

Раздел 1

Клиническое значение персистенции респираторных вирусов и роль интерферона

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСОВ

Вирусы — автономные генетические структуры, способные функционировать и репродуцироваться в восприимчивых к ним клеткам, используя их генетический и белоксинтезирующий аппарат. Вирусы относятся к облигантным внутриклеточным паразитам. Основным условием для их существования является синтез вирусспецифических белков и формирование вирусного генома из материалов инфицированной клетки-хозяина. Любой вирус содержит белковую или липид-протеиновую оболочку и ядро. Защитная оболочка, как правило, имеет двойной слой липидов и специфические вирусные белки. Основная функция липидов — обеспечить стабилизацию структуры вируса. Белки входят в состав поверхностных структур (гликопротеины) и формируют внутренний поверхностный слой оболочки (матричные белки).

Имеется множество данных о возможности для респираторных вирусов длительно сохраняться в клетках. Ключевым моментом персистенции может быть интегративная вирогенеза, т.е. интеграция вирусного генома с геномом клетки-хозяина, что характерно для ДНК-содержащих вирусов. Вироге-

ния без интеграции генома характерна для РНК-содержащих вирусов (риновирусов, парамиксовирусов, вирусов гриппа). Еще одним способом уклониться от защитных факторов организма для вирусов является персистирование непосредственно в клетках иммунной системы.

Вирусы — потомки ранних форм жизни, которые предшествовали появлению клеточных форм. Данная гипотеза основана на многообразии способов хранения генетической информации у вирусов. Различают 7 типов строения ДНК и 5 типов строения РНК вирусов. Природа как бы отработывала на модели вирусов различные способы записи и сохранения генетической информации, отобрав для других живых структур наиболее надежную, двунитчатую ДНК. Вирусы являются результатом регрессивной эволюции одноклеточных организмов.

Вирусы не могут существовать без клетки-хозяина, так как репродукция возможна только в клетке-хозяине; вирусы могут иметь фрагментированный геном (грипп А — 8 отдельных фрагментов, а грипп В — 7 фрагментов, окруженных собственным белком) или разобщенный геном (генетическая информация распределена между двумя-тремя вирусами, которые могут объединиться только внутри клетки хозяина, при этом путь проникновения может быть различным), что не позволяет называть вирусы организмами.

Биохимия вирусов также хорошо изучена. В состав вириона входят белки — 70–80%; нуклеиновые кислоты — 4–6% (РНК), 20–30% (ДНК-вирусы); липиды и углеводы в незначительных количествах.

СВОЙСТВА ВИРУСНЫХ БЕЛКОВ

Вирусные белки — полипептиды, которые состоят из обычных левовращающих аминокислот, отличаются лишь последовательностью. Принцип построения капсида — полипептиды небольшой величины, многократно повторяющиеся. Это позволяет экономить генетический материал.

Белки вирусов выполняют следующие функции:

- **защитную функцию** — экранирование нуклеиновой кислоты вируса от ультрафиолетового облучения, химических факторов, нуклеаз (широко представлены в любых клетках);

- **адресную функцию** — проникновение вируса в чувствительную клетку. Реализуется по принципу комплементарности трехмерной структуры. На поверхности клетки должны быть комплементарные рецепторы (по прикрепительным белкам вириона). В этом случае происходит адсорбция вируса на нужной клетке. В противном случае вирусы не выживали бы, так как они проникали бы в клетки, которые не поддерживают репродукцию. Клеточные рецепторы могут быть различной природы. Для каждого вируса известны определенные чувствительные клетки: для гриппа — мерцательный эпителий носа и задней стенки глотки; для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) — 5 типов чувствительных клеток: Т-клетки (хелперы), макрофаги, альвеолярные макрофаги, клетки нейроглии, клетки слизистой оболочки прямой кишки; для вируса бешенства — фибробласты подкожной клетчатки, нейроны головного мозга;
- **регулирующую функцию** — ее выполняют внутриклеточные белки вирусом, ферменты, ферментные комплексы. У гриппа в подобный комплекс входят кислая и основная полимеразы, у ВИЧ — 4 фермента: РНК-зависимая ДНК-полимераза, интеграна, протеаза, эндонуклеаза. Эти комплексы содержатся в сердцевине вириона. В процессе взаимодействия с чувствительной клеткой неструктурные белки и ферменты могут выполнять данную функцию.

