**Характеристика медленных вирусных инфекций**

Для медленных инфекций характерны:

необычно продолжительный инкубационный период;

медленно прогрессирующий характер течения процесса;

своеобразие поражения органов и тканей;

смертельный исход.

вирусный инфекция корь краснуха

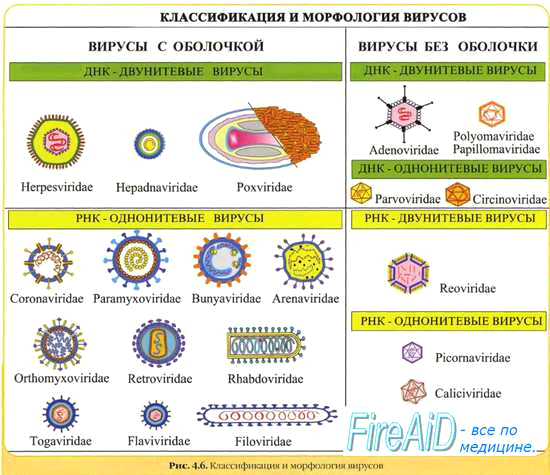


Рис. 1

Медленные вирусные инфекции регистрируются у человека и животных и характеризуются хроническим течением. Медленная инфекция связана с персистенцией вируса, характеризующейся его своеобразным взаимодействием с организмом хозяина, при котором несмотря на развитие патологического процесса, как правило, в одном органе или в одной тканевой системе имеет место многомесячный или даже многолетний инкубационный период, после которого медленно, но неуклонно развивается симптомы заболевания, всегда заканчивающегося летально.

Факторы, обусловливающие развитие медленно протекающих инфекций, окончательно не выяснены. Считают, что эти заболевания могут возникать в результате нарушения иммунологической реактивности, сопровождающейся слабой продукцией антител и выработкой антител, не способных нейтрализовать вирус. Возможно, что дефектные вирусы, длительно персистирующие в организме, вызывают пролиферативные внутриклеточные процессы, приводящие к развитию медленно протекающих заболеваний у людей и животных.

Вирусный характер "медленных вирусных инфекций" подтверждает изучение и характеристику этих агентов:

способность проходить через бактериальные фильтры с диаметром от 25 до 100 нм;

неспособность размножаться на искусственных питательных средах;

воспроизведение феномена титрования (гибель зараженных особей при высокой концентрации вируса);

способность первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем в мозговой ткани;

возможность адаптации к новому хозяину, нередко сопровождающаяся укорочением инкубационного периода;

генетический контроль чувствительности некоторых хозяев(например у овец и мышей);

специфический круг хозяев для данного штамма возбудителя;

изменение патогенности и вирулентности у разных штаммов для различного круга хозяев;

возможность клонирования (селекция) штаммов из дикого типа;

возможность персистенции в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного организма.

Заболевания, вызываемые вирусом кори

Возбудителями медленных вирусных инфекций иногда могут быть обычные вирусы (вирусы кори, краснухи и др.). Вирусы кори и краснухи могут вызывать соответственно:

подострый склерозирующий панэнцефалит;

врожденную краснуху.

Подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) - медленная вирусная инфекция детей и подростков, характеризующаяся поражением ЦНС и выражающаяся в медленно прогрессирующем распаде интеллекта, двигательных расстройствах, появление ригидности и всегда заканчивающаяся летально.

Вирионы кори сферической формы, имеют диаметр 150-500 нм и нуклекапсид в виде спирали. Вирус обладает гемолизирующей, гемагглютинирующей активностями. К вирусу чувствительны хомячки, африканские хорьки, менее чувствительны обезьяны и мыши. Ученые пришли к выводу о том, что при ПСПЭ большая часть вирусов кори персистирует как делеционный мутант;

Врожденная краснуха - медленная вирусная инфекция, характеризующаяся внутриутробным заражением плода и развитием вирусной персистенции в его тканях, обусловливающей медленно прогрессирующее поражение органов, что приводит к формированию тяжелых аномалий и пороков развития этих органов.

Вирус краснухи представляет собой сферические частицы диаметром 50-70 нм, внутри которых заключена электронно-плотная сердцевина диаметром 30 мм. Снаружи вирион покрыт редкими ворсинками с утолщениями на концах. Вирусная оболочка богата липидами.

Вирус очень чувствителен к эфиру, ацетону, этанолу, также к ультрафиолетовым лучам, формалину. Вирус отличается относительной термолабильностью. Вирус краснухи, кроме инфекционной, обладает гемагглютинирующей, комплементсвязывающей активностью, а также способен к агрегации тромбоцитов. Вирус размножается в организме приматов и многих мелких лабораторных животных (хорьки, кролики и крысы). Следствием врожденной краснухи является прогрессирующий краснушный панэнцефалит - медленная вирусная инфекция, характеризующаяся комплексом постепенно прогрессирующих нарушений двигательной и умственной функции ЦНС и завершающаяся смертельным исходом.

