ochránit koťata prodloužením pasivní imunity předávané z matky na potomky (Gaskell et al., 2007).

Obecně lze říci, že všechny typy vakcín jsou bezpečné. Občas se mohou vyskytnout mírné přechodné klinické příznaky. Doposavad není potvrzeno, zda jsou způsobeny složkami FHV1, nebo FCV. Mírné klinické příznaky byly zaznamenány při experimentálním subkutánním očkováním. Schopnost vyvolat onemocnění si nejvíce zachovaly běžně používané atenuované FHV1 vakcíny při neúmyslném podání přes oronazální cestu. Z tohoto důvodu je důležité, aby si naočkovaný jedinec neolizoval místo vpichu. Zvýšené opatrnosti by měl dbát i veterinář při práci s injekční stříkačkou z důvodu tvorby aerosolu (Gaskell et al., 2007). Doporučené intervaly mezi revakcinací jsou podle Lappin (2001) každé 3 roky po 1. roce života. Oproti tomu Gaskell et al. (2007) uvádí, že očkování by se mělo provádět každý rok.

Podstatnou složkou prevence je určitý hygienický standard, který je nutný dodržovat na všech místech, kde je možný výskyt patogenu (Lappin, 2001). Pokud je zaznamenán případ onemocnění, nakažení jedinci by měli být odděleni od skupiny. Klece včetně vybavení je nutné řádně vydezinfikovat, aby se zabránilo šíření viru ve skupině (Kaplan, 1973). Omezením stresu je možné snížit náchylnost zvířat k onemocnění nebo k reaktivaci viru u latentních přenašečů (Lappin, 2001; Gaskell et al., 2007). U koťat je klíčový dostatek mleziva od matky, které zajišťuje pasivní imunitu mláděte (Gaskell et al., 2007).

7. Závěr

Herpesviry jsou velké obalené dsDNA viry s typicky trojvrstevným obalem, kapsidou do tvaru dvacetistěnu a dlouhými ostny na svém povrchu. Jejich replikace probíhá vždy v buněčném jádře. Dalším charakteristickým znakem je celoživotní latentní fáze infekce. Herpesviry mají povětšinou velmi omezený hostitelský okruh, a i přes to prakticky každý obratlovec jimi může být infikován.

Felid hepresvirus 1 byl poprvé izolován v roce 1958. O 7 let později, v roce 1965, tři různé skupiny vědců popsaly *Canid herpesvirus 1* jako jednu z příčin úmrtí u novorozených štěňat. Oba viry mají pouze omezený hostitelský rozsah a obecně lze říci, že není možný přenos na člověka. Mezi nejčastěji se vyskytující způsoby přenosu patří blízký kontakt zdravého jedince s nakaženým. Transplacentární přenos je prokázán pouze u nákazy CaHV1, kdy plod nebo zárodek většinou infekci nepřežije. Závažnější průběh onemocnění se vyskytuje u novorozených mláďat nebo jedinců s oslabenou imunitou, pravděpodobnost úmrtí se několikanásobně zvyšuje. U dospělých zvířat je průběh nemoci většinou subklinický a úmrtí je výjimečné. Oba viry se především lokalizují ve sliznici respiratorního aparátu, očí a genitálního traktu. U CaHV1 je velmi častý výskyt v genitálním traktu a napadení očí je vzácné, u FHV1 je situace zcela opačná.

Vzhledem k vysoké variabilitě klinických příznaků může být stanovení diagnózy na jejich základě velmi obtížné, ne-li nemožné. Léčba se skládá především z podpůrné ošetřovatelské péče – např. zvýšení okolní teploty, dostatečný přísun pití a krmiva. Důležité je zamezení kontaktu nakaženého jedince se zdravými zvířaty. U psů je možné využití antivirotika acyklovir, u koček se z důvodů vysoké toxicity nedoporučuje podávat orálně. K zamezení výskytu sekundárních infekcí jsou často podávána antibiotika.

