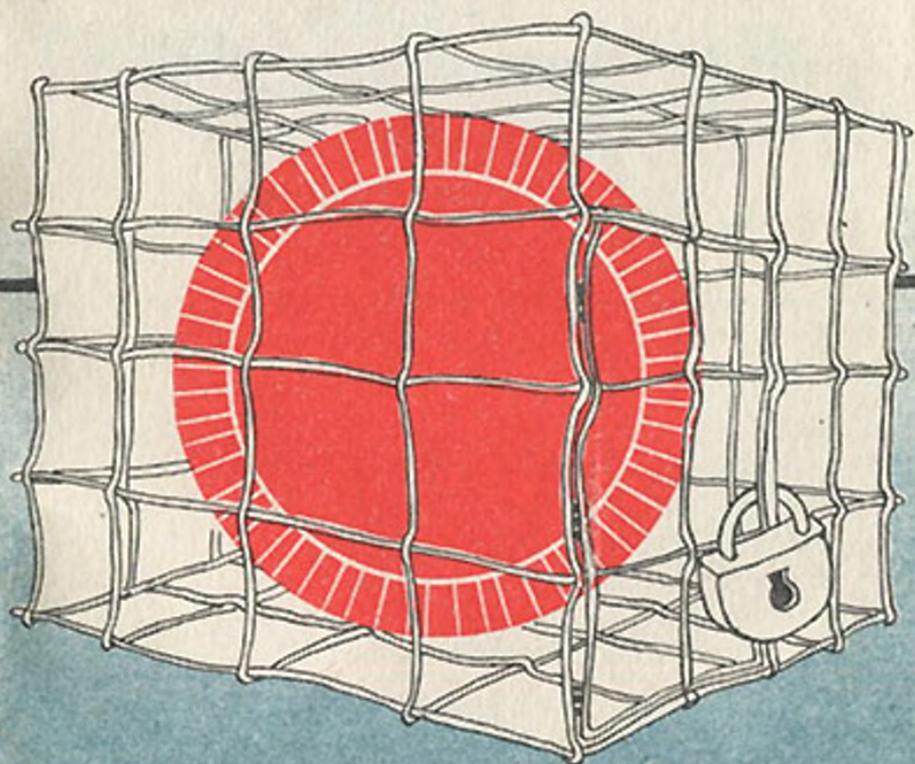


В. М. Жданов, Ф. И. Ершов

УКРОЩЕНИЕ СТРОПТИВЫХ

рассказы
о вирусах
и вирусологии



НАУЧНО-ПОПУЛЯРНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ ЛИТЕРАТУРА

В. М. Жданов, Ф. И. Ершов

УКРОЩЕНИЕ СТРОПТИВЫХ

рассказы
о вирусах
и вирусологии



Москва «Медицина» 1988

Рецензент Я. Е. Хесин, профессор

Жданов В. М., Ершов Ф. И.

Ж42 Укрощение строптивых: рассказы о вирусах и вирусологии. — М.: Медицина, 1988. — 160 с.: ил. — (Науч.-попул. мед. литература). ISBN 5—225—00249—8

В книге рассказывается об основных проблемах науки о вирусах — вирусологии о том, как вирусы были открыты, как они устроены, какие болезни вызывают. Особое внимание уделено наиболее массовым и серьезным вирусным болезням: гриппу, гепатиту, кори, паротиту и др. Заключительные главы посвящены наиболее эффективным способам борьбы в вирусными инфекциями.

Книга рассчитана на широкий круг читателей интересующихся вопросами современной медицины.

Ж $\frac{411400000-131}{039(01)-88}$ КБ—27—39—87 г

ББК 55.1

ISBN 5—225—00249—8

© Издательство «Медицина»,
Москва, 1988

ПРЕДИСЛОВИЕ

Для того чтобы описать все, что мы теперь знаем о вирусах, не хватило бы и 100 томов. Каждый год о них публикуется несколько тысяч статей. Существует полтора десятка серьезных научных журналов, на страницах которых ежемесячно появляются все новые сведения о вирусах. На разных языках вышли сотни книг, главными «героями» которых являются вирусы.

Конечно, в подобной ситуации изложить даже самые общие сведения о вирусах не представляется возможным, да мы и не ставим перед собой подобной задачи. Наша цель гораздо скромнее — рассказать, как эти невидимки были «пойманы с поличным», «кто есть кто» в царстве вирусов и как они испокон веков сражаются против человечества. Чуть подробнее мы остановимся на повадках современных «главарей» вирусной «мафии» — вирусах гриппа и гепатита. Мы познакомим читателя с секретами размножения вирусов и многочисленными формами взаимодействия их с организмом. Наконец, и в этом мы видим основную задачу книги, мы постараемся рассказать, как человечество сравнительно недавно (всего около 50 лет назад) повело планомерное наступление на вирусы, как были разработаны основные приемы «укрощения строптивых», как ученые научились «вырывать» у них болезнетворное «жало» и заставили вирусы работать против своих же собратьев, как был открыт интерферон — универсальный противовирусный препарат широкого спектра действия. В заключение мы попытаемся проанализировать уроки истории вирусологии и взглянуть в завтрашний день этой увлекательной науки

ВВЕДЕНИЕ

ЗНАКОМЬТЕСЬ — ВИРУСЫ!

(краткие анкетные данные главных героев книги)

Вирусы — это мельчайшие возбудители многочисленных болезней человека, животных, растений и даже своих родственников по микромиру — бактерий. В лексиконе врачей слово «вирусы» появилось лишь в XX веке (точнее, в 1898 г.), хотя вирусные инфекции были известны еще в глубокой древности. На «совести» вирусов такие болезни, как бешенство, оспа, полиомиелит, грипп и многочисленные острые респираторные заболевания (ОРЗ), свинка, корь, энцефалиты, острые гастроэнтериты, гепатиты, миокардиты, поражения глаз (кератиты, кератоконъюнктивиты) и кожи (опоясывающий лишай, бородавки) — словом, множество «больших» и «малых» инфекций. Даже этот неполный перечень «преступлений» вирусов показывает, что мы имеем дело с грозным противником, которого, как говорится, голыми руками не возьмешь.

Вирусы невидимы, капризны и плохо поддаются «дрессировке». Поймать их оказалось чрезвычайно сложно, а выведать их повадки — еще сложнее. Остается поражаться тому, что меньше чем за 100 лет ученые не только смогли разобраться в сложном хаосе, который представляет собой царство вирусов, но и научились «приручать» этих невидимок, превращать их из неприятелей в союзников.

Изучение строения и химического состава вирусов стало возможным лишь в XX веке, но болезнетворные свойства этих мельчайших представителей микромира были описаны еще врачами древности. Способность вирусов вызывать наиболее опасные инфекционные болезни, в первую очередь оспу, привлекла к ним пристальное внимание и заставила еще в средние века искать эффективные противоядия.

Теперь мы знаем, что вирусы представляют собой как бы «осколки жизни», обладающие основными свойствами живых организмов. Они размножаются, хотя способ их размножения весьма своеобразен и во многом отличается от того, что нам известно о размножении других живых существ; их обмен веществ тесно связан с обменом веществ зараженных клеток. Вирусы обладают наследственностью, которая обусловлена теми же биологическими и химическими структурами, что и у других живых организмов, — нуклеиновыми кислотами. Наконец, вирусы, как и все другие существа, обладают изменчивостью и хорошо приспосабливаются к меняющимся условиям окружающей среды.

Вирусы могут существовать в двух основных формах: внеклеточной и внутриклеточной. Вне клеток вирионы (вирусные частицы) не обнаруживают никаких признаков жизни. Попав в организм, они проникают в чувствительные клетки и переходят из покоящейся формы в размножающуюся. Начинается сложное и многообразное взаимодействие вирусов и клеток, заканчивающееся образованием и выходом в окружающую среду многочисленного потомства.

Вирусные болезни легко передаются от больных здоровым, быстро распространяются и плохо поддаются лечению. Долгое время полагали, что вирусы вызывают лишь острые массовые заболевания. К настоящему времени накоплено много свидетельств того, что именно вирусы являются причиной различных хронических, «дремлющих» болезней, длящихся годами и даже десятилетиями.

И все же было бы ошибкой думать, что только болезнетворные свойства вирусов явились причиной повышенного внимания к ним ученых. Так было лишь на первых порах. По мере того как шаг за шагом открывались особенности их строения и размножения, все яснее становилось, что вирусы могут сослужить науке хорошую службу как очень удобный и, по-видимому, единственный в своем роде инструмент познания. Надежды ученых полностью оправдались.

Глава I

КАК НЕВИДИМКИ БЫЛИ «ПОЙМАНЫ С ПОЛИЧНЫМ»

*(в которой читатель найдет сведения об открытии
вирусов русским ученым Д. И. Ивановским
и о возникновении новой науки — вирусологии)*

Первые упоминания о самой грозной вирусной инфекции прошлого — оспе найдены в древнеегипетских папирусах. Эпидемия оспы в Египте за 12 веков до нашей эры описана древними арабскими учеными. На коже мумии фараона Рамзеса V (1085 г. до н.э.) обнаружены типичные оспенные поражения.

Другую вирусную болезнь описал основоположник научной медицины древнегреческий врач Гиппократ (460—370 г. до н.э.). Эта болезнь приводила к укорочению и деформации ног («сухая нога», «конская стопа») и пожизненной хромоте. В 1874 г. она получила современное название — полиомиелит. Гиппократ считал, что «каждая болезнь имеет свою естественную причину».

В трудах великого мыслителя древности Демокрита (V век до н.э.) найдены первые описания клинической картины бешенства — одной из опаснейших вирусных болезней. Демокрит был убежден, что «ни одна вещь не возникает беспричинно, но все возникает на какой-нибудь основе или в силу необходимости». Таким образом, и Гиппократ, и Демокрит, изучая следствие (симптомы и исходы вирусных болезней), предполагали наличие причины (заразное начало), но потребовалось еще около 25 веков (!), чтобы эту причину найти. Честь этого великого открытия по праву принадлежит нашему соотечественнику Дмитрию Иосифовичу Ивановскому (1864—1920). Благодаря ему наука о вирусах — вирусология имеет точную дату рождения — 12 февраля 1892 г. Именно в тот день еще никому не известный 28-летний выпускник Петербургского университета физиолог растений Д. И. Ивановский доложил на заседании Академии



*Первооткрыватель вирусов
Дмитрий Иосифович Ивановский
(1864—1920 гг.)*

наук о своих наблюдениях над табачной мозаикой. В том же году в бюллетене Академии наук была опубликована классическая работа молодого ученого «О двух болезнях табака», явившаяся итогом почти 5-летних наблюдений Д. И. Ивановского, начатых еще в студенческие годы и проводившихся на Украине, в Бессарабии и Крыму.

В чем заключалась суть исследований русского ученого? Он экспериментально доказал, что известная болезнь табака — табачная мозаика — вызывается неким агентом, легко проходящим через так называемые бактериальные фильтры (мельчайшие сита, задерживающие все известные бактерии). Такой освобожденный от бактерий прозрачный сок Д. И. Ивановский вводил здоровым растениям. Листья их желтели, скручивались, в конце концов растения погибали. Этот опыт с фильтрованием и заражением можно было повторять без конца с тем же результатом.

Д. И. Ивановский приблизительно на четверть века (огромный срок для науки) опередил время. Сейчас нам даже трудно представить себе ситуацию, в которой он находился. Будучи дилетантом среди микробиологов, Д. И. Ивановский не мог не считаться с признаваемой тогда всеми «триадой Коха», одним из постулатов которой было выделение чистой культуры микробов на

искусственных питательных средах с описанием их строения под микроскопом. Сделать это в отношении вирусов, как мы теперь хорошо понимаем, невозможно, а предположить, что есть нечто меньшее, чем микробы, в период тогдашнего господства микробиологии казалось кощунством или невежеством. Но ведь именно это утверждал Д. И. Ивановский!

Для доказательства своей правоты ученый осваивает все существовавшие к тому времени микробиологические приемы и устанавливает самое главное: по способности вызывать заболевания и размножаться (т. е. по функциям) открытые им организмы напоминают бактерии, но по строению (точнее, по размерам) и свойствам (неспособность расти на искусственных питательных средах) отличаются от них. Теперь это ясно каждому старшечласснику, а тогда Д. И. Ивановскому потребовались годы, чтобы убедиться самому и доказать всем свою правоту. Путь, который он выбрал, удивляет своей логичностью. Сначала надо было показать, что болезнь передается соком больных растений. Ученый ставит множество опытов, которые мы теперь назвали бы экспериментальным заражением, и с несомненностью устанавливает факт именно такой передачи. Далее возникает вопрос о причине заболевания. Априорно существуют две возможности — ядовитое вещество или микроорганизм. Первое предположение опровергается опытами по длительному последовательному переносу болезнетворного начала от больного растения к здоровому. Ядовитое вещество в этом случае будет разводиться, и действие его в конце концов должно прекратиться. Этого, как доказал Д. И. Ивановский, на самом деле не происходит, наоборот, наблюдается усиление эффекта. Значит, — микроорганизм. По существовавшим тогда правилам он должен был быть выделен, выращен на искусственной питательной среде, увиден и при введении здоровым организмам вызвать у них болезнь. Д. И. Ивановский пытался все это проделать, и оказалось, что первый и последний этапы (выделение и заражение) четко воспроизводятся, а промежуточные (выращивание на искусственных питательных средах и прямая микроскопия) никак не удаются. Чтобы объяснить полученные парадоксальные результаты, Д. И. Ивановский допускает, что в его случае причиной болезни является очень мелкий микроб. В опытах по ультрафильтрации он доказывает, что найденный им агент действительно проходит через

фильтры, задерживающие все известные бактерии. А дальше начинается дискуссия с более авторитетным ученым М. Бейеринком на тему: что же такое вирусы — живое или неживое, и в конце концов М. Бейеринк признает правоту Д. И. Ивановского. Эта дискуссия по принципиальности и масштабности напоминает проходившую примерно в то же время полемику создателя теории фагоцитоза великого И. И. Мечникова с не менее великим создателем теории антител П. Эрлихом — спор, в котором оба оказались правы.

Открытие Д. И. Ивановского намного опередило время и стало по-настоящему понятно лишь много лет спустя, но комплекс методов, использованных им в работе (ультрафильтрация, пассирование на живых организмах, микроскопия пораженных тканей), сразу же был положен в основу исследования мельчайших организмов. Благодаря им через 5 лет (в 1897 г.) немецкие ученые Ф. Леффлер и П. Фрош открыли вирус ящура — первый вирус, поражающий животных. В дальнейшем обнаружение новых вирусов происходит все чаще. В табл. 1 представлена последовательность открытия первых вирусов.