Вирусы не способны к росту и делению, их размножение тесно связано с клеткой-хозяином. Процесс взаимодействия вирусов с чувствительной клеткой называется репродукцией. Выделяют раннюю и позднюю ее фазы. Ранняя фаза включает адсорбцию вириона на чувствительной клетке, проникновение в клетку (пенетрация), раздевание вириона.

Начальные процессы адсорбции имеют неспецифический характер, в их основе может лежать электрическое взаимодействие положительно и отрицательно заряженных группировок на поверхности вируса и клетки. На адсорбцию влияют также рН, буферность среды, температура. При 4 °С адсорбция носит синхронный характер, с повышением температуры скорость адсорбции увеличивается, но она становится асинхронной. Дальнейшее взаимодействие клеточных рецепторов и вирусных прикрепительных белков носит специфический характер.

Вирусы используют рецепторы, предназначенные для проникновения в клетку необходимых для ее жизнедеятельности веществ: гормонов, ферментов, факторов роста, других питательных веществ. Клеточные рецепторы имеют разную химическую природу. Так, для вирусов гриппа и парагриппа рецепторами являются структуры, содержащие сиаловую (нейраминную) кислоту.

Проникновение (пенетрация) вирусов в клетку осуществляется за счет двух механизмов, взаимодополняющих друг друга: виролексиса (эндоцитоза) и слияния вирусной и клеточной мембран. Термин «виролексис» означает, что вирион попадает в цитоплазму в результате инвагинации участка плазматической мембраны и образования вакуоли.

Раздевание вируса происходит параллельно с его проникновением. В результате раздевания освобождается внутренний компонент вируса, способный вызвать инфекционный процесс. Раздевание вириона осуществляют ферменты клетки — липазы и протеазы. Раздевание сопровождается рядом характерных особенностей: вирион теряет инфекционную активность, появляется чувствительность к нуклеазам, возникает устойчивость к нейтрализующему действию антител. Раздевание вириона осуществляется постепенно. Так, вирус гриппа вначале теряет липопротеиновую оболочку, на втором этапе удаляется М-белок и освобождается нуклеокапсид.

Насыщенность биосферы вирусами не может не быть связанной с широким вовлечением вирусов в патологические процессы, такие как вирусные инфекции дыхательных путей, инфекции желудочно-кишечного тракта, кожных покровов и слизистых оболочек. Некоторые вирусы (краснухи, цитомегаловирус), поражая плод внутриутробно, вызывают у него пороки развития. В последние годы значительно увеличился удельный вес вирусной патологии человека.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСОВ С КЛЕТКАМИ

- **Первый этап** — адсорбция вируса на клетке (взаимодействие гликопротеиновых рецепторов вируса с поверхностными рецепторами клеток и тканей организма).

- **Второй этап** — пенетрация вируса (депротеинизация вириона и разделение нуклеопротеида).
- **Третий этап** — внутриклеточный синтез вирусспецифических компонентов:
 - транскрипция вирусных нуклеиновых кислот;
 - трансляция вирусных белков;
 - синтез ферментов.
- **Четвертый, заключительный, этап репликационного цикла:**
 - выход дочерних вирионов из клеток;
 - нарушения макромолекулярного биосинтеза клеток, приводящих к подавлению синтеза РНК и ДНК;
 - гибель инфицированной клетки-хозяина.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВИРУСОВ

Клинический облик многих вирусных инфекций человека связан с персистенцией (от лат. *persistere* — оставаться, упорствовать) — длительным сохранением вируса в организме хозяина или в клеточной культуре. Проявляется персистенция в виде латентной, хронической или медленной инфекции.