Mezi hlavní způsoby prevence patří očkování a určitý hygienický standard. Na trhu je k dostání několik typů komerčně dostupných vakcín proti FHV1 a od roku 2003 očkování pro březí feny proti CaHV1. Hygiena by měla být dodržována na všech místech, kde je možný výskyt patogenu. Vzhledem k vysoké citlivosti viru na běžné dezinfekční prostředky, je důležitá pravidelná dezinfekce klecí včetně vybavení, aby se zabránilo šíření viru

ve skupině. K získání pasivní imunity u novorozených jedinců je důležitý dostatečný přísun mleziva ihned po narození.

8. Seznam literatury

Aldigs, E. K. 2014. Notes on medical virology what you really need to know. OMICS group. United States of America. 37 p. ISBN 9781632780164

Buonavoglia, C., Martella, V. 2007. Canine respiratory viruses. Veterinary research. 38. p. 355 – 373

Celer, V., Celer, V. ml. 2010. Obecná virologie. Nucleus HK. Česká republika. 143 stran. ISBN 9788087009703

Davison, A. J. 2010. Herpesvirus systematics. Veterinary microbiology. 143. p. 52 – 69

Davison, A.J., Eberle, R., Ehlers, B., Hayward, G. S., McGeoch, D. J., Minson, A. C., Pellett, P. E., Roizman, B., Studdert, M. J., Thiry, E. 2008. The order *Herpesvirales*. Archives of virology. 154. p. 171 – 177

Ditchfield, J., Grinyer, I. 1965. Feline rhinotracheitis virus: a Feline Herpesvirus. Elsevier. 26. p. 504 – 506

Esson, D. W. 2015. Clinical Atlas of Canine and Feline Ophthalmic Disease. John Wiley & Sons. United States of America. 344 p. ISBN 11188441042

Ettinger, S. J., Feldman, E. C. 2009. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Elsevier Health Sciences. Canada. 2208 p. ISBN 9781437702828

Field, H. J., Biswas, S., Mohammad, I. T. 2006. Herpesvirus latency and therapy – From a veterinary perspective. Antiviral Research. 71. p. 127 – 133

Gadsden, B. J., Maes, R. K., Wise, A. G., Kiupel, M., Langohr, I. M. 2012. Fatal *Canid herpesvirus 1* infection in an adult dog. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 24 (4). p. 604 − 607

Gaskell, R., Dawson, S., Radford, A., Thiry, E. 2007. Feline herpesvirus. Veterinary research. 38. p. 337 – 354

Gaskell, R., Willoughby, K. 1999. Herpesviruses of carnivores. Veterinary microbiology. 69. p. 73 – 88

Gould, D. 2011. Feline Herpesvirus – 1: Ocular manifestations, diagnosis and treatment options. Journal of Feline Medicine & Surgery. 13 (5). p. 333 - 346

Chandler, E. A., Gaskell, R. M., Gaskell, C. J. 2008. Feline Medicine and Therapeutics. John Wiley & Sons. United States of America. 736 p. ISBN 9780470680452

Kaplan, A. S. 1973. The herpesviruses. Academic press, INC. United States of America. 739 p. ISBN 0123970504

Kawakami, K., Ogawa, H., Maeda, K., Imai, A., Ohashi, E., Matsunaga, S., Tohya, Y., Ohshima, T., Mochizuki, M. 2010. Nosocomial outbreak of serious canine infectious tracheobronchitis (Kennel Cough) caused by Canine herpesvirus infection. Journal of clinical microbiology. 48 (4). p. 1176 – 1181

Kumar, S., Driskell, E. A., Cooley, A. J., Jia, K., Blackmon, S., Wan, X. – F., Uhl, E. W., Saliki, J. T., Sanchez, S., Krimer, P. M., Hogan, R. J. 2014. Fatal Canid herpesvirus 1 respiratory infections in 4 clinically healthy adult dogs. Veterinary pathology. p. 1 – 7

Lappin, M.R. 2001. Feline Internal Medicine Secrets. Hanley & Belfus, INC. Philadephia. 479 p. ISBN 1560534613