Итак, за первые 25 лет было открыто 13 вирусов, поражающих человека, животных, растения и бактерии. Вспомним, что тогда еще не существовало современных методов культивирования и микроскопии вирусов, поэтому все эти открытия делались на основе принципов, разработанных основоположником вирусологии Д. И. Ивановским. В следующие 25 лет было открыто еще около 30 вирусов и доказана вирусная природа гриппа, свинки, энцефаломиелита лошадей, клещевого и японского энцефалитов, рака молочных желез мышей и других болезней.

Однако «золотой век» вирусологии начался после того, как эта молодая наука отметила свой 50-летний юбилей. К этому времени были разработаны основные приемы работы с вирусами и выросло первое поколение вирусологов. Открытие новых вирусов стало почти ordinарным явлением. Их стали обнаруживать целыми группами (вирусы Коксаки, ЕСНО-вирусы, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, буньявирусы, реовирусы и др.). Словом, за последующие 25 лет было открыто уже более 1000 вирусов, из которых около 500 ответственные за заболевания человека. Теперь ни у кого не вызывает сомнений, что вирусы являются постоянными спутниками всего живого: животных, растений, бактерий. Но вернемся к Д. И. Ивановскому. Результаты

Таблица 1. Хронология открытия первых вирусов

Год открытия	Название вируса	Объект поражения
1892	Табачной мозаики	Растения
1897	Ящура	Животные
1901	Желтой лихорадки	Животные
1902	Оспы птиц и оспы свиней	Животные
1903	Бешенства	Животные и человек
1905	Оспы коров	Животные
1907	Денге	Человек
1908	Натуральной оспы	>
1909	Полномиелита	>
1911	Саркомы Рауса	Животные
1915	Бактериофаг	Бактерии
1916	Кори	Человек
1917	Герпеса	>

своих наблюдений он опубликовал в русских и немецких журналах, так что научный мир того времени был с ними хорошо знаком. Тем не менее приоритет Д. И. Ивановского до сих пор оспаривается на Западе, где первооткрывателем вирусов обычно называют известного датского ботаника М. Бейеринка, который в 1898 г., т. е. через 6 лет после Д. И. Ивановского, повторил его основные эксперименты. Справедливости ради отметим, что М. Бейеринк назвал новые микроорганизмы «вирусами», что по-латински означает «яд», так как в отличие от Д. И. Ивановского он ошибочно считал, что вирусы не живое начало, а ядовитое вещество. Это название, несмотря на его спорность, прижилось в науке.

Разработка методов изучения вирусов, открытие новых представителей этого невидимого мира, определение диапазона их болезнетворного влияния и первые попытки борьбы с ними — все это стало основным содержанием вирусологии первой половины нашего столетия. Именно способность вирусов вызывать болезни послужила вначале главным стимулом для их изучения. Постепенно были разработаны филигранные методы выделения, накопления, очистки и идентификации вирусов, благодаря чему вирусология стала самостоятельной наукой с собственным арсеналом объектов и методов исследования. В конце концов из различных источников было выделено так много разных вирусов, что потребовалось их классифицировать.

В основу первой классификации было положено распределение вирусов по хозяевам, в которых они паразитируют, что вполне отвечало уровню знаний того времени (вирусы человека и животных, вирусы насекомых, вирусы растений и вирусы бактерий).

Со времени Д. И. Ивановского было известно, что вирусы могут жить и размножаться только в живых клетках, поэтому одним из самых выдающихся событий в развитии вирусологии было создание в 40-х годах метода культуры тканей¹. Позже мы подробнее расскажем об этом методе, а сейчас отметим только, что под этим сочетанием слов следует понимать возможность очень длительного искусственного выращивания клеток отдельно от организма в пробирках. И. П. Павлов писал, что метод определяет прогресс науки. Мы можем с полным правом сказать, что метод культуры ткани действительно надолго определил прогресс вирусологии: он позволил успешно начать изучение закономерностей строения и размножения вирусов, совершить качественный скачок в развитии таких важных разделов этой науки, как диагностика вирусных инфекций, открыть ранее неизвестные роды и семейства (аденовирусы, энтеровирусы и др.), разработать новую технологию приготовления вирусных вакцин, открыть интерферон и т. д. Считается, что приблизительно с этого времени на смену эре бактериологии пришла эра вирусологии, которая, как предполагается, надолго сохранит свои лидирующие позиции в будущем.

Начиная с 50-х годов в вирусологии наступил самый плодотворный — молекулярно-биологический — этап. Изучение вирусов стало вестись на уровне, соответствующем их строению; вирусология выдвинулась на одно из первых мест среди биологических наук. Вирусы представляют собой целостную сохраняющуюся единицу, отличную от подобных ей структур клетки, что позволяет изучать судьбу их генетического материала в клетке. Это сделало вирусы замечательной моделью для исследования фундаментальных проблем биологии второй половины 50-х годов. Здесь мы можем говорить о позитивных свойствах вирусов, ибо благодаря их сравнительной простоте и автономности они стали выполнять роль

¹ Исследователи, разработавшие и применившие этот метод в вирусологии, — Д. Эндерс, Т. Веллер и Ф. Роббинс заслуженно получили Нобелевскую премию.

тончайших инструментов для исследования таких общеприродных биологических проблем, как структура гена, генетический код, передача генетической информации, закономерности биосинтеза белка и нуклеиновых кислот, прямая и обратная транскрипция и др.

Наконец, следует остановиться еще на двух крупных разделах вирусологических исследований, планомерная разработка которых начата недавно. Это, во-первых, определение места и роли вирусов в эволюции живого и, во-вторых, использование вирусов для генно-инженерных работ. Вирусологи могут с гордостью утверждать, что ни одно великое открытие в биологии последнего времени не было сделано без прямого или косвенного использования вирусов.

К настоящему времени вирусы изучены уже достаточно детально, а сама вирусология превратилась в интегративную комплексную область знания, хорошо вооруженную технически и широко использующую методы химии, микробиологии, цитологии, биофизики, генетики, молекулярной биологии и других естественных наук.

Теперь мы знаем, что по строению и свойствам вирусы относятся к самой границе жизни. Они занимают промежуточное место между сложнейшими химическими веществами (полимеры, макромолекулы) и простейшими организмами (бактерии, риккетсии, хламидии). Это своеобразное положение вирусов между живым и неживым позволяет считать их тем самым ключом, с помощью которого наука сможет открыть волшебный ларец, скрывающий загадку жизни.

Здесь следует отметить еще одно свойство вирусов — их вездесущность. Как мы уже говорили, они поражают человека, домашних и диких животных, сельскохозяйственные и дикие растения, простейших, бактерии, грибы и даже микоплазмы. Вероятно, не существует ни одного вида организмов, нечувствительных к вирусам, и поэтому этих мельчайших из мелких следует воспринимать как обязательный элемент биосферы, внешней среды, окружающей человека. И этот элемент далеко не всегда нейтрален по отношению к человеку и объектам его хозяйственной деятельности.

Итак, будучи с первых шагов наукой экспериментальной и развиваясь на базе более старых биологических наук, учение о вирусах прошло быструю эволюцию от незнания к знанию. Первые победы над вирусами были одержаны еще до их открытия. Мы

имеем в виду вакцины против оспы и бешенства. Не умаляя значения этих побед, нужно все же отметить, что они были одержаны не над вирусами вообще, а над отдельными их представителями. Потребовалось еще много лет, чтобы «сложили оружие» возбудители полиомиелита и желтой лихорадки, клещевого энцефалита и кори.

Гордясь героическим прошлым нашей науки, мы должны думать о задачах ближайшего и отдаленного будущего. Продолжается упорная борьба с гриппом, краснухой, цитомегалией и эпидемическими гастроэнтеритами. Еще далеко не ясна роль вирусов в возникновении злокачественных опухолей, остаются безнаказанными вирусы, вызывающие медленные и дремлющие инфекции, только начинает приоткрываться роль вирусов в биосфере; на повестке дня стоит дальнейшее совершенствование методов диагностики, предупреждения и лечения наиболее распространенных вирусных болезней.

Учитывая историю вирусологии и бурные темпы ее развития, можно надеяться, что все эти задачи будут успешно решены.

Глава 2

КАК УСТРОЕНЫ МЕЛЬЧАЙШИЕ ИЗ МЕЛКИХ

(составные части вирусов, чем они отличаются от настоящих организмов, есть ли что-нибудь, стоящее ниже вирусов на эволюционной лестнице)

До недавнего времени вопрос о природе вирусов ни у кого не вызывал сомнений. Вирусы — мельчайшие микроорганизмы, внутриклеточные паразиты, неспособные размножаться вне клетки. Будучи мельчайшими организмами, они обладают всеми свойствами существующих форм органической жизни — наследственностью и способностью размножаться, изменчивостью и способностью приспосабливаться к условиям окружающей среды. На них распространяются законы эволюции всего органического мира. Книга одного из основателей современной вирусологии — австралийского ученого Ф. М. Бернета, вышедшая в Англии в 1945 г., а в русском переводе в 1947 г., так и называлась «Вирус как организм».

В начале 50-х годов степень и уровень паразитизма вирусов были уточнены. Оказалось, что вирусы не имеют

собственных белоксинтезирующих систем, а используют таковые тех клеток, в которых размножаются. Этим вирусы отличаются от самых мелких паразитических бактерий, неспособных расти на искусственных питательных средах вне клетки — риккетсий и хламидий, являющихся возбудителями сыпнотифозных лихорадок и трахомы.

Утрата органов и систем паразитическими организмами не есть что-то необычное, наоборот, она вполне закономерна. Например, многие виды глистов не имеют кишечника, утратив его в ходе эволюции паразитов, за ненадобностью: глисты всасывают из кишечника человека и животных уже переваренные питательные вещества в виде составляющих их аминокислот, углеводов и жирных кислот.

У риккетсий и хламидий паразитизм выражен еще сильнее: если у глистов он реализуется на уровне организма, то у риккетсий и хламидий — на клеточном уровне. Тем не менее обе группы мельчайших бактерий имеют собственные белоксинтезирующие системы. Правда, у хламидий паразитизм зашел дальше, чем у риккетсий, и они, имея собственные белоксинтезирующие системы, используют энергетические ресурсы клетки, необходимые для синтеза белка. Поэтому хламидии называют энергетическими паразитами.

У вирусов паразитизм достиг вершины: для синтеза своих белков они используют белоксинтезирующие системы клеток, программируя с помощью своих нуклеиновых кислот — вирусного генетического материала — вирусспецифические синтезы. Таким образом, паразитизм вирусов осуществляется на генетическом уровне, иными словами, вирусы являются генетическими паразитами.

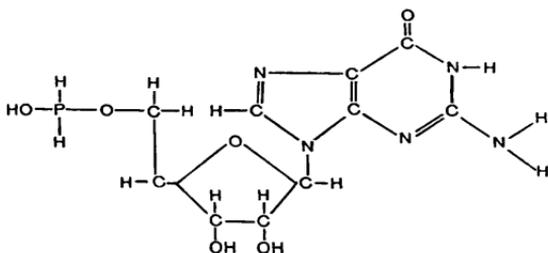
ЭКСКУРС ПЕРВЫЙ: КАК СИНТЕЗИРУЮТСЯ БЕЛКИ

Прежде всего мы хотим напомнить читателю, как осуществляется в клетке синтез белков и заодно поговорить о великом открытии XX века — расшифровке генетического кода.

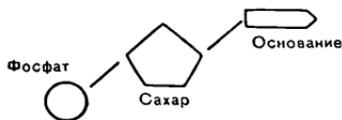
Считается, что эволюция жизни на Земле началась около 4 млрд лет назад и прошла два этапа: первый длился около 1 млрд лет (химическая эволюция), 3 млрд лет назад начался второй этап (биологическая эволюция).

Мы не будем останавливаться на химической эволюции (об этом написано много книг), отметим лишь, что конечным результатом первого этапа эволюции явилось образование клетки, основными частями которой являются нуклеиновые кислоты и белки, а также углеводы, липиды (жиры), соли и, конечно, вода, составляющая 70—80% живой материи.

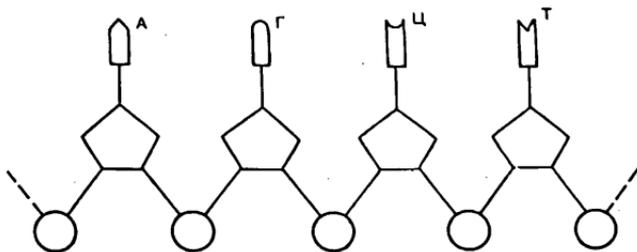
Нуклеиновые кислоты — это длинные нити, состоящие из нуклеотидов, представляющих собой соединения 5-атомного сахара (рибозы или дезоксирибозы), фосфорной кислоты и пуринового или пиримидинового основания. Чтобы не перегружать нашу книгу сложными химическими формулами, приведем лишь некоторые из них. Формула одного из четырех нуклеотидов (гуанидина) выглядит так:



Схематически ее можно изобразить так:

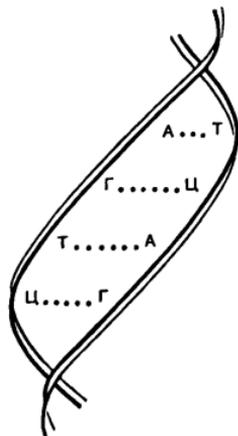


и тогда участок нуклеиновой кислоты будет выглядеть следующим образом:



На схеме четыре основания представлены символами: А — аденин, Г — гуанин, Ц — цитозин и Т — тимин. Это участок дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В качестве сахара, образующего последовательную цепь с фосфатом, здесь служит дезоксирибоза — отсюда и название. В состав рибонуклеиновой кислоты (РНК) входит рибоза и вместо тимина другое основание — урацил. Итак, «нить жизни» — наследственное вещество представляет собой длинную спираль, состоящую из чередующихся остатков фосфорной кислоты и сахара, на который «навешены» пуриновые (аденин, гуанин) и пиримидиновые (цитозин, тимин, урацил) основания.

В клетке ДНК существует в виде двойной (двунитчатой) спирали, которая образуется вследствие комплементарного взаимодействия пуриновых и пиримидиновых оснований. Это взаимодействие подчиняется строгому правилу: аденин взаимодействует с тимином (А — Т), а гуанин — с цитозином (Г — Ц). Поэтому вторая нить спирали ДНК отличается от первой тем, что соответствующими звеньями в ней являются тимин вместо аденина, цитозин вместо гуанина, аденин вместо тимина и гуанин вместо цитозина.



В клетках бактерий нет обособленного ядра (их называют прокариотами, т. е. доядерными) и «нить жизни» — ДНК — располагается в цитоплазме. У более высокоорганизованных организмов, начиная с дрожжей (грибов) и кончая человеком, клетки имеют обособленное ядро (их называют эукариотами, т. е. имеющими ядро), в котором и размещается ДНК в виде нескольких дискретных единиц-хромосом. Молекулы нуклеино-

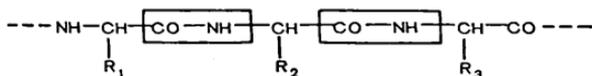
вых кислот — это крупные полимеры. У наиболее простых организмов (бактерии) их молекулярная масса составляет около $2,5 \times 10^9$, что соответствует 4 млн пар нуклеотидов, а у млекопитающих, включая человека, — около $7,0 \times 10^{12}$, что составляет 10 млрд пар нуклеотидов.