Латентная инфекция — бессимптомная персистенция вируса, при которой возможны как полный репродуктивный цикл зрелого вируса с выделением его во внешнюю среду, так и нарушенный на любом этапе цикл репродукции. Под воздействием каких-либо внешних влияний в организме может наступить активизация персистирующего латентного вируса и развитие другой формы инфекционного процесса (острой, хронической, медленной).

Хроническая инфекция — персистенция вируса, сопровождающаяся симптомами заболевания с поддерживанием патологического процесса в течение длительного времени. Хроническая инфекция протекает с ремиссиями, перемежающимися с периодами обострений, однако не исключен ее переход в медленную вирусную инфекцию.

Медленная инфекция — персистенция вируса с медленным, но неуклонным развитием симптомов заболевания и патологического процесса в одном органе или в одной тканевой системе после многомесячного или многолетнего инкубационного периода, заканчивающаяся всегда летально.

В настоящее время доказана персистенция в организме человека многих вирусов. По мнению В. А. Зуева, все вирусы способны формировать и поддерживать в организме скрытую форму персистенции — латентную инфекцию.

Имеется множество данных о возможности респираторных вирусов длительно сохраняться в клетках *in vitro* и *in vivo*, однако механизмы их персистирования раскрыты не полностью, хотя используемые в последние годы современные методы исследования позволили значительно расширить возможности изучения персистентных инфекций.

Выделяют три вида поведения («стратегии») возбудителя в организме хозяина, которые обеспечиваются конкретными механизмами:

- 1) «тайное присутствие» (stealth), позволяющее избежать немедленного распознавания иммунной системой «хозяина»;
- 2) «саботаж» — повреждение механизмов иммунной защиты (ингибция активации макрофагов, созревания дендритных клеток, активности НК-клеток, апоптоза, снижение экспрессии иммунных рецепторов, нарушение ответа синтеза цитокинов и их рецепторов);
- 3) «эксплуатация» — использование механизмов иммунитета «в своих интересах» (инфицирование циркулирующих клеток, толерогенных клеток, размножение в активированных лимфоцитах, использование сигнальных путей интерферона 1-го типа и др.).

Ключевым моментом персистенции может быть *интегративная виrogenия*, то есть интеграция вирусного генома с геномом клеток «хозяина», что характерно для ДНК-содержащих вирусов, в частности для аденовирусов. Так, обнаружена их способность блокировать презентацию собственных антигенов путем снижения экспрессии молекул HLA на поверхности зараженных клеток. Подтверждена продукция аденовирусами белков, регулирующих экспрессию антиапоптотических генов и предотвращающих деструкцию инфицированных ими Т-лимфоцитов. Известно о синтезе вирусом трех белков, интерферирующих с цитотоксической активностью опухоленкротических факторов Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов и продуктов, блокирующих действие ИФН, а также о способности аденовирусов индуцировать продукцию главного

иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10 мононуклеарными клетками периферической крови. Для аденовирусов, как и для флави- и реовирусов, описаны иммунопатологические реакции, когда молекула IgG в составе НК-клеток может неспецифически связываться с клетками через рецепторы для Fc-фрагмента и обеспечивать тесный контакт между клеточной поверхностью и вирусной оболочкой, облегчая тем самым проникновение вируса в клетку.

Еще одним способом уклонения аденовирусов от защитных факторов организма является *персистирование в клеточных элементах иммунной системы* — Т-лимфоцитах, которые являются «иммунопривилегированной тканью», как, например, клетки нервной системы, где персистирующие вирусы избегают действия специфического Т-ответа.