Larsen, R. W., Kiupel, M., Balzer, H. J., Agerholm, J. S. 2015 Prevalence of Canid herpesvirus – 1 infection in stillborn and dead neonatal puppies in Denmark. Acta veterinaria scandinavica. 57 (1)

Ledbetter, E. C. 2013. Canine herpesvirus- 1 ocular diseases of mature dogs. New Zealand veterinary journal. 61 (4). p. 193 - 201

Levy, J. A., Daniel, M. D., Murphy, B. L. 1974. Oncogenesis & Other Pathological Results of Herpesvirus Infection. Ardent Media. United States of America. 206 p. ISBN 0842271562

Luria, S.E. 1962. General virology. John Wiley & sons, INC. United States of America. 457 p.

Lwoff, A. 1957. The Concept of virus. Journal of general microbiology. 17 (1). p. 239 - 253

Maggs, D. J. 2005. Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Feline Herpesvirus Type 1. Elsevier. 20. p. 94 – 101

Manning, A., Buchan, A., Skinner, G. R. B., Durham, J., Thompson, H. 1988. The immunological relationship between Canine herpesvirus and four other herpesviruses. Journal of general virology. 69. p. 1601 – 1608

McGeoch, D. J., Rixon, F. J., Davison, A. J. 2006. Topics in herpesvirus genomics and evolution. Virus research. 117. p. 90 – 104

Murphy, F. A. 2015. The foundantions of virology. Infinity publishing. United States of America. 569 p. ISBN 9780741473653

Murphy, F. A., Fauquet, C. M., Bishop, D. H. L., Ghabrial, S. A., Jarvis, A. W., Martelli, G. P., Mayo, M. A., Summers, M. D. 1995. Virus Taxonomy Sixth report of the Internal Committee on Taxonomy of Viruses. Archives of Virology Supplement 10. 590 p.

Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., Studdert, M. J. 1999. Veterinary Virology. Academic Press. 629 p. ISBN 9780080552033

Nermut, M. V., Steven, A. C. 1987. Animal virus structure. Elsevier. Netherlands. 444 p. ISBN 0444808795

Noguera - Solano, R., Ruiz - Gutierrez, R., Rodriguez - Caso, J. M. 2013. Genome: twisting stories with DNA. Endeavour. 37 (4). p. 213 - 2219

Percy, D. H., Olander, H. J., Carmichael, L. E. 1968. Encephalitis in the newborn pup due to a Canine herpesvirus. Pathology veterinary. 5. p. 135 – 145

Rampazzo, A., Appino, S., Pregel, P., Tarducci, A., Zini, E., Biolatti, B. 2003. Prevalence of Chlamydophila felis and Feline Herpesvirus 1 in Cats with Conjunctivitis in Northern Italy. Journal of Veterinary Internal Medicine. 17. p. 799 - 807

Schaer, M. 2009. Clinical Medicine of the Dog and Cat. Manson Publishing. United Kingdom. 786 p. ISBN 9781840761115

Smith, K. C. 1997. Herpesviral abortion in domestic animals. The Veterinary journal. 153. p. 253 – 268

Sykes, J. E. 2013. Canine and feline infectious disease. Elsevier health sciences. 928 p. ISBN 9780323241946

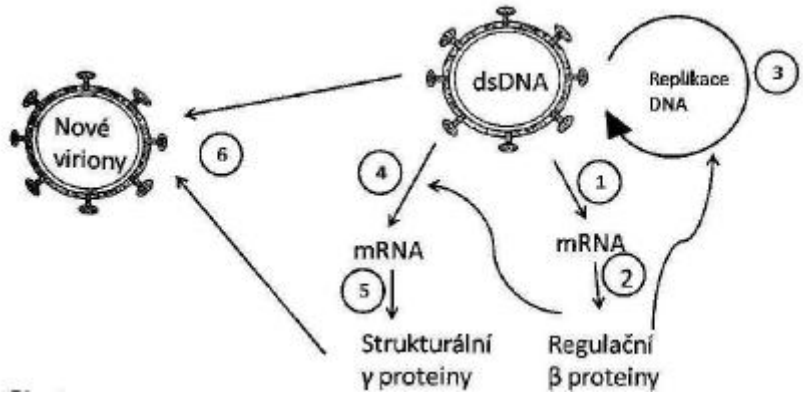
Timoney, J. F., Gillespie, J. H., Scott, F. W. Barlough, J. E. 1988. Hagan and Bruner´s microbiology and infectious diseases of domestic animals. Cornell university press. United States of America. 951 p. ISBN 0801418968