Белки также являются линейными молекулами. Они состоят из аминокислот, которых насчитывается 20. Схематически формула аминокислоты может быть представлена следующим образом:



Символом R (радикал) обозначены те части молекулы, которыми отличаются разные аминокислоты.

Молекула белка представляет собой полипептид, в котором аминокислоты связаны своими аминогруппами NH_2 и кислотными группами COOH , образуя пептидную связь $\text{CO}-\text{NH}$, что можно схематически изобразить следующим образом:



Вследствие больших различий радикалов в разных аминокислотах полипептид белковой молекулы представляет собой не прямую цепь, а сложную вторичную структуру, в формировании которой важную роль играют S — S-мостики, образующиеся при взаимодействии двух цистеиновых остатков: вместо изолированных групп, оканчивающихся, как было видно из формулы цистеина, группами SH, при их окислении образуются связи S — S, скрепляющие отдаленные части полипептидной цепи белка. На рис. 1 показано, как может выглядеть вторичная структура белковой молекулы.

Цепь нуклеотидов в молекуле ДНК и цепи аминокислот в молекуле белка преемственно связаны между собой, так как каждой молекуле белка, образующейся в клетке, соответствует участок ДНК, который кодирует этот белок (ген). Следовательно, ДНК клетки содержит генетический код для синтеза всех образующихся в клетке белков.

Этот код построен таким образом, что 3 рядом сто-

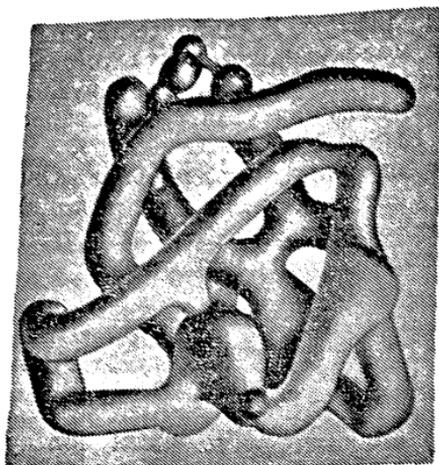


Рис. 1. Структура одной из белковых молекул.

ящие нуклеотида на нити РНК являются кодом для определенной аминокислоты. Например, триплету (кодону) ЦГА соответствует аминокислота аргинин (арг), триплету ААА — лизин (лиз), триплету ГЦА — аланин (ала) и т. д. При подсчете числа возможных триплетов их окажется 64, в то время как число аминокислот всего 20, т. е. каждой аминокислоте может соответствовать более одного кодона. Обычно они различаются по последним нуклеотидам. Так, для аргинина кодонами являются не только упоминавшийся триплет ЦГА, но и ЦГЦ, ЦГГ и ЦГУ. Кроме этого, имеются кодон, с которого начинается синтез полипептидной цепи (иницирующий кодон АУГ), и кодоны, которыми заканчивается синтез полипептидной цепи (терминирующие кодоны УАА, УАГ и УГА).

Генетический код на ДНК не передается непосредственно на рибосомы — фабрики синтеза белка, а предварительно на участке ДНК, образующем ген, синтезируется комплементарная копия РНК (так называемая информационная РНК, или иРНК), непосредственно кодирующая синтез белков.

Что же представляют собой рибосомы? Это весьма сложные образования, состоящие из рибонуклеиновых кислот и белков, которые при электронной микроскопии имеют вид двух тел неправильной формы, приближающейся к шарообразной или овоидной. В работающей рибосоме ее составные части (субъединицы) объединены. Однако для функционирования рибосом, т. е. для синте-

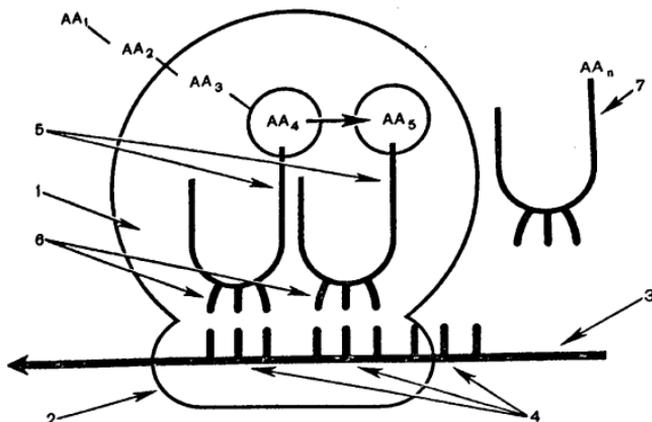


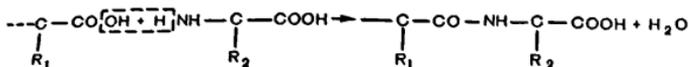
Рис. 2. Схема синтеза белка:

1 — большая субъединица рибосомы; 2 — малая субъединица рибосомы; 3 — информационная РНК; 4 — кодоны; 5 — ААп тРНК на рибосоме; 6 — их антикодоны; 7 — свободная ААп тРНК.

за полипептидной цепи, необходимы еще несколько компонентов: транспортная РНК, ферменты активизации аминокислот и источники энергии.

Транспортные РНК (тРНК), или РНК-адапторы, — это сравнительно небольшие молекулы РНК, содержащие около 80 нуклеотидов и имеющие сложную структуру. Каждая из тРНК (а их число превышает 60) содержит петлю, на которой размещен триплет нуклеотидов, комплементарный соответствующему кодону; он поэтому и называется антикодоном. Концевой частью РНК-адаптора является участок, к которому прикрепляется аминокислота, соответствующая антикодону. Прикрепление аминокислоты обеспечивается специальными ферментами.

Рассмотрим теперь, как проходит этот синтез (рис. 2). Информационная РНК «садится» на малую субъединицу рибосомы, размещая на ней один из своих кодонов. С этим кодоном взаимодействует антикодон, а конечная ее часть, содержащая присоединенную аминокислоту, идет на большую субъединицу рибосомы, где находится уже растущая цепь нового белка. Здесь ферментные системы большой субъединицы рибосомы соединяют свободный кислотный участок последней присоединенной аминокислоты с аминокислотным участком вновь присоединяемой аминокислоты, образуя пептидную связь $CO - NH$.



Во время этого процесса информационная РНК передвигается на один кодон, освобождая теперь уже «разряженную» тРНК и давая возможность следующему кодону взаимодействовать с антикодоном соответствующей АА-тРНК.

Мы видим, насколько сложна клеточная система синтеза белка. Этот синтез называется матричным, так как он программируется матрицей нити информационной РНК (иРНК), а весь процесс называют экспрессией генов. При этом генетический код ДНК и образующейся комплементарной иРНК реализуется в виде строго определенных белков. Транспортная РНК (тРНК), или РНК-адаптор, является посредником, обеспечивающим перевод 4-буквенного генетического кода (так как нуклеиновая кислота построена из четырех нуклеотидов) в 20-буквенный алфавит белков (так как все белки строятся из 20 аминокислот).

Разгадка тайны генетического кода принадлежит большой группе ученых и является величайшим достижением науки XX века. Она была осуществлена в начале 60-х годов и основным ее исследователям (Х. Хорана, Р. Холли, М. Ниренберг, С. Очоа) была присуждена Нобелевская премия. Генетический код оказался универсальным для всех форм органического мира, включая вирусы, хотя вирусы, как уже указывалось, не имеют собственных белоксинтезирующих систем.

ЭКСКУРС ВТОРОЙ: СНОВА О ВИРУСАХ

Описывая главные свойства вирусов, мы остановились на том, что это — своеобразные организмы, характеризующиеся такой степенью паразитизма, при которой они не имеют собственных белоксинтезирующих систем. Итак, наиболее примитивные организмы... Такими их признавали до начала 60-х годов нынешнего столетия. А затем эта стройная концепция стала давать трещины. Началось с изучения способа размножения вирусов, который оказался непохожим на способ размножения всех других известных организмов. Детально мы его рассмотрим в одной из последующих глав, здесь же отме-

тим его основную особенность — разобщенный характер репродукции (это слово чаще применяется к вирусам вместо обычного термина «размножение»).

Представьте на минуту такую картину. Дана задача — размножить какой-либо животный организм. Как это происходит на самом деле, мы хорошо знаем. Но попробуем заменить реальный процесс следующей схемой: производится массовая заготовка голов, туловищ, конечностей, внутренних органов, а затем все эти детали монтируются, образуя сразу сотни животных-потомков. Не правда ли, это напоминает фантастику самого дурного тона, потому что такой способ репродукции непригоден даже для амебы, дрожжевой клетки или бактерии, т. е. наиболее просто устроенных организмов? Тем не менее он характерен для вирусов: после проникновения вируса в клетку происходит массовый синтез компонентов потомства вируса — нуклеиновой кислоты, белков, обычно в разных местах клетки, поэтому репродукция вирусов и обозначается как разобщенная в пространстве и времени. После заготовки составных частей вируса происходит монтаж их в виде вирионов — вирусных индивидуумов. Все это мало вяжется с понятием о вирусах как организмах.

Следующим ударом по концепции «вирус как организм» явилось открытие интегральных (встроенных) вирусов. Сначала это были так называемые умеренные фаги (вирусы бактерий, не вызывающие их разрушения и гибели), затем — онкогенные вирусы, а еще позже — обычные инфекционные вирусы. Мы снова отсылаем читателя к последующим главам, где эти вирусы будут рассмотрены более подробно, а сейчас лишь вкратце опишем процесс интеграции. Суть его заключается в том, что некоторые вирусы, вместо того чтобы репродуцироваться в зараженных ими клетках, становятся частью клетки.

Впервые этот процесс был изучен на умеренных фагах — вирусах, поражающих бактерии. После проникновения в бактериальную клетку вирусной ДНК последняя встраивается в определенный участок клеточной ДНК, становясь таким образом частью клеточного генома. В процессе размножения бактериальной клетки происходит удвоение ее генома — двунитчатой ДНК, и две расходящиеся молекулы становятся геномами дочерних делящихся бактериальных клеток, включая и те участки, которые ранее были геномами бактериальных вирусов,

а теперь называются провирусами. Такое состояние провируса может сохраняться неопределенно долго, но под действием некоторых факторов, например ультрафиолетового облучения, провирус может отделиться от генома бактерии и начать реплицироваться, дав начало потомству бактериофага, т. е. данного бактериального вируса. Но может случиться и так, что произойдет мутация провируса, делающая невозможным «вырезывание» его из бактериальной ДНК. Тогда этот провирус останется навеки погребенным в геноме бактериальной клетки. Он перестанет быть вирусом, а превратится в группу клеточных генов. Все это также мало вяжется с представлением о вирусах как организмах, пусть даже мельчайших.

Еще одна группа вирусов плохо укладывается в критикуемую концепцию. Речь идет о вирусах с так называемым мультипартитным геномом, т. е. геномом, фрагменты которого заключены в разные полые структуры, внутри которых находится вирусная РНК, окруженная чехлом из белковых молекул. Эти вирусы распространены в растительном царстве, они вызывают заболевания растений. Здесь вирион (вирусный индивидуум) как бы разорван на две или три части, совокупность которых и является полноценным вирусом.

Чем дальше в лес, тем больше дров

До сих пор речь шла о вирусах, способных размножаться, пусть необычным способом, включая даже временное (а иногда и постоянное) превращение в часть клеточного генома. Теперь поговорим о вирусах, неспособных размножаться: их размножает либо вирус-помощник, либо сама клетка.

При изучении аденовирусов — группы вирусов, вызывающих гриппоподобные или острые респираторные заболевания, были обнаружены их необычные спутники, которые так и были названы — аденосателлиты. Их особенность заключается в том, что они неспособны к размножению, если ими заразить восприимчивые клетки. Их размножение происходит лишь в присутствии других вирусов — аденовирусов или вирусов герпеса, причем в последнем случае аденосателлиты проделывают неполный цикл репродукции. Эти вирусы имеют и другую особенность. Их генетическим материалом является одно-

нитчатая ДНК. В ходе ее репликации (матричного синтеза), осуществляемой ферментами вируса-помощника, образуются как обычные нити вирусной ДНК (плюс-нити), так и комплементарные им минус-нити. Соответственно и вирионы аденосателлитов бывают двух видов: плюс-вирионы и минус-вирионы. Представьте себе одновременное существование тигра и его зеркального отображения или даже плюс-амебы и минус-амебы, в которой все наоборот. Сюжет для фантастического рассказа!..

В настоящее время известно большое число вирусосателлитов. К ним следует добавить большое число вирусов, потерявших способность размножаться вследствие мутаций и эволюционных процессов. Детально изучены дефектные онкогенные вирусы. Многие из них способны вызывать злокачественное перерождение нормальных клеток, но неспособны размножаться и даже не имеют части собственных белков, так как соответствующие гены этих вирусов повреждены. В этих случаях вирусы-помощники (тоже онкогенные вирусы) не только реплицируют генетический материал дефектных вирусов, но и «одевают» их геном собственными белками.

Уже давно известен класс образований, называвшихся раньше эписомами или эписвирусами, а теперь — плазмидами или экстрахромосомными факторами наследственности. Обычно это кольцевые двунитчатые ДНК с относительной молекулярной массой от нескольких миллионов до десятков миллионов, не имеющие собственных белков и не способные самостоятельно размножаться: их размножают клетки, и в этом их сходство с вирусами-сателлитами и дефектными вирусами, хотя роль помощника в этом случае выполняет сама клетка, а не полноценные вирусы. Плазмиды, или экстрахромосомные факторы наследственности, были так названы потому, что находятся в цитоплазме и изолированы от хромосом — генетического аппарата клетки. Многие из них, как и умеренные фаги, способны интегрироваться с бактериальным геномом.

Плазмиды выполняют разные функции. Одни из них являются носителями генов, обеспечивающих устойчивость к антибиотикам, другие выделяются в окружающую среду и убивают родственные бактерии, третьи играют роль полового фактора у бактерий и т. д. Еще недавно их никто не относил к вирусам, да и сейчас имеются противники такой точки зрения. Но постепенно

стал накапливаться материал, свидетельствующий о вероятности происхождения плазмид от бактериофагов — бактериальных вирусов.

Прямым доказательством такого происхождения, по крайней мере многих плазмид, является получение их из бактериофагов генно-инженерными методами. Оказалось возможным, взяв в качестве исходного материала один из хорошо изученных бактериофагов (фаг ламбда), путем вырезания значительных участков фаговой ДНК и замыкания оставшейся ДНК в кольцо получить плазмиду, которую реплицирует клетка, накапливая сотни экземпляров ее в цитоплазме и передавая затем потомству при делении бактериальных клеток.