Вирогения может быть и без интеграции генома. Это характерно для РНК-содержащих вирусов, лишенных механизма обратной транскрипции и неспособных к объединению с ДНК (риновирусы, парамиксовирусы, вирусы гриппа). Так, способом снижения репродукции, т. е. сокращения экспрессии вирусного генома ниже порога «видимости» Т-лимфоцитов, для респираторно-синцитиального (РС) вируса является образование в результате мутаций так называемых дефектных интерферирующих частиц (ДИ-частиц). Попадая в клетку, ДИ-частицы конкурируют с инфекционными вирусами за факторы репродукции и препятствуют избыточному размножению полноценных вирусов, могут переводить их в латентное состояние с полным прекращением репликации, что сопровождается снижением продукции и низкой нейтрализующей активностью антител. Кроме того, РС-вирус, как и аденовирусы, синтезирует белки-антагонисты антивирусного эффекта ИФН, а также в большей степени, чем аденовирусы, индуцирует продукцию ИЛ-10 мононуклеарными клетками периферической крови.

Разновидностью дефектных вирусов являются *температурозависимые мутанты* (ts-мутанты), которые не реплицируются при нормальной температуре тела, а размножаются при повышенных температурах. Такие мутанты образуются при персистирующей гриппозной инфекции в клеточных культурах и в организме мышей. Альтернативой являются, например, ри-

новирусы, которые, персистируя в назальном эпителии, активируются при дополнительном охлаждении.

Раскрыты некоторые механизмы становления персистентной гриппозной инфекции в клеточных культурах, связанные с нарушениями в трансляции генов и синтеза соответствующих белков. Кроме того, в отношении вирусов гриппа доказано образование «ускользающих» мутантов (*escape mutants*) с точечными мутациями по специфическим Т-эпитопам, что нарушает презентацию антигенов в комплексе с молекулами МНС-1 и позволяет избежать распознавания специфическими цитотоксическими лимфоцитами. Образование таких мутантов обуславливает затянувшуюся острую инфекцию у ряда лиц, персистенцию в популяции в летнее время, играя важную роль в возникновении ежегодных эпидемий.

В отношении повреждения иммунной защиты для вируса гриппа доказана способность блокировать РНК с помощью своих белков и соответственно нарушать индукцию ИФН 1-го типа, обнаружен механизм иммуносупрессии путем селективного ингибирования высвобождения мономера ИЛ-12p70 независимо от продукции ИЛ-10.

Еще одним способом уклониться от защитных факторов организма для вирусов гриппа, как и для аденовирусов, является *персистирование непосредственно в клетках иммунной системы*.

Вирусы гриппа проникают в клетки ткани благодаря рецепторам к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП). Подвергшись модификации, по аналогии с ЛПНП, вирусы утрачивают способность захватываться соматическими клетками, а активно захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы, в частности макрофагами, и, вовлеченные внутрь клеток, персистируют в них продолжительное время, возможно, в течение всей жизни организма. Модифицированные частицы вируса гриппа, проникнув в макрофаги, способны изменять свою структуру и антигенные свойства, в том числе они утрачивают вирулентность, так как не способны проникнуть в те клетки, в которых могут репродуцироваться. Появление авирулентных форм вирусов авторы трактуют как приспособительную реакцию, направленную на сохранение данного вида.

Антигены респираторных вирусов обнаруживаются вне обострения заболеваний у лиц с хроническим ринитом, брон-

хиальной астмой, поллинозом, хроническим тонзиллитом и аденоидитом, у детей с гипертрофией лимфоидного кольца глотки, подтверждая длительное сохранение респираторных вирусов в организме таких больных и возможное участие их в патогенезе данных заболеваний. Латентная аденовирусная инфекция миндалин является условно-патогенной и наряду с условно-патогенной бактериальной инфекцией принимает участие в патогенезе тонзиллитов. Активация аденовирусов при ангинах, вызывая дегенерацию клеток, создает благоприятные условия для развития бактериальной инфекции, которая в свою очередь способствует цитопатическому действию аденовирусов. Особую роль при этом отводят аденовирусу-но-стрептококковым ассоциациям, так как было показано, что продукты метаболизма стрептококков (О-стрептолизин, гиалуронидаза) непосредственно способствуют цитопатическому действию аденовирусов.