Verstegen, J., Dhaliwal, G., Verstegen – Onclin, K. 2008. Canine and feline pregnancy loss due to viral and non – infectious causes. Theriogenology. 70. p. 304 – 319

Vokurka, M., Hugo, J. 2005. Velký lékařský slovník. MAXDORF s.r.o. Česká republika. 1008 stran. ISBN 8073450585

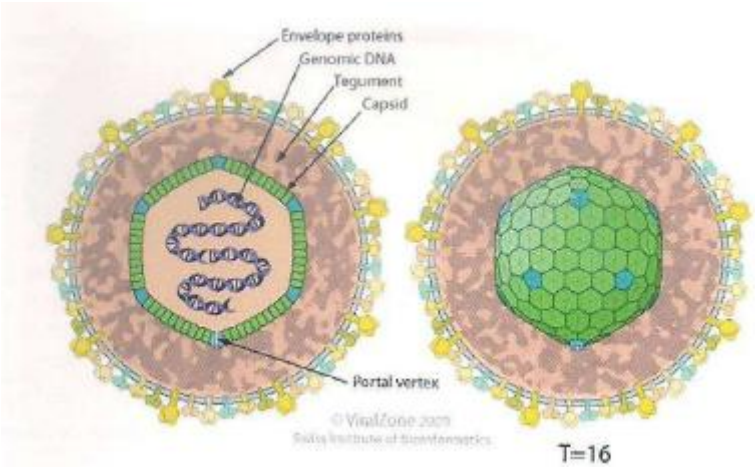
9. Přílohy

9. 1. Transkripce a translace dsDNA virů



Transkripce (1) a translace (2) Beta proteinů, replikace virové NK (3), transkripce (4) a translace (5) strukturálních proteinů, maturace virionů (6) (Celer a Celer ml.; 2010).

9. 2. Schéma herpesvirové partikule

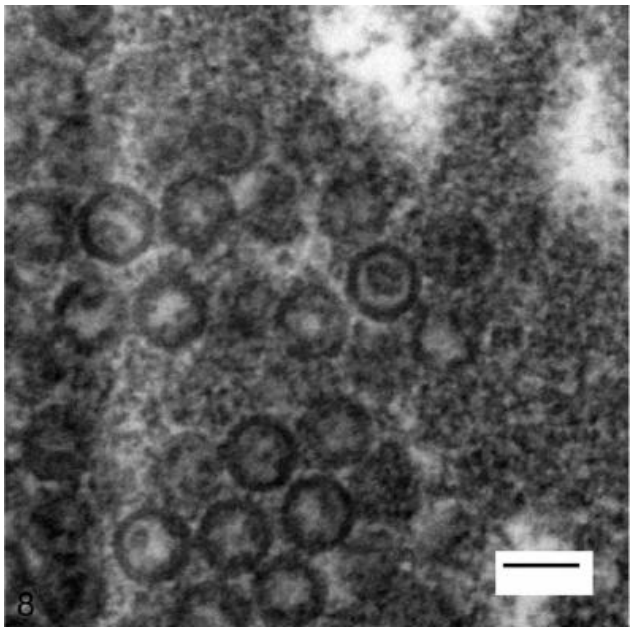


Na řezu obalenou virovou částicí je znázorněna dvacetistěnná nukleokapsida, virový genom, tegumentum a povrchové glykoproteiny (Celer a Celer ml., 2010).