Вопрос о вирусной природе плазмид теперь уже мало у кого вызывает сомнения, так как некоторые типичные инфекционные вирусы животных или их фрагменты могут существовать в виде плазмид. Например, вирус бычьей папилломы может существовать в виде плазмиды, т. е. в виде лишенной собственных белков кольцевой ДНК, которую размножает клетка. Генно-инженерными операциями в эту плазмиду вставили чуждый ей ген человеческого интерферона. После введения этой плазмиды в культуру клеток фибробластов мыши они начали продуцировать человеческий интерферон.

Итак, есть веские основания предполагать, что плазмиды являются дериватами вирусов, своего рода дефектными вирусами, происхождение которых иногда легко проследить (фаги, онкогенные и инфекционные вирусы животных). Но это еще не все. В некоторых случаях показано, что митохондриальная ДНК некоторых рас маиса в Латинской Америке может вести себя как плазмиды, т. е. персистировать в клетках в виде свободной ДНК и реплицироваться клеточными ферментами. А совсем недавно из генетических элементов дрожжевой клетки генно-инженерными методами была получена рекомбинантная кольцевая ДНК, которая после введения в дрожжевые клетки стала вести себя как плазмиды: клетки размножали эту искусственно созданную плазмиду в количестве 150—200 копий на клетку, передавая дочерним дрожжевым клеткам. Таким образом, плазмиды могут быть дериватами, группами клеточных генов как хромосомных, так и экстрахромосомных.

Так разрушается концепция «вирус как организм», бывшая почти очевидной четверть века назад. Изучение вирусов-сателлитов и дефектных вирусов и особенно

изучение плазмид позволили отнести все эти образования к вирусам. Можно, конечно, сказать, что это вирусы-уроды. Но ведь никто не сомневается, что слепой, безрукий или безногий человек остается человеком. Также обстоит дело и с дефектными вирусами, и с плазмидами. Последние являются важными компонентами клеток, хотя клетки могут обходиться и без них. Однако самым парадоксальным следствием изучения плазмид на настоящем этапе развития молекулярной биологии является то, что они могут происходить не только из полноценных (инфекционных) вирусов, но из составных частей клеточного генома.

До сих пор речь шла о вирусах или вирусоподобных образованиях, геном которых, будучи ничтожным по сравнению с клеточными, все же имел довольно большие размеры. Например, мельчайший вирус — фаг ку бета, поражающий кишечную палочку, имеет геном — одностратную РНК с относительной молекулярной массой, немногим больше 1 млн. На нем закодированы три белка: белок капсида, 180 копий которого заключают в полем икосаэдре вирусную РНК, белок А (одна молекула), обеспечивающий созревание вируса и его инфекционность, и белок полимеразы, который реплицирует вирусную РНК. Это один из мельчайших вирусов, и, возможно, недавно открытый третий вирус гепатита (гепатитин А, ни В) имеет еще меньшие размеры.

Вирусологи встретились с еще двумя типами биологических структур, которые проявляют себя как обычные вирусы, вызывая заразные болезни растений и животных, и которые при ближайшем рассмотрении оказались необычными.

К первой группе относятся вириды — агенты, вызывающие болезни картофеля и других растений. При их изучении оказалось, что инфекционный агент, вызывающий заболевание картофеля, представляет собой сравнительно небольшую молекулу РНК, состоящую из 359 нуклеотидов. Для сравнения скажем, что РНК мельчайшего вируса содержит около 3700 нуклеотидов. РНК вириды ковалентно замкнута в кольцо. На такой относительно небольшой молекуле РНК невозможно закодировать даже один белок средних размеров, и действительно, РНК виридов не обладает кодирующими свойствами. До сих пор не ясно, как происходит репликация виридной РНК. Высказывалось предположение, что она происходит на матрице, образующейся в клетке

ДНК-копии, которая существует в свободном либо в интегрированном с клеточным геном виде. Как бы то ни было, но вирионы накапливаются благодаря деятельности клеточных ферментов, и накопление массы этих своеобразных молекул вызывает болезнь растения.

Что же такое вирион? По своим проявлениям — это типичный вирус, притом инфекционный. Но уж очень смущает совсем небольшие размеры генома этого агента. Между тем вряд ли это аргумент для исключения вирионов из мира вирусов. Кто и когда определил минимальные «допустимые» размеры вирусного генома? По остальным свойствам он неотличим от плазмид и дефектных вирусов. Приходится согласиться с тем, что вирион принадлежит к вирусам.

Ко второй группе рассматриваемых агентов относятся возбудитель скрепи и, вероятно, сходные агенты, вызывающие так называемые медленные инфекции человека и животных, вернее некоторые из них. Общим для них является продолжительный (обычно несколько лет) инкубационный период, медленное, длящееся многие годы развитие болезни, в основе которой лежит постепенное разрушение нервных клеток и превращение мозговой ткани в губкообразную структуру.

Попытки идентифицировать агент привели к совершенно неожиданным результатам: он оказался устойчивым ко всем факторам, разрушающим вирион, т. е. нуклеиновую кислоту, и чувствителен к воздействиям, разрушающим белки. Т. О. Дайнер, открывший вирион и сравнивший его с агентом скрепи, предложил назвать его прионом (сокращение английских слов, означающих «белковая инфекционная частица»).

Мы предложили иную гипотезу природы этого агента, согласно которой в клетках человека и животных существуют гены, кодирующие белок агента скрепи и сходных с ним агентов. Эти белки, выполняя какие-то неизвестные функции, одновременно являются и дерепрессорами, т. е. активаторами работы своих же генов. Обычно активирующей частью является небольшая часть белка, поэтому даже при значительных разрушениях белковой молекулы, например при интенсивном ультрафиолетовом облучении, достаточно сохраниться активирующей части белковой молекулы, чтобы вызвать постоянно продолжающуюся активизацию гена и выработку продукта — белка, накопление которого вызывает гибель клеток. Таким образом, в основе заболевания лежит нерегули-

руемая клеткой работа одного из ее генов, который, оставаясь в составе клеточной ДНК (хромосом), приобретает автономность. Вот уж, поистине, взбесившийся ген!

Так что же такое вирусы?

Итак, мы познакомились с миром вирусов. Он весьма многообразен. К ним относятся и обычные инфекционные вирусы, и мультипартитные вирусы с расчлененным генетическим материалом, и интегральные вирусы, которые могут временно стать частью клеточного генома, и вирусы-сателлиты, а также дефектные вирусы, неспособные самостоятельно размножаться, и плазмиды, и вирионы, и, наконец, агенты типа скрепи, вернее, образующие их клеточные гены, ставшие автономными.

Что же объединяет все эти, казалось бы, абсолютно разнородные сущности? Несмотря на большие различия между ними, им можно дать общее определение, охватывающее главные их свойства, — это автономные генетические структуры, которые во внешней среде могут лишь переживать, а настоящая их жизнь возможна только внутри клетки. Конечно же, это не организмы, и этим они отличаются от самых простых паразитических организмов (риккетсий и микоплазм).

Остается ответить на два вопроса: являются ли вирусы одной из форм жизни и почему на них распространяются законы эволюции органического мира? На первый вопрос имеется только один ответ: да, вирусы — это одна из форм жизни, жизни ущербной и неполноценной, но тем не менее жизни. Будучи своеобразными осколками жизни, вирусы являются постоянными спутниками жизни полноценной (от отдельной клетки до многоклеточного организма), и поэтому законы существования и эволюции органического мира распространяются и на них.

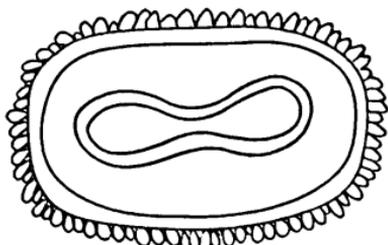
Глава 3

«ПОРТРЕТНАЯ ГАЛЕРЕЯ» ВИРУСОВ

(о том, что даже вирусы бывают простыми и сложными)

Увидеть вирусы удалось лишь после изобретения электронного микроскопа. Это произошло через 50 лет после открытия вирусов. Электронные микроскопы дают

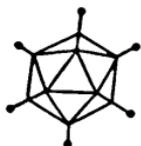
ДНК-содержащие вирусы



1



2



3



4



5

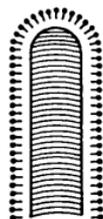
РНК-содержащие вирусы



6



7



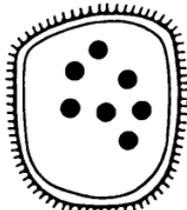
8



9



10



11



12



13



14



15

Рис. 3. Схематическое изображение относительных размеров и формы вирионов ДНК-содержащих и РНК-содержащих вирусов позвоночных: 1 — оспы; 2 — герпеса; 3 — аденовируса; 4 — паповавируса; 5 — парвовируса; 6 — ортомиксовируса; 7 — парамиксовируса; 8 — рабдовируса; 9 — тогавируса; 10 — буньявируса; 11 — аренавируса; 12 — ретровируса; 13 — коронавируса; 14 — пикорнавируса и 15 — реовируса.

увеличение в десятки и сотни тысяч раз, что позволило преодолеть существовавший ранее барьер видимости. С помощью этого совершенного прибора удалось не только увидеть вирусы, но и определить их размеры, а затем изучить отдельные детали их строения. Образно говоря, вирусы были изучены вдоль и поперек.

Если устроить выставку «портретов» вирусов, то на ней потребуется разместить более 1000 экспонатов: и всем известные вирусы гриппа, оспы, кори, бешенства, и менее известные возбудители цитомегалии и краснухи, и известные лишь специалистам вирусы леса Сёмлики, Чикунгунья, О'ньонг-ньонг. Увеличенные в десятки тысяч раз вирусы напоминают палочки, шарики, многогранники. Таким образом, «портретная галерея» вирусов неискушенному зрителю больше напомнит выставку геометрических фигур.

Давайте сравним «портреты» самых знаменитых вирусов — представителей больших родов и семейств. На рис. 3 они сведены вместе и хотя изображены схематически, все же выдержаны в масштабе. Легко увидеть, что многообразие вирусов касается не только их форм, но и размеров. Среди этих мельчайших представителей микрокосма есть свои Гулливеры и лилипуты.

Самые крупные, например вирусы оспы, приближаются по размерам к небольшим бактериям, самые мелкие (возбудители энцефалита, полиомиелита, ящура) близки к крупным белковым молекулам (например, к молекуле гемоглобина крови). Вирусы могут иметь от 20 нм до 800 нм в диаметре¹ и могут отличаться по объему почти в 30 тыс. раз. Для сравнения вспомним, что самые мелкие клетки крови — эритроциты — имеют диаметр 8000 нм. Значит, вирусы меньше эритроцитов в десятки и сотни раз. В свою очередь клетки организма, в которых размножаются вирусы, обычно намного больше эритроцитов.

Если изобретатель микроскопа А. Левенгук утверждал, что бактерии «в тысячу раз меньше глаза взрослой вши», то для вирусов даже такой своеобразной аналогии из видимого мира подобрать практически невозможно. Чтобы увидеть даже самый крупный вирус, как точку в этой книге, нужно разместить друг возле друга около 1 млрд вирусных частиц. И даже такие сверхмаленькие

¹ 1 нм (нанометр) равен миллионной доле миллиметра.

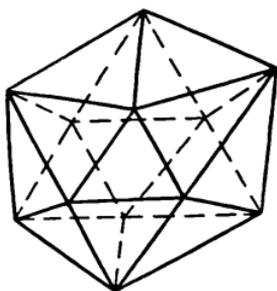


Рис. 4. Икосаэдр — геометрическое тело, лежащее в основе строения многих вирусов.

образования, как вирусы, подразделяют теперь на простые и сложные.

Простые вирусы (аденовирусы, папова - пикорнавирусы и др.) состоят из белка и нуклеиновой кислоты. Более сложно устроенные вирусы (герпеса, гриппа, коронавируса и др.) имеют и более сложный химический состав. Кроме белков и нуклеиновых кислот, они содержат сахара, жиры, иногда ферменты. При этом для каждой группы вирусов характерен свой набор компонентов. Все это надежно окружено наружной оболочкой — специальным белковым «чехлом».

Каждый компонент вирусной частицы выполняет определенные функции: белковая оболочка защищает ее от повреждающих воздействий, нуклеиновая кислота отвечает за наследственные и инфекционные свойства и играет ведущую роль в изменчивости вирусов, а ферменты участвуют в их размножении. Обычно нуклеиновая кислота находится в центре частицы и окружена внутренним белковым слоем, или вирусным капсидом, который состоит из определенным образом уложенных однотипных белковых молекул (капсомеров), имеющих симметричные геометрические формы. При кубической симметрии нить нуклеиновой кислоты свернута в клубок, а белковые капсомеры плотно уложены вокруг нее. они-то и образуют правильное геометрическое тело, чаще всего — икосаэдр. Как известно, икосаэдр ограничен 20 равносторонними треугольниками и имеет 12 вершин и 30 ребер (рис. 4).

Так устроено большинство вирусов, опасных для человека, только одни состоят из икосаэдров без наружных оболочек (адено-, папова-, парво-, рео-, пикорнавирусы), а у других икосаэдры представляют собой центральную часть вириона (герпес- и тога-вирусы). При спиральной симметрии нить нуклеиновой кислоты вируса закручена

в виде спирали, каждый виток которой покрыт капсомерами, тесно прилегающими друг к другу (нуклеокапсид). Спирали упакованы в одну или несколько наружных оболочек. Так устроены орто- и парамиксовирусы — возбудители гриппа и ОРЗ, а также бунья- и коронарновирусы.

Еще сложнее строение вируса оспы. В его центре находится «внутреннее тельце», по форме напоминающее ядро клеток высших организмов. Оно состоит из белка и ДНК, окружено наружной оболочкой и содержит одно или два боковых тела и сердцевину. Особенно детально изучено строение вирусов бактерий (бактериофагов), которые состоят из головки и хвоста. Хвост фага одет белковым чехольчиком, от которого отходят длинные тонкие волокна, служащие для прикрепления частицы фага к бактерии.

Форма вирусных частиц настолько постоянна, что по одному их внешнему виду можно сказать, какие заболевания они вызывают. Это показывает практическую важность электронной микроскопии для диагностики вирусных инфекций.

Глава 4

«КТО ЕСТЬ КТО» В МИРЕ ВИРУСОВ?

(о вирусном бремени, которое несет современное человечество)

Около половины вирусов, выделенных от человека и животных, способны вызывать разнообразные заболевания. К счастью, число болезней значительно меньше. Посмотрите на табл. 2 и вы легко поймете, в чем тут дело. Оказывается, одну и ту же болезнь могут вызвать разные вирусы, что создает известные трудности для борьбы с вирусными инфекциями и может направить врача по ложному следу. В таблице вирусы распределены в соответствии с принятой теперь классификацией, которая учитывает тип нуклеиновой кислоты (ДНК, РНК), размеры вирионов, строение и другие свойства.