Большое значение имеет персистенция респираторных вирусов непосредственно в клетках иммунной системы, сопровождаемое нарушением функциональной активности иммунных клеток и снижением клеточного иммунитета, что способствует неуклонному прогрессированию основных заболеваний.

Персистенция вирусов гриппа описана еще в 60-х — начале 70-х гг. прошлого века. Персистирующий вирус отличался от исходного вируса измененными антигенными свойствами, возникшими в результате мутаций. Признаки медленной гриппозной инфекции впервые были описаны Е. П. Мирчинк, а В. А. Зуев опубликовал экспериментальные доказательства возможности развития медленной формы инфекционного процесса в организме мышат, внутриутробно зараженных вирусом (от самок-вирусоносителей). При последующем вирусологическом и патогистологическом исследовании обнаружено присутствие вируса гриппа в высоких титрах во всех внутренних органах, включая и иммунокомпетентные органы. Длительное (более 2 мес) пребывание инфекционного вируса и его антигенов в тканях сопровождалось нарушением роста, развития, координации движений, общим истощением, признаками выраженного иммунодефицита и 100% летальным исходом в сроки до 4 мес.

В. М. Плесков получил данные о способности вируса гриппа сохраняться (персистировать) в макрофагах *in vivo* на протяже-

нии длительного периода времени: через 5 мес после заражения мышей вирусами гриппа признаки острого воспаления в легких животных отсутствовали, но имели место участки бронхиолярного эпителия с макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией, а в макрофагах были обнаружены вирионные РНК.

Первые описания единичных случаев выделения инфекционных вирусов гриппа у здоровых людей, в том числе и у детей, относятся к 40–60-м гг. прошлого века. Максимальная длительность выделения вируса гриппа после перенесенной острой инфекции ограничивается 10–12 днями после прекращения всех симптомов болезни. У некоторых детей антиген вируса гриппа обнаруживается в течение 2–3,5 мес после перенесенной инфекции, в двух случаях он сохранялся в течение 17 мес после выздоровления больного.

В. А. Зуевым получено подтверждение длительной (83 дня) персистенции в ликворе, сыворотке крови, форменных элементах крови трех определяемых генов вируса гриппа А: NP, М и НА — у детей с врожденной патологией ЦНС, матери которых во время беременности перенесли грипп. При этом ни в одной из исследованных проб инфекционный вирус гриппа выделить не удалось, что объясняется нарушением синтеза белка М, известного своей консервативностью и определенной дефектностью вируса гриппа при длительном сохранении в организме.

А. И. Банников сообщил о длительном (до 180 дней) носительстве NS-гена и НА-гена вируса гриппа А/Н1N1 в лейкоцитах крови, а также НА-гена в носовых секретах у детей с врожденной патологией ЦНС. В 1990-х гг. в Институте вирусологии РАМН им. Д. И. Ивановского обнаружены гемагглютинин-нуклеотидные последовательности NP-, М-, НА-генов вирусов гриппа А/Н1N1 и Н3N2 и В в сгустках крови, сыворотках и лимфоцитах периферической крови здоровых доноров. При исследовании большого числа образцов крови, полученных со станции переливания крови, выявлено, что уровень индикации вирусных белков и нуклеотидных последовательностей варьирует от 0,8 до 35,8%, коррелируя с эпидемической активностью вируса.

Заслуживает внимания факт обнаружения в лимфоцитах некоторых доноров антигенов вируса гриппа А/Н1N2, считавшегося исчезнувшим из циркуляции с 1968 г. В процессе вы-

явления в лимфоцитах крови человека маркеров вируса гриппа после перенесенной острой инфекции авторы установили, что более чем в 50% случаев острая гриппозная инфекция сопровождается сохранением антигенов вирусов гриппа А и В, а также их нуклеотидных последовательностей в лимфоидных клетках периферической крови в весьма отдаленные сроки после перенесенного заболевания — до 200 дней.