9. 3. Aladár Aujezsky

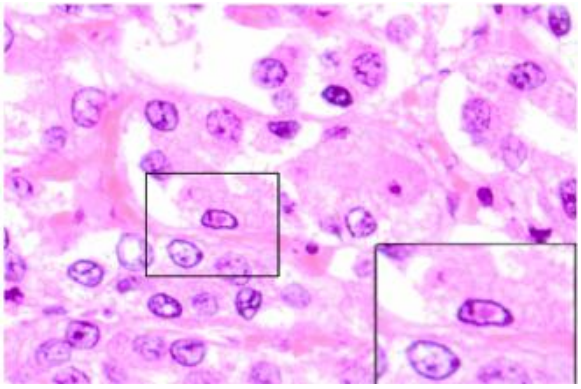
(Murphy, 2015)

9. 4. CaHV1 − snímek virové nukleokapsidy



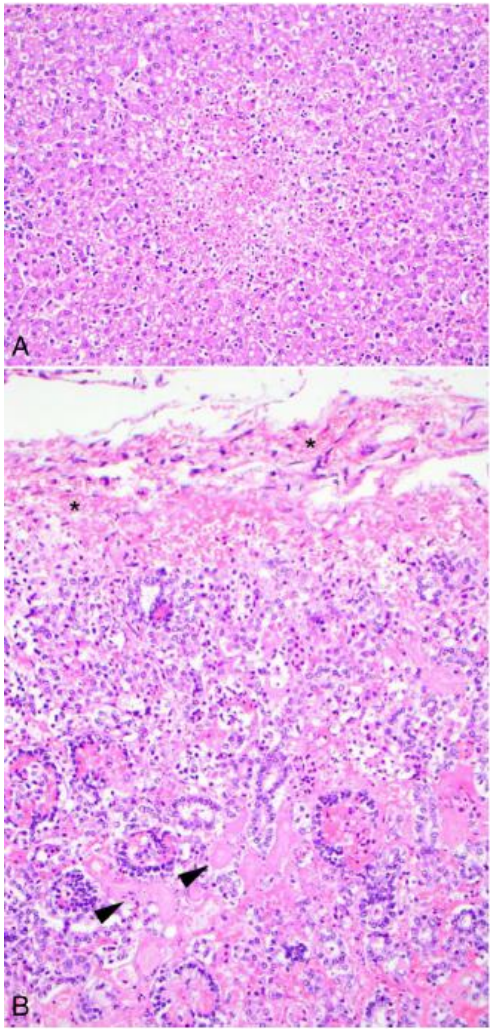
Dvacetistěnné virové nukleokapsidy kultivované na psích ledvinových kulturách. Snímek pořízen za využití transmisního elektronového mikroskopu (Kumar et al., 2014).

9. 5. CaHV1 – eozinofilní intranukleární inkluzní tělíska



Akutní tubulární nekróza v kůře ledvin s viditelnými intranukleárními tělísky (zvětšeno) (Larsen et al., 2015).