Нас, однако, больше интересует, сколько каждое семейство или род насчитывает представителей, какова вероятность заражения и какие болезни «на совести» у вирусов. Из опасных для человека ДНК-содержащих вирусов назовем прежде всего очень грозный в прошлом

вирус оспы, над которым совсем недавно удалось одержать блистательную победу, и вирусы герпеса. К ним же относятся большое семейство аденовирусов, вызывающих разнообразные поражения дыхательных путей, вирусы папилломы и полиомы, ответственные за некоторые опухоли животных (роль этих вирусов в патологии человека до конца не выяснена).

Значительно обширнее по числу болезнетворных представителей РНК-содержащие вирусы. Они насчитывают более 800 представителей. Среди них и вирусы гриппа, и гепатита, о которых мы подробно расскажем ниже, и вирусы кори и свинки, и вирусы бешенства, энцефалитов, гастроэнтерита, краснухи, полиомиелита, энцефалитов, геморрагических лихорадок и многие другие.

Пока мы говорили о вирусах, опасных для человека, но для полноты картины следует сказать, что многие вирусы вызывают разнообразные болезни животных. По строению и основным свойствам они очень напоминают приведенные в табл. 2 вирусы человека, хотя «специализируются» на млекопитающих, птицах, рыбах и насекомых.

Даже простое перечисление показывает, что диапазон патологических процессов, вызываемых вирусами, очень широк. Это так называемые генерализованные инфекции (грипп, корь, бешенство, свинка, оспа и др.), местные поражения кожи и слизистых оболочек (герпес, бородавки) и, наконец, злокачественные образования (рак, саркома).

Как правило, вирусы действуют избирательно, обычно поражая определенные органы и ткани (кишечник, миндалины, печень, нервные клетки спинного или головного мозга), поэтому болезни, которые они вызывают, имеют определенную картину (энтериты, ОРЗ, гепатиты, энцефалиты и др.). Таким образом, среди вирусов есть и «универсалы», и «узкие специалисты».

Более научно инфекционные болезни, которые вызываются вирусами, можно разделить на четыре основные группы: 1) кишечные, 2) дыхательных путей, 3) кровяные и 4) наружных покровов. Локализация болезней обычно совпадает с путем передачи возбудителя: через рот (гепатит), воздушно-капельным путем (грипп, корь), в результате укусов насекомых (энцефалиты) или путем контакта (герпес).

Недавно было обнаружено, что вирусы могут передаваться еще одним путем, который можно назвать

Т а б л и ц а 2. Вирусы, опасные для человека

Основные семейства и роды	Размер, нм	Число типов	Заразны для человека	Вероятность встречи, %	Вызываемые болезни
ДНК-содержащие					
Вирусы оспы	170—260 × 300—450	—	—	—	Натуральная оспа
Вирусы герпеса	120—150	более 30	5	50—70	Болезни глаз, слизистых оболочек кожи; иногда опухоли и энцефалиты
Тип 1		1	1		
Тип 2	120—150	1	1	10—70	
Вирус ветрянки	120—150	1	1	100	Ветряная оспа
Цитомегаловирус	120—150	1	1	90	Цитомегалия
Вирус Эпштейна — Барра	120—150	1	1	90	Опухоли гортани
Аденовирусы	70—90	35	7	90	ОРЗ и заболевания глаз
Паповавирусы	45—55	9	3	50	Бородавки, энцефалопатии, возможно опухоли
Гепаднавирусы	42—45	4	1	?	Гепатит В (сывороточный)
Парвовирусы	18—26	—	—	—	Возможно гастроэнтериты
РНК-содержащие					
Рабдовирусы	50—95 × 130—380	30	8	10—30	Бешенство, везикулярный стоматит
Ареновирусы	50—300	—	—	—	Лихорадка Ласса
Коронавирусы	75—160	3	3	50—70	ОРЗ (насморк)
Парамаксвирусы	150—300	6	6	100	ОРЗ

Основные семейства и роды	Размер, нм	Число типов	Заразны для чело века	Вероятность встречи, %	Вызываемые болезни
Вирус паротита	150—300	1	1	100	Свинка
Вирус кори	150—300	1	1	100	Корь
Ортомиксовирусы	80—120	3	3	100	Грипп А, В, С
Буньявирусы	90—100	более 200	?	?	Энцефалиты, москитные, лихорадки
Ретровирусы	80—100	более 20	?	?	Предполагаемые возбудители рака, саркомы, лейкозов, СПИД
Реовирусы	60—80	17	17	20—50	ОРЗ
Ротавирусы	60—80	2	2	100	Острые гастроэнтериты
Тогавирусы	40—70	более 200	около 40	?	Энцефалиты, геморрагические лихорадки
Вирус краснухи	40—70	1	1	85	Краснуха
Пикорнавирусы	20—30	169	169	40—70	
Энтеровирусы	20—30	30	30	40	Полиомиелит
Вирусы коксаки А и В	20—30	29	29	40	Миокардиты, миозиты
Риновирусы	20—30	114	114	70	ОРЗ (насморк)
Вирус гепатита А	20—30	1	1	40	Гепатит А (инфекционный)
Итого...	От 20 до 380	Более 1000	Около 500	От 10 до 100	От местных поражений до генерализованных инфекций

вертикальным (от матери плоду через плаценту), вызывая очень тяжелые заболевания новорожденных. Подробнее мы познакомимся с этим чуть позже, когда будем рассказывать о краснухе, цитомегалии, ветряной оспе и других вирусных болезнях.

Использование антибиотиков резко снизило число заболеваний, вызываемых бактериями и простейшими. При этом удельный вес вирусных инфекций в патологии человека стал заметно возрастать. Распространенными заболеваниями до сих пор остаются грипп, корь, гепатиты, тропические лихорадки, герпес и другие вирусные болезни. Надо сказать, что в природе практически не существует чисто человеческих вирусов — все они близки или аналогичны соответствующим вирусам животных. Иными словами, подавляющее большинство вирусов имеет несколько хозяев. В качестве примера можно привести арбовирусы, одинаково хорошо размножающиеся в клетках насекомых (комары, клещи), человека и млекопитающих. Это определяет сложность их циркуляции в природе. Так, бесконтрольное развитие свиноводства в Японии послужило предпосылкой вспышек японского энцефалита у людей. Важную роль в распространении вирусных инфекций играют, как это установлено в последние годы, перелетные птицы. Они могут переносить вирусы на громадные расстояния, например с одного материка на другой.

А какова вероятность встречи с вирусами? С возбудителями гриппа, кори, свинки, герпеса, цитомегалии, гастроэнтерита и ОРЗ контакты практически обязательны (90—100%); с вирусами, вызывающими гепатит, краснуху, бешенство, везикулярный стоматит, полиомиелит, миокардиты встречи можно избежать. Так или иначе, человек на протяжении всей жизни подвергается опасности заразиться и заболеть какой-либо вирусной инфекцией, хотя и существует определенная возрастная чувствительность.

Еще не родившемуся человеческому плоду грозят два вируса — краснухи и цитомегалии, которые передаются внутриутробно и очень опасны. Новорожденные еще более уязвимы — им угрожают дополнительно вирусы герпеса 1-го и 2-го типа и вирус гепатита В. Грудных детей подстерегают новые опасности: грипп, ОРЗ, полиомиелит, острый гастроэнтерит. Дети чувствительны ко всем вирусным инфекциям, в первую очередь к кори, свинке, рино-, корона-, энтеровирусам и вирусу гепатита А. В зрелом возрасте вирусы несколько отступают — взрослых людей они поражают гораздо реже, но к старости активизируются вновь. Итак, вирусам «все возрасты покорны»; они являются постоянными спутниками человека от рождения (вернее, еще до рождения) до

глубокой старости. Считается, что при средней продолжительности жизни в 70 лет около 7 лет (10% всей жизни!) человек болеет вирусными заболеваниями. Отсюда понятно, что экономический ущерб, причиняемый вирусами, огромен. Так, ежегодные потери только в связи с гриппом составляют в нашей стране от 7 до 10 млрд р., а если сюда прибавить потери, связанные с другими вирусными инфекциями, в частности поражающими сельскохозяйственных животных (ящур, чума кур, лейкозы коров и др.) и растения (рак картофеля, карликовость помидоров, табачная мозаика и др.), то эта сумма возрастает во много раз. Но вернемся к людям. Подсчитано, что в среднем человек ежегодно сталкивается с 2—6 вирусными инфекциями, а всего на протяжении жизни вирусы около 200 раз проникают в его организм. К счастью, далеко не все эти встречи заканчиваются болезнями, так как в процессе эволюции организм человека научился успешно справляться с вирусами.

А теперь давайте поближе познакомимся с некоторыми наиболее распространенными вирусными болезнями.

ПЕРВАЯ СБОРНАЯ КОМАНДА ВИРУСОВ ПРОТИВ ОСТАЛЬНОГО МИРА *(краснуха, цитомегалия, острые гастроэнтериты)*

Мы уже говорили, что еще до рождения эмбриону угрожают краснуха и цитомегалия.

Краснуха. Это, казалось бы, не очень тяжелое заболевание чаще всего поражает детей от 6 мес до 12 лет. Обычно через 2—3 нед после заражения (инкубационный период) на лице ребенка появляется розовая сыпь, которая быстро распространяется на шею и туловище. Особенно хорошо видна она на разгибательных поверхностях рук и ног. Сыпь держится 3—7 дней, после чего быстро и бесследно исчезает. Болезнь мало отражается на общем состоянии ребенка и иногда протекает даже без повышения температуры.

Гораздо опаснее вирус краснухи для еще не родившихся детей. Установлено, что заболевание краснухой женщин, особенно в начале беременности (первые 3 мес), часто приводит к самопроизвольным выкидышам или рождению мертвого плода. В тех случаях, когда ребенок выживает, он может иметь такие врожденные уродства, как глухота, слепота, порок сердца или слабоумие. Так, во время эпидемии краснухи в 1964 г. в США

около 30 тыс. новорожденных имели упомянутые серьезные дефекты.

Цитомегалия. Эта вирусная инфекция, опасная для человеческого зародышей, может поражать плод любого возраста и часто приводит к преждевременным родам и мертворожденности. Вирус цитомегалии относится к семейству герпес-вирусов и способен вызывать местные поражения слюнных желез и лимфатических узлов и общие поражения почек, легких, печени, кишечника, мозга, а также гемолитическую болезнь новорожденных. У него есть еще одна особенность — он может длительно пребывать в организме и годами не проявлять болезнетворных свойств. Однако при повреждении иммунной системы вирус может активироваться, как это наблюдается, например, при пересадках почек, когда для предотвращения реакции отторжения больным дают препараты, подавляющие иммунитет. Это может вызвать активацию цитомегаловируса, который у одних больных может вызвать поражение глаз, у других — воспаление легких, а в отдельных случаях приводит к смертельному исходу.

Перейдем к вирусным заболеваниям новорожденных и детей раннего возраста.

Острые гастроэнтериты. Эти заболевания детей выдвинулись в последнее время на одно из ведущих мест. Возникают они чаще всего зимой, а в тропических странах — в самое холодное время года. Вызывают гастроэнтериты несколько недавно открытых групп вирусов, в первую очередь так называемые ротавирусы (больше половины всех случаев заболевания).

Из других вирусов упомянем еще две группы РНК-содержащих вирусов — калицивирусы и астровирусы. Последние имеют под электронным микроскопом форму 5- или 6-конечной звезды. Все названные вирусы долгое время не удавалось искусственно культивировать ни в клетках, ни в организме лабораторных животных, поэтому изучение их задержалось по сравнению с большинством других вирусов. Но в естественных условиях возбудители острых гастроэнтеритов прекрасно себя чувствуют в кишечнике человека. Это типичная кишечная инфекция из числа «болезней грязных рук». Причиной отдельных вспышек гастроэнтеритов может быть загрязненная вода или зараженная пища. Так или иначе, попав в организм, рота-, калици-, или астровирусы поселяются в тонких кишках и очень активно разрушают

клетки эпителия ворсинок слизистой оболочки, т. е. те самые клетки, которые играют важную роль в пищеварении. В результате серьезно нарушается всасывание пищи, организм обезвоживается, начинается сильный понос, появляются признаки токсикоза (отравления). Большие дети быстро худеют, теряют силы и часто погибают. По клинической картине болезнь напоминает холеру, а по быстроте распространения — грипп. В народе эту болезнь так и называют — «кишечный грипп». Чтобы представить себе распространенность этого заболевания, отметим, что в странах Азии, Африки и Латинской Америки ежегодно регистрируется более 2 млрд случаев острого гастроэнтерита, из них около 500 млн приходится на детей младшего возраста; около 6 млн детей ежегодно погибают.

НЕМНОГО О ТАК НАЗЫВАЕМЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(парамиксо-, корона-, рино-, адено-, реовирусы)

Некоторые до сих пор считают эту группу заболеваний фоном, на котором развиваются эпидемии и пандемии гриппа. Но это совсем не так, гриппоподобные заболевания далеко не так легки и невинны. Большинство ОРЗ вызывается вирусами и только часть их — мельчайшими бактериями (микоплазмами и хламидиями). Микоплазмы довольно часто вызывают так называемые атипические пневмонии (воспаления легких, протекающие нетипично и трудно диагностируемые). Болезнь передается от человека человеку, но не каждый заразившийся заболевает. Хламидии также вызывают атипические пневмонии, но человек заражается от птиц. Наиболее тяжелые заболевания связаны с заражением от попугаев (пситтакоз), более легкие — от голубей, кур (орнитоз). Обе формы пневмонии (микоплазматическая и хламидийная) имеют тенденцию к хроническому течению. Поражаются не легочные альвеолы, а межлочечковая (интерстициальная) ткань легких (отсюда другое их название — интерстициальные пневмонии). Кроме того, заражение может протекать в виде поражения дыхательных путей без пневмонии. Эти болезни в отличие от вирусных хорошо поддаются лечению антибиотиками.

Что же касается вирусных инфекций, то их этиология многообразна и возбудителями их являются вирусы пара-

гриппа, коронавирусы, аденовирусы, риновирусы, реовирусы; последние могут поражать как дыхательные пути, так и пищеварительный тракт. Остановимся вкратце на этих группах вирусов и на болезнях, ими вызываемых.

П а р а м и к с о в и р у с ы — это четыре вируса парагриппа, а также респираторно-синцитиальный (сокращенно РС) вирус, который распространен во всех странах мира и поражает чаще всего грудных детей. Около половины детей заражаются РС-вирусом и болеют в возрасте до 1 года, а остальные — от 1 до 2 лет. Наиболее характерными признаками парагриппозной инфекции являются ларингит (воспаление гортани) и бронхит (поражение бронхов), повышение температуры. Больной кашляет, теряет голос, возможно развитие пневмонии. Заболеваемость повышается в холодное время года, наблюдаются вспышки в детских коллективах, но крупные эпидемии развиваются редко. Результатом заражения могут быть тяжелые пневмонии.