Персистенция вирусов парагриппа. Данные литературы о персистенции вирусов парагриппа немногочисленны. Так, К. К. Goswami с соавторами (1984) сообщают о персистенции вирусов парагриппа в организме человека в течение 2–3 мес после перенесенной острой инфекции и предполагают пожизненную их персистенцию при рассеянном склерозе. Исследовав препараты костного мозга больных множественным склерозом и сравнив результаты с данными обследования лиц, страдающих хроническими соматическими заболеваниями, авторы предполагают участие вируса парагриппа серотипа 2 в сложном комплексе хронических патологических реакций нервной ткани, связанных с множественным (рассеянным) склерозом — медленной инфекцией человека.

Однако, по данным Т. Д. Укбаевой (1991), при экспериментальном моделировании персистентной парагриппозной инфекции вирусом парагриппа (серотип 3) не удалось обнаружить даже адаптированный вирус в органах спустя 3 нед после заражения, но моделирование у морских свинок иммунодефицита путем применения циклофосфана увеличивало срок обнаружения антигенов.

Персистенция аденовирусов. Предположение о латентной аденовирусной инфекции возникло вместе с обнаружением аденовирусов Rowe (1953) в ткани удаленных миндалин и аденоидов у больных хроническим тонзиллитом и аденоидитом при отсутствии признаков острой инфекции. В последующем длительное латентное инфицирование миндалин и аденоидов аденовирусами типа С (серотипы 1, 2, 5, 6) так называемыми латентными вирусами, способными к маскировке, изучали многие авторы. Они показали, что за редким исключением из миндалин и аденоидов непосредственно после их хирургического удаления инфекционный вирус не выделяется, а изолируется лишь в результате культивирования тонзиллярных и аденоидных тканей спустя недели

и месяцы. Я. Л. Поволоцким (1972) впервые показано, что персистирующая аденовирусная инфекция в миндалинах и аденоидах, вызванная серотипами 1, 2, 5, 6, может иметь место не только у больных хроническим тонзиллитом, но и у здоровых лиц. Отсутствие репродукции аденовирусов при персистирующей инфекции у пациентов с хроническим тонзиллитом в периоде ремиссии, а также у здоровых лиц подтверждено высокой частотой обнаружения в культуре клеток миндалин и аденоидов аденовирусного комплементсвязывающего антигена при невозможности выделения инфекционных вирусов или при весьма редких случаях такого выделения. При этом у больных ангиной даже в мазках из лакун и с поверхности миндалин аденовирусы обнаруживались в значительном проценте случаев, причем все штаммы относились к латентным серотипам 1, 2, 5, 6, свидетельствуя об их репродукции, т. е. активации латентной инфекции при остром тонзиллите.

Аденовирусы персистируют не только в эпителиальных клетках, где и происходит их репродукция, но и в лимфоцитах миндалин. Кроме того, исследование ткани аппендиксов детей, перенесших острый аппендицит, показало, что латентная аденовирусная инфекция имеет место и в других лимфоидных образованиях, в частности в аппендиксе и мезентериальных лимфатических узлах.

Учитывая данные о персистенции аденовирусов в лимфоидных образованиях кишечника, J. P. Fox описал периодическое выделение аденовирусов с фекалиями в течение нескольких месяцев после первоначальной респираторной инфекции, когда вирус уже не определялся в назофарингеальных смывах. Позднее, в 1988 г., были опубликованы данные об обнаружении в течение длительного (до 515 дней) времени нуклеотидных последовательностей аденовирусной ДНК в фекалиях 11 детей раннего возраста.

Одним из основных мест аденовирусной персистенции являются непосредственно лимфоциты. Сообщение о попытке определить лимфоциты в небных миндалинах и аденоидах как место вирусной персистенции опубликовано Van Der Veen и M. Lambriex в 1973 г. В значительном проценте случаев удалось изолировать аденовирусы серотипов 1, 2, 5, 6 из лимфоцитов, выделенных из образцов миндалин и аденоидов.