9. 6. CaHV1 – snímek CaHV1 s přidruženými lézemi v játrech a ledvinách

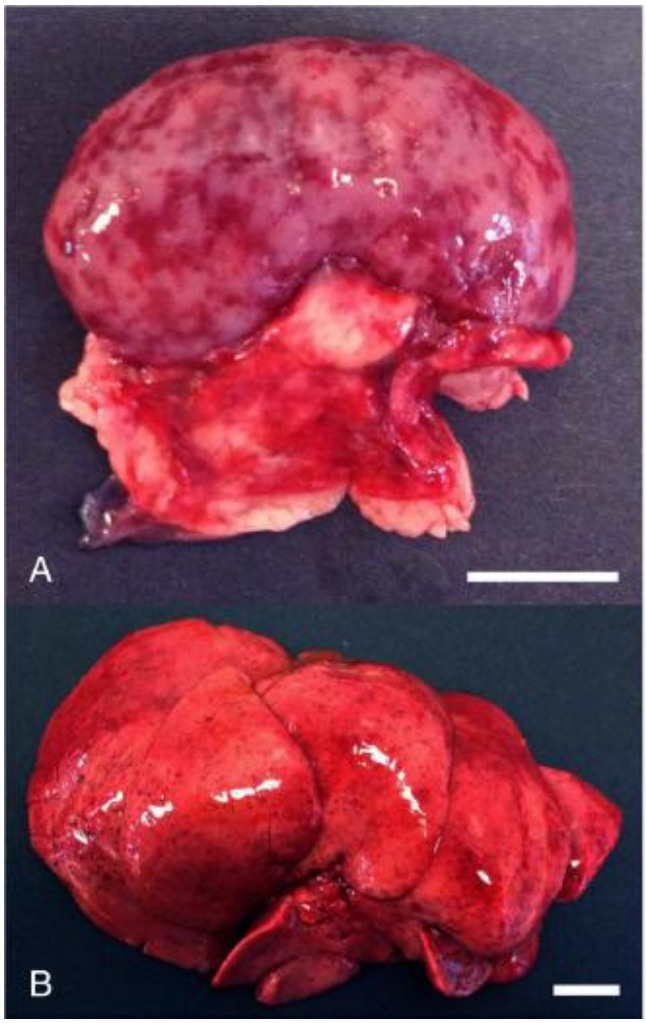


A) Akutní ložiskové nekrózy v jaterním parenchymu s krvácením. B) Akutní tubulární nekróza v kůře ledvin, v povrchové vrstvě kůry a seróze viditelné krvácení (Larsen et al., 2015).

9. 7. CaHV1 – multifokální jaterní nekrózy a krvácení

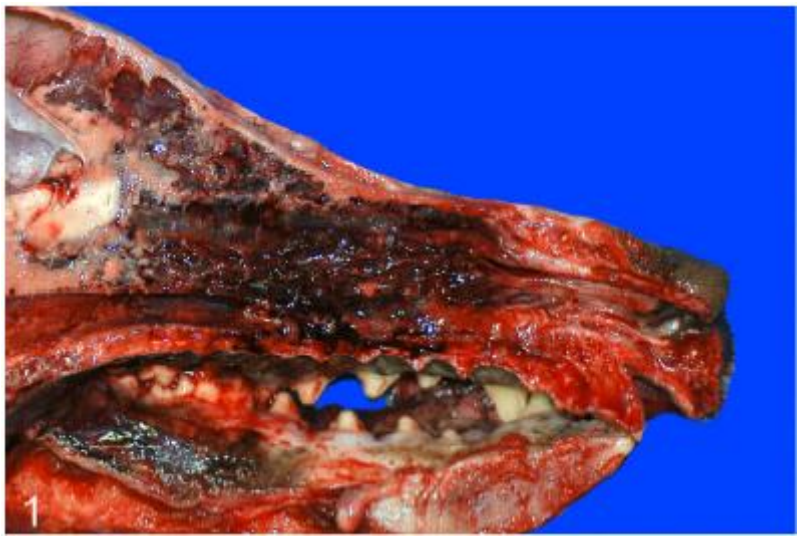
(Gadsden et al., 2012)

9. 8. CaHV1 – ledviny a játra napadené virem CaHV1



A) Zvětšená ledvina, rozsáhlé nepravidelné krvácení v oblasti kůry a serózy. B) Zvetšená játra s petechiálním krvácením (Larsen, 2015).

9. 9. CaHV1 – nosní dutina napadená virem CaHV1



Těžká hemoragická rýma s nekrózou (Kumar et al., 2014).