У РС-инфекции и парагриппа есть одна общая особенность — они дают недостаточно стойкий иммунитет и могут повторяться. С ними довольно сложно бороться, так как вакцинация часто неэффективна. Высокий уровень антител в крови детей не является надежной гарантией против РС-вируса. Особую опасность эти заболевания представляют для ослабленных детей. Они часто бывают причиной так называемых внутрибольничных инфекций.

К о р о н а в и р у с ы получили свое название от морфологии вирионов с диаметром 75—160 мкм, которые имеют шарообразную форму и окружены венчиком (коронай) булавовидных ворсинок.

У человека коронавирусы вызывают лихорадочные заболевания с сильным насморком. Реже поражаются гортань и бронхи, еще реже развивается воспаление легких. Заболевание передается воздушно-капельным путем. Частота их нарастает в холодное время года, особенно с сентября по апрель.

Р и н о в и р у с ы относятся к семейству мелких РНК-содержащих вирусов (пикорнавирусы), в которое входят также вирусы полиомиелита, ящура, гепатита А и обширная группа энтеровирусов. В настоящее время известно 114 разновидностей риновирусов, не вызывающих перекрестного иммунитета друг к другу.

Как показывает название, основным и наиболее частым проявлением болезнетворного действия этих вирусов

является насморк (ринит), однако нередко болезнь протекает с лихорадкой, поражением верхних дыхательных путей, раздражением глаз, кашлем, болью в груди и даже с пневмонией. Как и другие ОРЗ, риновирусные заболевания наблюдаются преимущественно в холодное время года. Поскольку число риновирусов велико и они не дают перекрестного иммунитета, риновирусные заболевания часто повторяются даже в одном и том же сезоне.

Аденовирусы в отличие от предыдущих групп вирусов имеют геном в виде линейных молекул двунитчатой ДНК. Вирионы диаметром 70—90 нм имеют форму многогранников (икосаэдров) с булавовидными выступами на углах. Из 35 известных аденовирусов 7 поражают человека.

Аденовирусы вызывают ОРЗ, характеризующиеся воспалением зева, увеличением миндалин, конъюнктивитом (воспаление слизистой оболочки глаз), обычно в лихорадочной и общим недомоганием. Нередко в воспалительный процесс вовлекаются нижние дыхательные пути, развивается пневмония. Заболевание может принять хроническую форму, так как вирус может сохраняться в миндалинах, вызывая их воспаление в течение многих лет. Как и для других возбудителей ОРЗ, для аденовирусных инфекций также характерна осенне-зимняя сезонность. Аденовирусная инфекция может передаваться не только воздушно-капельным путем, но и через воду, в частности при купании в водных бассейнах. Поэтому эпидемические вспышки аденовирусных инфекций могут развиваться и в летнее время.

Последняя из рассматриваемых групп вирусов, вызывающих ОРЗ, — **реовирусы**.

Заболевания, вызываемые реовирусами, характеризуются поражением как дыхательных путей, так и пищеварительного тракта. Признаки болезни могут быть разнообразными, и болезнь диагностируется обычно лишь при использовании лабораторных тестов.

Мы рассмотрели большую группу заболеваний — ОРЗ, вызываемые пятью группами вирусов. К ним следует добавить стрептококковые заболевания, которые могут проявляться в виде скарлатины, ангины или ОРЗ. Существуют десятки серологических разновидностей стрептококка. ОРЗ могут вызывать стафилококки и другие бактерии. Другие группы вирусов, не входящие в перечисленные пять групп, могут также быть виновника-

ми ОРЗ. В сущности почти все энтеровирусы могут вызывать заболевания, которые будут диагностированы как ОРЗ. Даже вирусы полиомиелита у многих заразившихся вызывают воспаление носоглотки (англичане обозначают эти заболевания как sore throat — больное, воспаленное горло).

Вирусы коксаки, относящиеся к энтеровирусам, часто вызывают заболевание, протекающее с лихорадкой, воспалением гортани и появлением сыпи на задней стенке глотки. ОРЗ вызывают и многочисленные ЕСНО-вирусы (так называемый летний грипп). Одним словом, более 200 вирусов и более 50 разных бактерий могут быть виновниками ОРЗ.

Таким образом, ОРЗ — это большая группа болезней, вызываемых многими видами вирусов и бактерий. Хотим еще раз повторить, что ОРЗ, возглавляемые гриппом, особенно опасны для детей. Согласно статистическим данным, малыши до 2 лет от 2 до 12 раз в год переносят те или иные ОРЗ, дети младшего возраста (3—6 лет) болеют ежегодно около 6 раз, а школьники (7—17 лет) — 3 раза. В среднем от рождения до окончания школы дети примерно 60 раз (!) переносят ОРЗ, а если учесть, что каждое заболевание длится 3—5 дней, то получается, что за первые 17 лет жизни человек около 1 года страдает от ОРЗ.

По массовости поражения все вирусы, вызывающие ОРЗ, взятые вместе, поражают людей в 2—3 раза чаще, чем грипп, т. е. представляют собой проблему не менее важную, чем сам «король» вирусов.

Полиомиелит. Среди множества детских инфекций одной из самых серьезных является полиомиелит. В одних случаях контакт с вирусом, вызывающим это заболевание, может пройти совершенно незаметно, даже без повышения температуры, в других же он угрожает смертью или тяжелыми увечьями. Обычно вирус полиомиелита мирно сосуществует в кишечнике с подобными ему многочисленными кишечными вирусами. Однако при попадании в спинной или головной мозг он способен разрушать нервные клетки, что приводит к парезам, параличам мышц лица, шеи, спины, конечностей. Чаще всего жертвами полиомиелита становятся дети до 5 лет. После создания вакцин против полиомиелита, о чем мы расскажем ниже, эта болезнь стала редкостью. Единичные случаи наблюдаются только среди невакцинированных.

Кроме перечисленных выше заболеваний, в недавнем

прошлом практически каждый ребенок переносил такие знакомые всем болезни, как корь, свинка, ветрянка.

Корь. Еще недавно все родившиеся дети рано или поздно болели корью. Чаще всего это заболевание наблюдали в возрасте от 1 года до 8 лет. Обычно через 1—2 нед после заражения у заболевшего ребенка резко повышается температура, воспаляются слизистые оболочки полости рта, дыхательных путей и глаз (светобоязнь) и появляется характерная сыпь, сначала на лице, а затем на туловище и конечностях. Жар, отсутствие аппетита и сильные головные боли изматывают больного. Болезнь резко ослабляет защитные силы организма, делая его легкоуязвимым для сопутствующих заболеваний. Корь (как впрочем и другие так называемые детские инфекции — свинка, ветрянка, ОРЗ) страшна осложнениями. Процент серьезных осложнений при кори особенно велик. Самые характерные из них — пневмонии, энцефалиты, менингиты, гнойные воспаления среднего уха и, как следствие, — слабоумие, слепота, глухота и даже смерть. До сих пор более 2 млн детей в развивающихся странах (т. е. каждый из 10—20 заболевших) ежегодно умирают от кори.

Создание противокоревой вакцины резко уменьшило заболеваемость корью. Так, в СССР было привито около 80% детей, что снизило заболеваемость корью более чем в 8 раз. Иммуитет после иммунизации очень прочный, если не сказать пожизненный; это подтверждается тем фактом, что среди первых привитых, а прививки были начаты в 1965 г., случаев кори отмечено не было. **Свинка**, или эпидемический паротит. Эта болезнь опасна для детей и младшего, и старшего возраста. Вирус поражает околоушные и подчелюстные слюнные железы, поэтому наиболее характерным ее симптомом является припухлость нижней части лица. Болезнь продолжается от 1 до 3 нед и сопровождается общим недомоганием, головной болью, нарушением сна. В большинстве случаев свинка проходит бесследно, но иногда дает такие серьезные осложнения, как энцефалит, панкреатит (воспаление поджелудочной железы), поражение яичек у мальчиков, что может явиться причиной мужского бесплодия.

Свинка высокозаразна для окружающих и относится к числу карантинных инфекций. Карантин, объявляемый при первом появлении этой инфекции, предупреждает ее широкое распространение.

В отличие от гриппа и ОРЗ свинка всегда и повсюду

вызывается одним и тем же строго определенным вирусом из семейства парамиксовирусов. Иммуитет после перенесенного заболевания достаточно стойкий и длительный. Эти два важных обстоятельства позволили видному советскому вирусологу А. А. Смородинцеву создать живую вакцину против эпидемического паротита, однократное подкожное введение которой надежно защищает детей от заболевания.

Ветряная оспа, или ветрянка. Эту болезнь долгое время рассматривали как легкую форму оспы, но оказалось, что она не имеет отношения к оспе. Слово «ветряная» в названии совершенно правильно указывает на летучесть и чрезвычайно быстрое распространение этого заболевания.

Если ребенок заразился ветрянкой, он заболевает через 2 нед, но за это время успевает заразить окружающих детей. Особенно неприятно, когда ветрянка «залетает» в детские больницы. Ослабленные дети при заболевании этой инфекцией могут получить осложнения в виде пневмоний и энцефалитов.

У этой болезни есть еще одна особенность. Вирус, который ее вызывает, может длительное время пребывать (персистировать) в нервных клетках, а затем проявить себя через много лет как причина опоясывающего лишая — тяжелого поражения кожи. Опоясывающий лишай обычно развивается после воздействия на организм неблагоприятных факторов (стресс, облучение, травма и др.), ослабляющих иммунитет. Они активизируют дремлющий вирус, который по нервным окончаниям достигает кожи, где вызывает образование множества зудящих пузырьков с нестерпимой болью. А если иммунитет подавлен еще сильнее, например с помощью иммунодепрессантов (специальные препараты, снижающие иммунные реакции), назначаемых обычно больным лейкозами детям или пациентам, перенесшим пересадку органа, то ветрянка из невинного заболевания становится смертельно опасной инфекцией.

Прежде чем перейти к рассказу о гриппе, которому мы посвятили специальную главу, давайте кратко познакомимся с еще одной очень распространенной группой болезней детей и взрослых.

Герпесвирусные инфекции. Группа вирусов герпеса не очень многочисленна по своему составу, но по диапазону вызываемых болезней ей нет равных: от местных поражений кожи, слизистых оболочек и глаз (опоясывающий

лишай, герпес половых органов, лихорадка на губах, кератиты и кератоконъюнктивиты) до тяжелых поражений внутренних органов, головного мозга (герпетический энцефалит) и, возможно, злокачественных новообразований. По крайней мере доказана герпесвирусная природа рака гортани и рака шейки матки.

Особенностью вирусов герпеса является их способность длительно пребывать (персистировать) в организме, вызывая изнурительный для организма волнообразный процесс, когда периоды относительного затишья (ремиссии) сменяются обострениями (рецидивы). Рецидив — ремиссия — рецидив — ремиссия — и так много лет, иногда всю жизнь.

Степень опасности герпесвирусных болезней во многом зависит от возраста больного. Мы уже говорили, что такое сравнительно легкое заболевание, как цитомегалия, становится смертельно опасным, если заражение происходит во внутриутробном периоде, а перенесенная в детстве ветрянка может вызвать через много лет тяжелый опоясывающий лишай.

Глава 5

ДРАМА, КОТОРАЯ РАЗЫГРЫВАЕТСЯ БЕЗ РЕПЕТИЦИЙ

(о секретах размножения вирусов)

Вирусы относятся к абсолютным паразитам. Это означает, что они не могут существовать, не принося вреда. Основная сфера их деятельности — клетки, которым любая встреча с вирусами не сулит ничего хорошего. Образно говоря, вирусы постепенно убивают тех, кто их кормит. Схема строения вирусной частицы, состоящей из нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК) и белкового чехла (оболочки), представлена на рис. 5.

Взаимодействие вириона с живой клеткой — сложный процесс. Он осуществляется в несколько этапов. Атака на клетку начинается с прикрепления вирусов к клеточной стенке (так называемая адсорбция вируса) (рис. 6). Она отличается большой специфичностью: каждый вирус способен прикрепляться лишь к определенным клеткам, имеющим на своей поверхности специальные рецепторы. На одной клетке могут адсорбироваться десятки и даже сотни вирусных частиц. Затем

происходит проникновение вирионов, осуществляемое самой клеткой. Она как бы втягивает прикрепленные к ее оболочке вирусные частицы внутрь. Здесь созданное многовековой эволюцией целесообразное приспособление приводит к противоположному результату. Активный захват клеткой различных частиц (фагоцитоз) или капелек жидкости из окружающей среды имеет большое значение для ее нормальной жизнедеятельности, а использование этих же механизмов для захвата вирусов можно назвать самоубийством. Простое «проглатывание» вирусной частицы не привело бы к трагическому для клетки финалу, но затем происходит растворение или так называемое разделение захваченных вирионов, для чего клетка использует набор специальных ферментов, разрушающих вирусные белки. Освобожденные нуклеиновые кислоты вирусов по клеточным каналам очень быстро проникают в ядро клетки или остаются в цитоплазме.

Более просто устроенные бактерии не способны сами захватывать частицы из окружающей среды. Бактериофаги имеют специальные приспособления для преодоления плотной стенки бактерий. В концевой части их хвоста содержится особый фермент, растворяющий оболочку бактерий. Затем «мышцы» хвоста сокращаются и нуклеиновая кислота фага «впрыскивается» внутрь клетки. В результате белковый чехол фага остается на поверхности клетки, а внутрь клетки попадает лишь нуклеиновая кислота. Нуклеиновые кислоты осуществляют программу по созданию в клетке нового вирусного потомства. Эта фаза размножения называется синтезом компонентов.

Основная роль нуклеиновых кислот в размножении вирусов была доказана оригинальными опытами. Удалось разделить вирусы на составляющие их компоненты — белки и нуклеиновые кислоты. Оказалось, что заражение клеток и размножение вирусов происходили только после добавления к клеткам вирусной нуклеиновой кислоты. Иными словами, нуклеиновые кислоты вирусов сами по себе могут вызывать полноценное размножение вирусов, т. е. обладают инфекционными свойствами. В другом опыте два вируса были разделены на составляющие компоненты, а затем «переодеты»: нуклеиновую кислоту одного вируса поместили в оболочку другого. Полученными гибридами были заражены чувствительные клетки. Было обнаружено, что оба «переодетых» вируса способны раз-

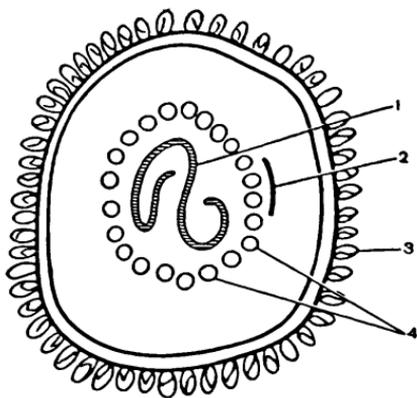


Рис. 5. Схема строения вирусной частицы (вириона):

1 — РНК или ДНК; 2 — капсид;
3 — оболочка; 4 — капсомеры.