В 1990 г. Н. Д. Львов обнаружил антигены аденовирусов в Т-лимфоцитах периферической крови у 60% больных с опухолями урогенитального тракта, а также у 1–5% лиц с соматическими заболеваниями. Последние исследования С. Т. Garnett (2000), проведенные с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), подтвердили персистенцию аденовирусов в лимфоидной ткани, и конкретно в Т-лимфоцитах, ассоциированных со слизистыми оболочками. При исследовании Т-лимфоцитов, которые были выделены из тканей миндалин и аденоидов, полученных в результате тонзил- и аденоэктоми у детей от 4 до 15 лет, ДНК аденовирусов серотипов 1, 2, 5 обнаружены в 79% случаев. В последующем была изучена персистенция аденовирусов в культуре Т-лимфоцитов, где имели место репликация вирусной ДНК и отсутствие экспрессии антигенов вируса, что обратно противоположно процессам, происходящим при персистенции в культуре эпителиальных клеток.

Персистенция РС-вируса. Первые исследования персистенции РС-вируса проводили в условиях культивирования на клеточных культурах, показав образование дефектных интерферирующих частиц с нарушенным циклом репродукции. Описано персистирование РС-вируса в эпителиальных клетках дыхательных путей у взрослых с рецидивирующими ОРИ, бронхиальной астмой, хроническим обструктивным бронхитом. Так, Е. С. Кетиладзе (1986) выявила персистенцию РС-вируса у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Преимущественно находили РС-вирусный антиген или его сочетания с другими вирусными антигенами. При этом у большинства больных не обнаружено IgM-антител и нарастания титров антител к РС-вирусу. При повторных исследованиях выявили, что у половины больных антигены РС-вируса сохранялись в эпителии бронхов от 3 мес до 1 года.

В. З. Кривицкая (1996) описала персистенцию РС-вируса в эпителиоцитах лиц с хроническим обструктивным бронхитом в сроки до 2 мес. Отмечена дефектность РС-вируса по F-белку слияния, сопровождающаяся или отсутствием нарастания титров антител, или длительным сохранением (до 28 нед) в крови высоких уровней специфических антител IgM и IgG при низкой нейтрализующей способности к РС-вирусу.

В возможности персистенции респираторных вирусов ключевую роль играет состояние иммунной системы, а в ге-

незе дальнейшего дисбаланса иммунологического равновесия велико участие вирусиндуцированных изменений иммунокомпетентных клеток.

К настоящему времени раскрыта лишь часть механизмов персистенции, нет единого мнения о длительности, а также о возможности активации и репродукции латентных респираторных вирусов в организме человека. Остается не до конца изученным клиническое значение вирусной персистенции, и обсуждается лишь возможная связь персистирующих респираторных вирусов с развитием ряда заболеваний.

ИНТЕРФЕРОНЫ И ИХ РОЛЬ В ПРОТИВОВИРУСНОМ ИММУНИТЕТЕ

Многообразие физиологических функций интерферонов (ИФН) указывает на их контрольно-регулирующую роль в сохранении гомеостаза. Система интерферона относится к числу быстрореагирующих и является одной из составляющих естественного (врожденного) иммунитета, во многом определяя течение и исход вирусных инфекций. Функционирование системы иммунитета складывается из строго следующих друг за другом стадий, представляющих своеобразную цепную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродного агента. Схематически можно выделить четыре звена данной цепочки (Ершов Ф. И.):

- 1) *индукция* (включение) системы, приводящая к депрессии генов интерферона, транскрипции их информационных РНК и их последующей трансляции;
- 2) *продукция* — синтез клетками интерферонов различных типов и их секреция в окружающую среду;
- 3) *действие* — защита окружающих клеток вновь образованным интерфероном от чужеродного патогена (вирусы, бактерии и др.);
- 4) *эффекты*, основные из которых — антивирусные, иммуномодулирующие, антитуморогенные, радиопротективные.