К медленно протекающим инфекциям относят также:

лихорадку Ласса,

бешенство,

рассеянный склероз,

амиотрофический боковой склероз,

болезнь Паркинсона,

прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию,

прогредиетную форму клещевого энцефалита,

синдром приобретенного иммунодефицита,

лимфоцитарный хориоменингит.

Открытие медленных инфекций, вызываемых прионами, тесно связано с историей открытия и становления учения о медленных вирус-инфекциях, и, прежде всего с работами Б. Сигурдсона [1-3], который в 1954 г. впервые опубликовал результаты своих исследований массовых заболеваний среди овец. Несмотря на различия клинических проявлений этих заболеваний, Б. Сигурдсон, изучая их, обнаружил между ними определенные черты сходства: необычайно продолжительный инкубационный период (месяцы и годы), медленно прогрессирующий характер течения, необычность поражения органов и тканей, неизбежный смертельный исход. На основании этих четырех признаков Б. Сигурдсон и назвал изученные инфекционные заболевания «медленными».

Это открытие не вызывало должного интереса до тех пор, пока в 1957 г. в противоположном регионе земного шара - на острове Новая Гвинея - К. Гайдушеком и В. Зигасом [4] не было описано новое заболевание, известное среди папуасов-каннибалов под названием «куру», которое полностью отвечало всем четырем характерным признакам медленной инфекции [5]. Выявленные вскоре сходства в клиническом проявлении, а главное в картине морфологических поражений, прямо указывали на то, что медленные инфекции могут поражать не только животных, но и людей [6]. Последнее обстоятельство послужило мощным стимулом для выяснения причин развития столь массовых и необычных заболеваний, и первые же шаги в этом направлении принесли свои плоды.

В лаборатории Б. Сигурдсона [7] были получены доказательства, что типичную медленную инфекцию овец - висну - вызывает вирус, оказавшийся по своим свойствам очень схожим с давно и хорошо известными онкорнавирусами. Понятно, что это открытие способствовало представлению о том, что все медленные инфекции вызываются вирусами. Укреплению этого мнения в большой мере способствовало и последующее установление вирусной этиологии известной еще с 1933 г. медленной инфекции детей и подростков - подострого склерозирующего панэнцефалита, - причиной которого, как оказалось, является вирус кори, возбудитель давно и хорошо известной детской заразной болезни [8].

Более того, в последующие годы был накоплен богатый фактический материал, прямо свидетельствующий о способности многих вирусов-возбудителей острых заразных заболеваний вызывать в организме человека или животных развитие медленной формы инфекционного процесса, полностью отвечавшего всем четырем признакам медленных инфекций. В числе таких возбудителей оказались вирусы кори, краснухи, герпеса, клещевого энцефалита, инфекционной анемии лошадей, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, вирусы семейства папова, африканской лихорадки свиней, иммунодефицита человека и др. [9].

А между тем уже начиная с первых сообщений Б. Сигурдсона, подробно описавшего хорошо известную до того и распространенную болезнь овец - скрепи, - в литературе начали появляться сообщения, описывающие особую группу медленных инфекций человека и животных, патоморфологические изменения при которых в организме, как и при скрепи, отличались весьма существенным своеобразием: отсутствовали признаки воспаления и наряду с этим в центральной нервной системе развивалась картина выраженного первично-дегенеративного процесса в головном, а иногда и в спинном мозге. Изменения выражались в картине гибели нейронов, накоплении амилоидных бляшек и выраженном глиозе. В итоге все эти изменения приводили к формированию так называемого губкообразного состояния (status spongiosus) мозговой ткани (рис. 1), что и послужило основанием для обозначения этой группы заболеваний как «трансмиссивные губкообразные энцефалопатии» (ТГЭ) [10]. Именно трансмиссивность губкообразного состояния только мозговой ткани и служит патогномоничным признаком этих заболеваний.

Несмотря на точные доказательства инфекционной природы ТГЭ, на протяжении нескольких десятилетий не удавалось обнаружить возбудителей этих заболеваний. Вместе с тем накапливались данные, которые не прямо, но косвенно позволяли судить о некоторых свойствах предполагаемых возбудителей. Исследователи накопили большой фактический материал, разносторонне изучая инфицированную мозговую ткань. При этом оказалось, что предполагаемый инфекционный агент: проходит через бактериальные фильтры с диаметром пор от 25 до 50 нм; не размножается на искусственных питательных средах; воспроизводит феномен титрования; накапливается до концентрации 105-1011 ИД50 в 1 г мозговой ткани; способен к адаптации к новому хозяину, что нередко сопровождается укорочением инкубационного периода; способен первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем и в мозговой ткани; обладает генетическим контролем чувствительности некоторых хозяев; имеет специфический для конкретного штамма круг хозяев; способен изменять патогенность и вирулентность для разного круга хозяев; селекционируется из штаммов дикого типа; воспроизводит феномен интерференции медленно накапливающегося в организме штамма с быстро накапливающимся; обладает способностью к персистенции в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного животного [11,12].