ножаться, а образующееся потомство всегда подобно тому вирусу, нуклеиновую кислоту которого содержал гибрид.

Проникая в клетку, вирусная нуклеиновая кислота управляет всеми процессами размножения. Она заставляет клетку синтезировать новые вирусные белки и нуклеиновые кислоты, идущие на построение дочерних частиц, или вирионов потомства. Образование их происходит в результате самокопирования родительской нуклеиновой кислоты.

Генетическая информация, заложенная в нуклеиновой кислоте вируса, определяет состав белков, из которых строятся дочерние частицы так называемых поздних белков. В ДНК-содержащих вирусах реализация этой информации осуществляется обычным для клетки путем: на ДНК синтезируется информационная РНК (транскрипция), управляющая последующим биосинтезом белков (трансляция). В нуклеиновой кислоте многих РНК-содержащих вирусов объединены и генетическая, и информационная функции: РНК участвует и в репликации, и в трансляции (воспроизводство нуклеиновых кислот и белка вирусов). Такие вирусы называются плюс-геномными.

Более сложная ситуация имеет место при размножении вируса гриппа и других так называемых минус-геномных вирусов. Их гены, на которых закодированы соответствующие белки, не могут сами программировать синтез этих белков, эту функцию выполняют их комплементарные копии, которые играют роль иРНК.

Синтез основных компонентов вируса (белки, нуклеи-

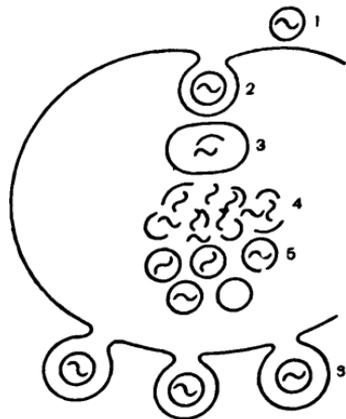


Рис. 6. Схема размножения вирусов:
 1 — адсорбция; 2 — проникновение; 3 —
 раздевание; 4 — синтез компонентов; 5 —
 сборка вирионов потомства (композиция);
 6 — выход дочерних вирусных частиц.

новые кислоты) происходит обычно раздельно. Клетка «нарабатывает» отдельные детали вируса, которые затем соединяются, образуя вирусные частицы. Обычно составные части будущих вирионов заготавливаются в виде многих комплектов: один вирион, проникший в клетку, способен запустить синтез деталей для нескольких сот или даже тысяч дочерних вирионов. Все это сложное хозяйство требует управления, и мы еще далеко не все знаем о том, как управляются эти процессы.

Когда в зараженной клетке накопится достаточное количество «заготовок» для будущих вирусных частиц, наступает фаза «сборки деталей», или к о м п о з и ц и я. Такая самосборка характерна для многих наиболее просто организованных вирусов (полиомиелита, табачной мозаики и др.). Она была воспроизведена в опытах, в которых смешивали вирусную нуклеиновую кислоту с вирусным белком и получали вирионы табачной мозаики, не отличавшиеся от образованных естественным путем в листьях растений, зараженных этим вирусом.

Процесс самосборки происходит обычно вблизи оболочки клетки, которая принимает в нем самое непосредственное участие. В составе вирусной частицы часто обнаруживаются вещества, характерные для клетки, в которой размножается данный вирус. Например, у вируса гриппа заключительный этап формирования вирусной частицы — своеобразное обволакивание ее слоем клеточной мембраны. Нуклеотид проходит через цитоплазматическую мембрану, образуя выпячивание и одновременно окружая себя внешней оболочкой, которая замыкается,

и вирион отпочковывается во внешнюю среду. Образно говоря, клетки не только кормят и поят вирусы, но на прощание еще и одевают их.

Итак, мы перешли к последней фазе взаимодействия вирусов с клетками — в ы х о д у дочерних вирусных частиц. Процесс освобождения вирусного потомства в одних случаях может продолжаться несколько часов. Иногда зараженные клетки могут даже делиться и живут довольно долго, постоянно продуцируя вирус. При этом не требуется нового заражения, так как вирусные частицы переходят при делении в дочерние клетки.

Существует и другой способ выхода вируса из клеток, свойственный просто устроенным вирусам, которые проникают через бреши в наружной клеточной мембране. Клетки при этом быстро погибают, а в окружающей среде накапливаются сотни и тысячи новых вирусных частиц. Естественно, вирионы при этом лишены оболочки.

Весьма своеобразно происходит выход потомства у бактериофагов. Он сопровождается обычно быстрым растворением (лизис) бактериальных клеток под действием особого фермента, который накапливается в клетке параллельно размножению фага и приводит ее к разрушению и гибели. Под электронным микроскопом хорошо видно, как это происходит. Иногда бактерии как бы взрываются, в других случаях в середине или на одном из концов бактерии образуется отверстие, через которое вытекает ее содержимое. Из одной погибшей бактерии может освободиться до нескольких сотен новых частиц фага. Процесс размножения фагов продолжается до тех пор, пока не будут уничтожены все чувствительные к этому фагу бактерии.

Для вирусов оспы, полиомиелита, энцефалитов также характерен быстрый выход в окружающую среду. Многие вирусы человека и животных (герпеса, свинки, реовирусы) выходят из клетки по мере созревания. До момента гибели клеток они успевают проделать несколько циклов размножения, постепенно истощая синтетические ресурсы клеток и вызывая их разрушение.

В отдельных случаях вирусы могут накапливаться внутри клеток, образуя кристаллоподобные скопления (вирус бешенства, аденовирусы и др.), которые называют тельцами включений (рис. 7). При гриппе, бешенстве, оспе такие тельца обнаруживают в цитоплазме клеток, при весенне-летнем энцефалите, желтой лихорадке, герпесе и полиомиелите — в ядре; при некоторых

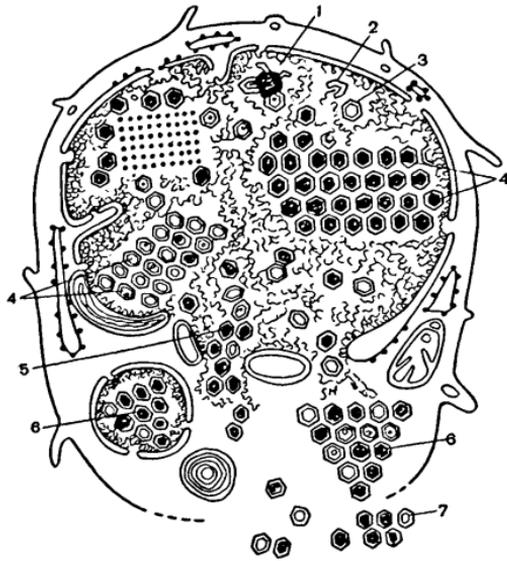


Рис. 7. Схема размножения аденовирусов в живой клетке:

1, 2, 3 — формирование дочерних вирионов в ядре клетки; 4 — внутриядерное скопление вирионов в виде кристаллов; 5 — переход дочерних вирионов из ядра в цитоплазму; 6 — скопление вирионов в цитоплазме; 7 — выход вирионов из клетки.

инфекциях (корь) тельца включений находят и в ядре, и в цитоплазме. В подавляющем большинстве случаев они представляют собой скопление или колонии вирусов.

Высокая специфичность внутриклеточных включений при вирусных болезнях позволяет использовать этот признак для диагностики. Например, обнаружение в нервных клетках головного мозга цитоплазматических включений (так называемые тельца Негри) является основным доказательством заболевания бешенством, а наличие специфических образований круглой или овальной формы (так называемые тельца Гуарниери) в эпителиальных клетках указывает на заболевание оспой. Включения описаны также при энцефалите, детском спинальном параличе, ящуре и других болезнях. Вирусы растений образуют очень своеобразные включения кристаллической формы.

Как видим, размножение вирусов происходит особым, ни с чем не сравнимым, способом: сначала вирусные частицы проникают внутрь клеток, и освобождаются вирусные нуклеиновые кислоты, затем заготавливаются детали будущих вирусных частиц; заканчивается размножение сборкой новых вирусных частиц и выходом их в окружающую среду. Выпадение любого из указанных этапов приводит к нарушению нормального цикла и вле-

чет за собой либо полное подавление размножения вирусов, либо появление неполноценного потомства.

Поразительно, как вирусы, которые в десятки и даже сотни раз меньше клеток, умело и уверенно распоряжаются хозяйством клетки. Для построения себе подобных они используют материалы и энергию клеток. Размножаясь, они быстро истощают запасы клетки и глубоко, часто необратимо, нарушают обмен веществ, что в конечном счете является причиной гибели клеток.

Глава 6

ЕДИНОБОРСТВО, ИЛИ КТО КОГО?

(кое-что о формах взаимодействия вирусов с клетками — острые, хронические, дремлющие и медленные инфекции)

Отношения вирусов с клетками сложны и многообразны. В одних случаях быстро развивается болезнь, которая закономерно заканчивается гибелью клеток, в других — вирус, проникший внутрь клетки, может длительное время не проявлять своего вредоносного действия. Первый тип взаимодействия называется литической, явной, или острой, инфекцией, второй — латентной, или маскированной. В первом случае болезнь протекает быстро, при втором наблюдается ее длительное хроническое течение. Клетки при этом сохраняют внешне здоровый вид, и поэтому такое заболевание трудно распознать. Между этими двумя крайними видами взаимодействия вирусов с клетками существует множество переходных форм.

При острой инфекции вскоре после контакта с вирусом начинается разрушение клеток: они сморщиваются и округляются. Постепенно не остается ни одной живой клетки, и на месте цветущей культуры можно обнаружить лишь бесформенные остатки погибших клеток. Этот процесс напоминает острую инфекционную болезнь со смертельным исходом. Такую картину могут вызвать вирусы оспы, полиомиелита, ящура и др.

При латентной инфекции вирусы могут оставаться в клетке неопределенно долгое время, не оказывая характерного болезнетворного действия. Больше того, они могут передаваться потомству этой клетки и переходить из поколения в поколение. Латентные вирусные инфекции встречаются в природе чаще, чем острые.

У человека и животных они наблюдаются при таких заболеваниях, как герпес, энцефаломиелит, грипп, гепатиты и, возможно, опухоли. Вирусы, вызывающие эти заболевания, могут очень долго (иногда всю жизнь) оставаться в организме, не обнаруживая своего присутствия.

Один из предполагаемых механизмов столь длительного сохранения — интеграция или встраивание генетического материала вирусов и клеток, что доказано для некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Для таких случаев предложен термин «интегративные болезни». При ослаблении организма в результате неблагоприятных воздействий (охлаждение, длительное воздействие солнечных лучей, рентгеновских лучей, стрессы) вирусы могут активизироваться и проявлять свое болезнетворное действие. Под влиянием перечисленных провоцирующих факторов скрытая бессимптомная вирусная инфекция переходит в явное заболевание.

Естественно, реакция организма на внедрение непрошеных пришельцев зависит от многих причин. Здесь и количество заражающего вируса, и путь его проникновения (так называемые ворота инфекции), и состояние защитных сил организма и многое другое. В зависимости от этого результат встречи с вирусами может быть очень различным. В качестве примера упомянем прежде всего вирусы группы герпеса. Вирус 1-го типа вызывает местные поражения кожи, слизистых оболочек и глаз, вирус 2-го типа поражает половые органы. Эти болезни имеют упорный рецидивирующий характер и могут многократно повторяться после более или менее длительных перерывов. К этой же группе относятся вирусы, вызывающие опоясывающий лишай, инфекционный мононуклеоз и цитомегалию. Предполагается, что эти вирусы, особенно последний, повреждают иммунную систему организма и тем самым делают его плохо защищенным от других инфекций.

Из других вирусных инфекций, склонных к длительному бессимптомному пребыванию в организме, назовем гепатит В. При этом заболевании часто наблюдается так называемое здоровое вирусоносительство, опасное не столько для носителя, сколько для окружающих. К сожалению, таких «владельцев» у вируса гепатита очень много. По предварительным подсчетам, число их на нашей планете достигает около 200 млн. Они-то и поддерживают постоянно высокий уровень этого тяжелого заболевания.

МЕДЛЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Так называемые медленные вирусы вызывают поражение головного мозга. Подострый склерозирующий панэнцефалит, прогрессирующий краснушный панэнцефалит — дело уже известных вам вирусов кори и краснухи. Эти болезни встречаются нечасто, но, как правило, протекают очень тяжело и заканчиваются фатально. Еще реже наблюдается прогрессирующая многофокусная лейкоэнцефалопатия, за которую ответственны два вируса — полиомы и обезьяний вакуолизирующий вирус 40 (ОВ40). Третий представитель этой группы — вирус папилломы — вызывает обычные бородавки. Из названий вирусов папилломы, полиомы и вакуолизирующего составлено название всей группы вирусов папова.

Из других медленно прогрессирующих вирусных поражений головного мозга упомянем болезнь Крейтцфельда-Якоба, сопровождающуюся снижением интеллекта, развитием парезов и параличей, затем комой, приводящей к смерти. К счастью, число таких больных невелико, приблизительно 1 на миллион. Близкая по клинической картине болезнь, называемая куру, была обнаружена на Новой Гвинее у сравнительно немногочисленной народности форе. Болезнь, как оказалось, связана с ритуальным каннибализмом — поеданием мозгов родственников, умерших от куру. Наибольшей опасности заразиться были подвержены женщины и дети, принимавшие самое непосредственное участие в извлечении, приготовлении и поедании заразных мозгов. Вирус, по-видимому, проникал через порезы и расчесы кожи. Запрещение каннибализма, которого добился один из пионеров изучения куру американский вирусолог К. Гайдусек, привело практически к ликвидации этого смертельного заболевания.

ВИРУСЫ И РАК

Из всех известных способов сосуществования вирусов и клеток наиболее загадочным представляется вариант, при котором генетический материал вирусов объединяется с генетическим материалом клетки, что приводит к так называемой интеграции геномов. В результате вирус становится как бы нормальным компонентом клетки, передаваясь при делении из поколения в поколение.

Первоначально процесс интеграции был детально изучен на модели бактериофагов (вирусов бактерий). Давно

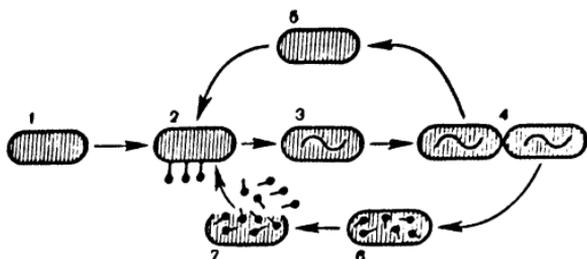


Рис. 8. Явление лизогении:

1 — нормальная бактериальная клетка; 2 — клетка, зараженная фагом; 3 — лизогенная бактерия, содержащая профаг; 4 — деление лизогенных бактерий; 5 — освобождение от профага; 6 — индукция размножения фагов, 7 — гибель бактерий с выходом фагового потомства.