Интерферон альфа продуцируется лейкоцитами в ответ на контакт с индукторами интерферона — интерферонгенами:

вирусами, компонентами и продуктами бактерий (липополисахаридами и др.). Среди клеток, ответственных за синтез интерферона альфа, наряду с макрофагами фигурируют Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки и естественные (натуральные) киллеры – НК. Рецепторы для интерферона альфа экспрессированы на подавляющем большинстве клеток, включая и иммунокомпетентные клетки. Интерферон альфа через свой специфический рецептор модулирует экспрессию генов клетки-мишени, что ведет к синтезу различных белков. Эти индуцированные интерфероном белки могут опосредовать различные эффекты: ингибицию репликации вирусов, супрессию клеточной пролиферации и экспрессию онкогенов, нарушение клеточной дифференцировки или иммунорегуляцию.

Идентифицировано более 25 разных индуцированных интерфероном альфа белков, участвующих в его противовирусном действии; среди них главную роль отводят группе ферментов и белков, обеспечивающих ингибицию транскрипции вирусного генома и трансляции вирус-специфических белков. Индуцированные интерфероном альфа белки оказывают иммуномодулирующее действие на сами макрофаги, на НК, Т- и В-лимфоциты, на стволовые клетки костного мозга. Интерферон альфа удается выявить в сыворотке крови больных при ряде вирусных заболеваний, что свидетельствует об эффективности противовирусной защиты.

Особенности противовирусного иммунитета связаны с облигантным внутриклеточным паразитизмом вирусов. Антитела нейтрализуют свободные вирусы в кровяном русле, иммуноглобулин А и интерфероны защищают от вирусов во входных воротах и предупреждают реинфекцию. Вирусы внутри клеток-мишеней атакуются цитотоксическими лимфоцитами, так как инфицированные клетки экспрессируют пептиды в комплексах с главным комплексом гистосовместимости (МНС1), которые распознаются рецепторами Т-лимфоцитов (TCR- α и β) на CD8⁺-клетках, чем предупреждается репликация вируса в интактных клетках. Цитотоксические клетки распознают нативные белки вирусной оболочки на поверхности клетки-мишени. Цитотоксической активностью против вирусинфицированных клеток-мишеней обладают активированные НК.

Активированные Т-лимфоциты и макрофаги продуцируют интерферон-гамма и фактор некроза опухолей (TNF), способствующие формированию клеточного защитного барьера, — превращают соседние клетки в непроницаемые для репликации вируса, повышают цитотоксичность НК для инфицированных клеток. Показано существование альтернативного пути, зависящего от ИЛ-12 или от интерферона альфа, которые ведут к сильному CD8⁺-Т-клеточному ответу и продукции интерферон-гамма, что обеспечивает освобождение организма от антигена. В очаге инфекции и вирусы, и бактериальные компоненты (и продукты) индуцируют синтез макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF), которые связываются с рецепторами на других макрофагах, лимфоцитах и эндотелиальных клетках. Их основные функции заключаются в усилении притока лейкоцитов из кровяного русла в очаг инфекции и активации синтеза фагоцитирующими клетками бактерицидных молекул, супероксидных и нитроксидных радикалов. В динамике процесса воспаления те же макрофаги начинают продуцировать противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ИЛ-13), которые связываются со своими рецепторами на клетках, посылая в ядро сигналы ингибиции функций фагоцитирующих клеток, в том числе продукции провоспалительных цитокинов. Цитокины выполняют функции межклеточных медиаторов, обеспечивающих передачу сигнала активации или ингибиции от одних клеток к другим. Цитокины, контролирующие силу и форму специфического иммунного ответа, продуцируются Th1 (ИФН гамма, TNF) или Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13). Первая группа цитокинов обеспечивает перевес клеточного ответа над гуморальным, а вторая — перевес гуморального иммунного ответа над клеточным.

Таким образом, под влиянием отдельных цитокинов и их сочетаний может изменяться характер иммунного ответа. Это значит, что от баланса цитокинов зависит эффективность противоинфекционной защиты, — ведь от паразитирующих внутриклеточно микроорганизмов действенна клеточная защита, а против внеклеточных паразитирующих микроорганизмов лучше работает специфический гуморальный ответ.