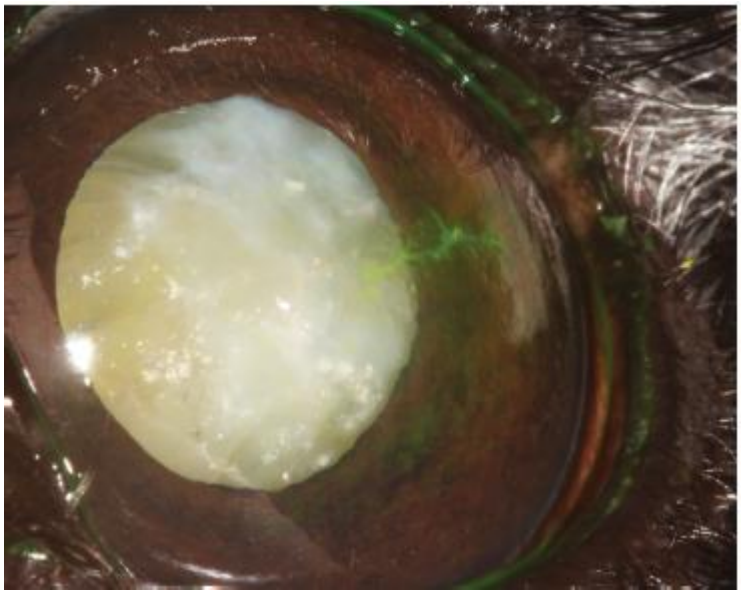
9. 10. CaHV 1 – plíce napadené virem CaHV1

Šíření bronchointersticiálního zánětu plic. Plíce jsou zrnité, růžové až červené a kolabují (Kumar et al., 2014).

9. 11. CaHV1 – blefaritida

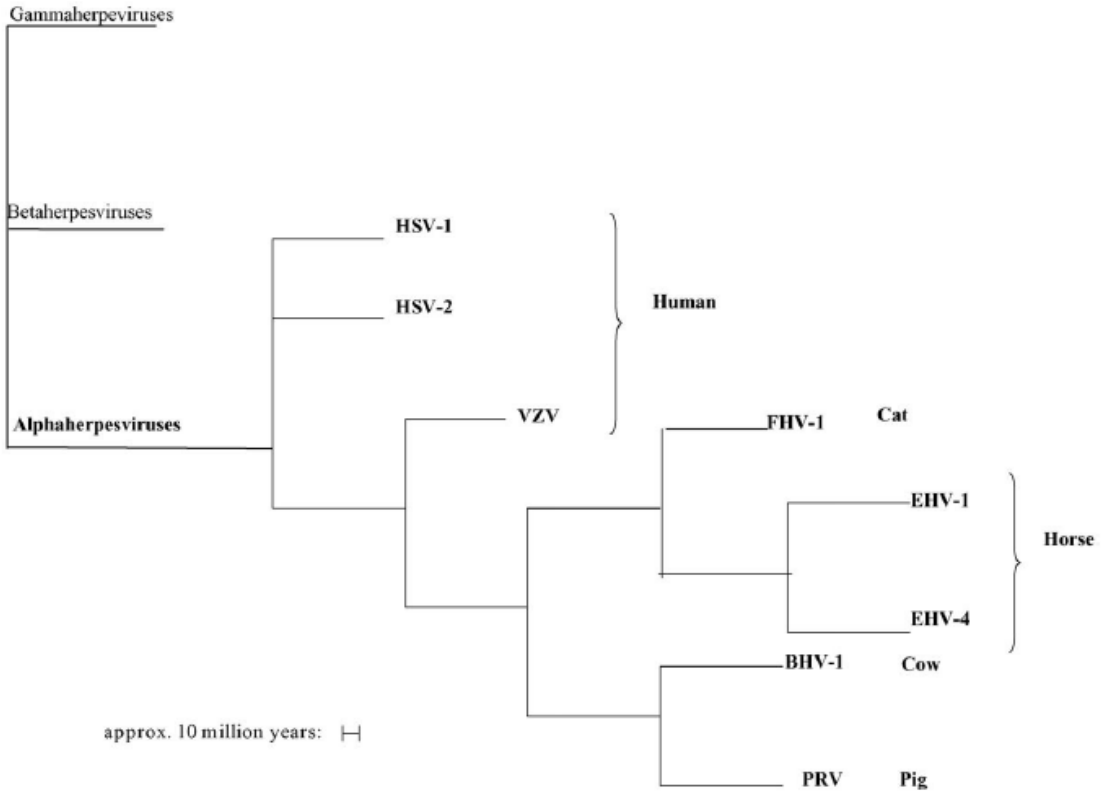
Ohniskový zánět očního víčka spojený s primární infekcí CaHV1 u dospělého psa. Přítomnost epidermálního vředovatění, červeného zbarvení kůže a alopecie (Ledbetter, 2013).