Перечисленные признаки свидетельствовали о весьма большом сходстве их с признаками широко известных вирусов. Вместе с тем у предполагаемых возбудителей был обнаружен и ряд необычных характеристик. Возбудители ТГЭ оказались устойчивы к действию ультрафиолета, проникающей радиации, ДНКазы и РНКазы, ультразвука, глютаральдегида, b-пропиолактона, формальдегида, псораленов, толуола, ксилола, этанола, нагревания до 80°С и даже неполностью инактивировались после кипячения [12].

Казалось совершенно естественным обозначить предполагаемых возбудителей ТГЭ как «необычные вирусы» или даже как «медленные вирусы» [10-12]. Однако вскоре эта неопределенность в обозначениях, а главное, в понимании природы возбудителей ТГЭ была устранена благодаря работам американского биохимика С. Прузинера. Им были использованы зараженные хомяки, в мозговой ткани которых накапливалось возбудителя в 100 раз больше, чем в мозговой ткани мышей. Получив мозговую ткань с высокой концентрацией возбудителя скрепи, С. Прузинер приступил к постепенной ее очистке, одновременно строго следя за сохранением инфекционных свойств. В результате такого подхода удалось установить безнуклеиновую, чисто белковую природу возбудителя: полученный инфекционный белок был представлен молекулами одного вида с молекулярной массой 27-30 кДа [13]. С. Прузинер предложил обозначить обнаруженный им инфекционный белок как «инфекционный прионный белок», а в качестве инфекционной единицы использовать термин «прион», т.е. прион как инфекционная единица состоит из молекул инфекционного прионного белка [14].

Оказалось, что прионный белок может существовать в двух формах, т.е. белок того же аминокислотного состава и той же самой молекулярной массы обнаруживается в организме всех млекопитающих, включая человека, а его наивысшая концентрация определяется в нейронах. Учитывая его клеточное происхождение, этот прионный белок был назван «нормальным» или «клеточным прионным белком», обозначаемым символом PrPС (аббревиатура от английского - Prion Protein Cell) [15,16].

Синтез PrPC кодируется геном PRNP, расположенном в коротком плече хромосомы 20 у человека и хромосомы 2 у мыши. Ген является высококонсервативным, и наивысшие уровни его экпрессии зафиксированы в нейронах, где концентрация иРНК для РrPC в 50 раз выше, чем в клетках глии [16,17].

Оказалось, что клеточный прионный белок РrPC играет важную роль в жизнедеятельности организма млекопитающих: он участвует в передаче нервных импульсов между окончаниями нервных волокон, способствует сохранению устойчивости нейронов и клеток глии к окислительному стрессу, вовлекается в процессы регуляции содержания внутриклеточного кальция (Са2+) в нейронах, но самое главное - поддерживает циркадные (от лат. circa - около и dies - день), т.е. околосуточные, ритмы активности и покоя в клетках, тканях, органах и в организме в целом [18,19].

Дополнительным доказательством подобной роли клеточных прионов послужило открытие в 1986 г. Логарези и соавт. новой медленной инфекции, связанной со снижением в организме синтеза клеточного прионного белка. Такие пациенты начинали страдать резким сокращением продолжительности сна, галлюцинациями, утратой циркадных ритмов и деменцией, а затем и вовсе погибали от бессоницы. Именно поэтому болезнь получила название «смертельная семейная бессоница» [10].

В организме людей и животных, страдающих ТГЭ, прионный белок обнаруживается в другой форме, обозначаемой как PrPSc. Предложенная аббревиатура основана на том, что природным резервуаром инфекционного прионного белка является организм овец и коз, у которых спонтанно может развиваться уже упомянутое выше заболевание скрепи (от англ. Scrapie) [20].

Сегодня известно, что процесс накопления инфекционных прионных молекул, т.е. воспроизведение себе подобных, осуществляется благодаря изменениям третичной стуктуры в белковой молекуле клеточного прионного белка PrPC, суть которых выражается в превращении части a-спиральных доменов в b-вытянутые тяжи [21]. Этот процесс превращения нормального клеточного белка в инфекционный носит название конформационного, т.е. связанного только с изменением пространственной структуры молекулы белка, но не его аминокислотного состава.