9. 12. CaHV1 – dendritická ulcerózní keratitida



Dendritická ulcerózní keratitida u dospělého psa s lineárně větveným vředem v oblasti rohovky. Povrch oka obarven fluoresceinem (pokročilý šedý zákal) (Ledbetter, 2013).

9. 13. FHV1 − fylogenetický strom

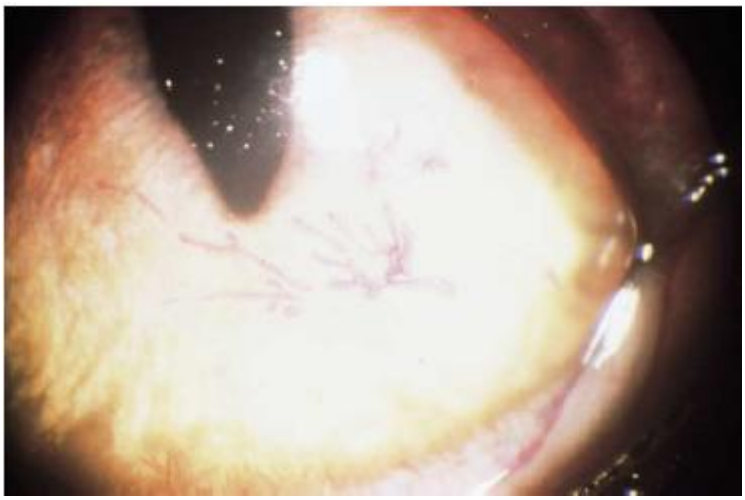


(Field et al, 2006)

9. 14. FHV1 – ulcerativní konjuktivitida

Sérosangvinolentní výtok s ulcerativním zánětem spojivek v průběhu primární expozice FHV1 (Maggs, 2005).

9. 15. FHV1 – dendritická keratitida

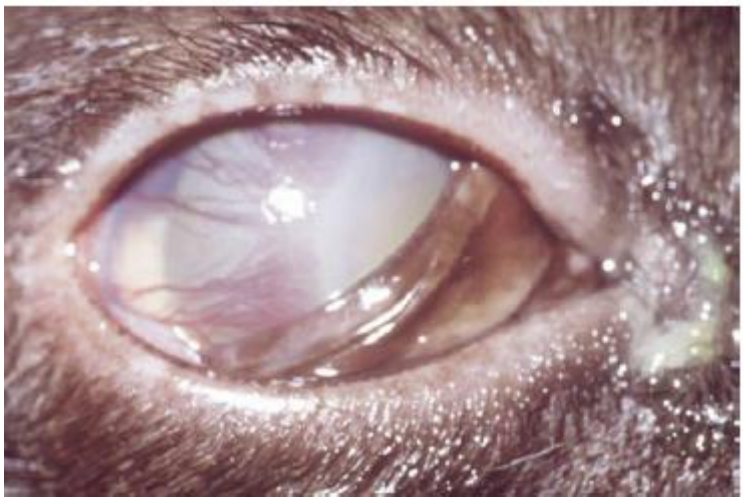


Dendritická keratitida způsobená virem FHV1. Rohovka byla obarvena bengálskou červení (Maggs, 2005).

9. 16. FHV1 – symblefaron

Srůst dorzální strany spojivky s rohovkou. Symblefaron přetrvává i po odeznění ostatních klinických příznaků (Maggs, 2005).

9. 17. FHV1 – stromální keratitida



Herpetická stromální keratitida (Maggs, 2005).