известны бактерии, способные образовывать фаг без заражения, как бы самопроизвольно. Свойство производить фаг они передают потомству. Фаг, полученный из этих, так называемых лизогенных, бактерий называют умеренным. Если заразить свежие чувствительные бактерии, то размножения фага и гибели микроорганизмов не происходит — фаг как бы переходит в неинфекционную форму. Бактерии продолжают хорошо расти на питательных средах, имеют обычную морфологию и отличаются от незараженных только тем, что приобретают устойчивость к повторному заражению. Они передают фаг потомству, у которого разрушается и погибает только ничтожно малая часть (1 на 10 тыс.) дочерних клеток. Создается впечатление, что в этом случае в борьбе с фагом победила бактерия. На самом деле это не так. Когда лизогенные бактерии попадают в неблагоприятные условия, например подвергаются облучению ультрафиолетовыми или рентгеновскими лучами или воздействию сильных окислителей, фаги активизируются и переходят в первоначальную форму. Большинство клеток при этом распадается и начинает продуцировать фаги как при обычной острой инфекции. Это явление называется индукцией, а факторы, ее вызывающие, — индуцирующими факторами (рис. 8).

Явление лизогении исследовали во многих лабораториях мира. Был накоплен большой экспериментальный материал, показывающий, что умеренные фаги существуют внутри бактерий в виде так называемых профагов, представляющих собой объединение (интеграцию) ДНК-фагов с хромосомами бактерий. Профаг синхронно раз-

множается вместе с клеткой и представляет с ней как бы единое целое. Являясь своеобразной субъединицей клетки, профаги в то же время выполняют свою собственную функцию — они несут генетическую информацию, необходимую для синтеза полноценных частиц данного типа фага. Это свойство профага реализуется как только бактерии попадают в неблагоприятные условия: индуцирующие факторы нарушают связи между хромосомой бактерии и профагом, активизируют его. Лизогения широко распространена в природе. У некоторых бактерий (стафилококки, возбудители брюшного тифа) почти каждый представитель является лизогенным.

Нечто подобное обнаружено и у вирусов животных, главным образом у возбудителей злокачественных заболеваний. В настоящее время известно около 40 вирусов, вызывающих лейкозы, рак и саркому у хладнокровных (лягушки), пресмыкающихся (змеи), птиц (куры) и млекопитающих (мыши, крысы, хомяки, обезьяны). При введении таких вирусов здоровым животным закономерно наблюдается развитие злокачественного процесса. Что касается человека, то здесь дело обстоит много сложнее. Основная трудность работы с вирусами — кандидатами на роль возбудителей рака и лейкоза человека состоит в том, что подобрать подходящее лабораторное животное обычно не удается.

Советский вирусолог Л. А. Зильбер в 1948—1949 гг. разработал вирусогенетическую теорию происхождения рака. Предполагается, что нуклеиновая кислота вирусов объединяется (интегрируется) с наследственным аппаратом (ДНК) клетки, как в описанном выше случае с бактериофагами. Такое внедрение не проходит без последствий: клетка приобретает новые свойства, одно из которых — способность к ускоренному размножению. Так возникает очаг молодых, быстро делящихся клеток (предрак), приобретающих способность к безудержному росту, в результате чего образуется опухоль.

Онкогенные вирусы малоактивны. Они не способны разрушать клетку, но могут вызвать в ней наследственные изменения, причем опухолевые клетки как будто бы больше не нуждаются в вирусах. Действительно, в уже возникших опухолях вирусы часто не обнаруживаются. Это позволило предположить, что вирусы в развитии опухоли играют как бы роль спички и могут не принимать участия в возникшем пожаре.

Очень важные открытия, касающиеся механизма воз-

никновения рака, были сделаны сравнительно недавно. Ранее было замечено, что после заражения клеток онкогенными вирусами наблюдается два необычных явления. Зараженные клетки, как правило, сохраняют нормальный вид, и никаких признаков болезни обнаружить не удастся. При этом вирусы в клетках словно исчезают. В составе онкогенных РНК-содержащих вирусов обнаружен специальный фермент — обратная транскриптаза, осуществляющая синтез ДНК-копий на РНК-матрицах. После возникновения ДНК-копий они объединяются с ДНК клеток и передаются их потомству. Эти так называемые провирусы можно обнаружить в составе ДНК клеток животных, зараженных опухолевыми вирусами. По-видимому, они должны быть и в организме человека.

Итак, в случае интеграции «секретная служба» вирусов маскируется и может долгое время ничем себя не проявлять. При более внимательном изучении оказывается все же, что присутствие вирусов можно обнаружить по появлению новых антигенов на поверхности клеток (так называемые поверхностные антигены). Клетки, содержащие в своем составе онкогенные вирусы, трансформируются, приобретают способность к безудержному росту, что является чуть ли не первым признаком злокачественности. Предполагается, что трансформацию вызывает специальный белок, который закодирован в геноме вируса. Беспорядочное деление приводит к образованию очагов, или фокусов, трансформации. Если это происходит в организме, возникает предрак. Появление на клеточных мембранах поверхностных опухолевых антигенов делает их «чужими» для организма, и они начинают распознаваться иммунной системой как мишень.

Почему же развиваются опухоли? Здесь мы вступаем в область предположений и догадок. Известно, что опухоли чаще возникают у пожилых людей, когда иммунная система становится менее активной. Возможно, скорость деления трансформированных клеток, которая носит безудержный характер, обгоняет иммунный ответ. Возможно, наконец, и этому есть много доказательств, что онкогенные трансформирующие вирусы подавляют иммунную систему или, выражаясь научным языком, обладают иммуносупрессорным действием. В некоторых случаях иммуносупрессию вызывают сопутствующие вирусные заболевания или даже лекарства, которые дают

больным, например при пересадке (трансплантации), чтобы подавить грозную реакцию отторжения пересаженного органа или ткани.

Дальнейшее изучение опухолеродных вирусов позволило выявить в их составе онкогены — раковые гены, вследствие деятельности которых нормальные клетки превращаются (трансформируются) в опухолевые. Они могут быть двоякого рода. Одни из них являются обязательной составной частью генетического аппарата вирусов, и об их происхождении можно лишь строить догадки. Помимо трансформирующего действия на клетки, эти гены выполняют функции, необходимые для размножения самих вирусов. Онкогены такого рода имеют ДНК-содержащие опухолеродные вирусы, входящие в семейства вирусов оспы, герпеса, аденовирусов и паповавирусов.

Другие онкогены, характерные для РНК-содержащих опухолеродных вирусов, не нужны для размножения вирусов, более того — они нередко делают их дефектными, неспособными к размножению без вируса-помощника. Эти онкогены имеют клеточное происхождение (и в нормальной клетке имеются гены, сходные с вирусными онкогенами), вследствие чего их нередко называют протоонкогенами. Мы уже упоминали о том, что геном онкогенных вирусов входит в состав клеточного генома (интегрирует с ним), более того — интеграция является обязательной стадией размножения опухолеродных РНК-содержащих вирусов (онковирусов). В ходе репликации (размножения) геном онковируса может захватывать близлежащие клеточные гены, которые становятся вирусными онкогенами.

Аналогичные процессы могут происходить и без участия вирусов, роль которых выполняют блуждающие («прыгающие») гены, или транспозоны, имеющиеся в нормальных клетках. Эти гены в отличие от обычных могут перемещаться в разные места генома. Их важной особенностью является наличие особых структур, так называемых промоторов, стимулирующих транскрипцию соседних с ними генов. При перемещении они могут захватывать соседние гены и перемещать их в другие участки генома. Таким образом, транспозоны могут либо переносить клеточные гены в необычные для них места, либо с помощью промоторов заставлять функционировать «молчащие» гены. Если эти гены играют важную роль в нормальной жизнедеятельности клетки

(включая размножение), то переносят их в новое место или под сильный промотор (стимулятор синтеза иРНК для синтеза соответствующих белков) резко нарушает жизнедеятельность клеток. При изучении онкогенеза оказалось, что онкогены кодируют синтез регуляторных белков — протеинкиназ, эпидермальные факторы роста, белки, связывающие ДНК и др. При этом вирусные и клеточные онкогены, происходящие от нормальных клеточных генов, претерпевают изменения вследствие мутаций.

Канцерогенез — многоступенчатый процесс, в котором участвуют несколько или по крайней мере два онкогена. Один из них вызывает беспредельное размножение клеток, делающих их культуру бессмертной (иммortalизация). При вирусном канцерогенезе этот ген часто бывает вирусным. Другой (часто он бывает клеточным) вызывает злокачественное перерождение (трансформация) клеток.

Таким образом, вирусный канцерогенез является частным случаем общего (невирусного) канцерогенеза, связанного с деятельностью, а точнее с ошибками в функционировании блуждающих генов, или транспозонов. Естественно, что не эти ошибки, а нормальная деятельность является основой существования транспозонов, делающих геном клеток бактерий, растений и животных мобильным, быстро реагирующих на изменение условий внешней среды, а рак и лейкозы у животных являются своеобразной платой за ошибки, совершаемые в процессе функционирования транспозонов. Характерно, что вирусы, имитирующие деятельность транспозонов, сходны с ними и по строению соответствующих участков генетического аппарата, вплоть до наличия в них сильных промоторов.

Таким образом, изучение опухолеродных вирусов позволило понять многие стороны общего канцерогенеза, в котором вирусам отводится роль частных факторов общих патологических процессов, результатом которых является превращение нормальной клетки в раковую.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСОВ С КЛЕТКАМИ

Взаимоотношения вирусов с клетками зависят от многих условий и определяются прежде всего свойствами вирусов и чувствительностью клеток. Например, к клеткам, не содержащим соответствующих рецепторов,

вирус не может прикрепиться, а следовательно, проникнуть внутрь и начать разрушительное действие. Но и при наличии рецепторов клетки могут оказаться нечувствительными к вирусу, и инфекционный процесс в них не разовьется. Наконец, если клетки чувствительны к вирусу, это еще не означает, что он обязательно убьет их. В природе, пожалуй, нет вирусов, способных заражать и убивать все клетки. Обычно исход взаимодействия вирусов с клетками зависит от количества проникшего вируса (так называемая множественность заражения).

В организме действие вирусов вызывает активное противодействие, выражающееся в образовании интерферона и включении системы иммунитета. Вирусные белки, будучи чужеродными для организма, играют роль антигенов, вызывая в ответ образование антител. Основная их функция — находить и обезвреживать антигены. В этой работе антителам помогают многочисленные иммунные клетки, которые захватывают и переваривают вирусные частицы.

Организм не только не расправляется с проникшим в него вирусом, но и готовится к будущим встречам с ним. Давно замечено, что переболев человек редко вновь заболевает той же вирусной болезнью. Но, если это все же происходит, заболевание протекает гораздо легче.

Для защиты от вирусов человек совсем не обязательно должен встречаться с ними. Известно, например, что грудные дети редко болеют вирусными инфекциями. Природа позаботилась, чтобы ребенок получал иммунитет пассивно с кровью матери в период беременности и с молоком после родов. Материнское молоко надежно защищает кишечник ребенка, т. е. главные ворота инфекции. Кроме того, детей вакцинируют против основных вирусных болезней, о чем мы расскажем дальше.

Немаловажную роль в защите от вирусов играет воспалительная реакция, направленная на ограничение распространения вирусов и фиксацию их в воротах инфекции. При этом, помимо всем известных макрофагов, противовирусный эффект вызывают повышение температуры и увеличение кислотности среды. Так специфические (иммунитет) и неспецифические (интерферон, воспалительная реакция и др.) стражи неусыпно охраняют здоровье.

Если проанализировать все, что мы теперь знаем о вирусах, можно прийти к парадоксальным выводам.

С одной стороны, вирусы могут преодолеть все барьеры и вызвать заболевание; с другой — организм способен успешно бороться с ним. Эти два крайних варианта можно рассматривать как единоборство, в котором побеждает одна из сторон, но между ними располагается множество других исходов. Например, и, возможно, это самый распространенный вариант, враги длительно сосуществуют, не нанося друг другу видимых повреждений. Такое сосуществование может продолжаться месяцы, годы и даже десятилетия. Как это ни странно, оно взаимовыгодно. С точки зрения вируса, — он нашел себе хозяина, который его кормит; с точки зрения организма, — он не болеет и платит за это сравнительно невысокую дань. Тем не менее установившееся равновесие непрочно, оно существует до поры, до времени. Механизмы такого равновесия многообразны и до конца не изучены. В одних случаях большинство клеток организма может быть нечувствительно к вирусу, но небольшая часть клеток-мутантов все же позволяет ему незначительно размножаться и таким образом существовать. В других случаях мутантным (генетически измененным) является уже вирус. В процессе его размножения образуются неполноценные вирионы — частицы, в которых частично или полностью отсутствует генетический материал (РНК или ДНК). Такие вирионы определяются как дефектные. Это означает, что, будучи сами по себе неполноценными, они нарушают образование нормальных вирионов.

Далее следует упомянуть встречающиеся в природе температурочувствительные мутанты вирусов, способные размножаться лишь при определенных температурах. Поэтому повышение температуры, столь характерное для вирусных болезней, убивает эти вирусы, а нормализация температуры поддерживает размножение выживших вирионов до количества, вызывающего новое повышение температуры. Так устанавливается волнообразный процесс динамического равновесия в этом случае.

Однако вернемся к организму. Существует широкая индивидуальная вариабельность в способности организма продуцировать интерферон, антитела и другие защитные факторы. Мы не говорим здесь о врожденных дефектах иммунитета, а имеем в виду так называемую нормальную резистентность организма. Уровень ее может повышаться и снижаться в зависимости от многих условий (стрессы, питание, погода, возраст). Естествен-

но, вирусы, периодически попадающие в организм, могут оказаться на благоприятной или неблагоприятной для них почве, и в первом случае вызвать болезнь, а во втором — погибнуть или затаиться. Размножение их в этом случае идет вяло и присутствие ничем не проявляется, хотя полного уничтожения тоже не происходит.

Для простоты изложения мы условно разделили возможные варианты сосуществования вирусов и клеток. На самом же деле в организме они могут сочетаться, что намного усложняет анализ латентных и хронических инфекций, которые, как теперь становится ясно, встречаются гораздо чаще, чем острые вирусные заболевания.

В заключение вспомним еще об одном механизме взаимодействия вирусов с клетками. Попавшим под иммунный пресс вирусам не остается ничего другого, как несколько видоизмениться и таким образом избежать нейтрализующего действия антител и других иммунных механизмов. Такой антигенный дрейф дает им возможность выжить. Это явление хорошо объясняется дарвиновскими законами о борьбе за существование и выживание наиболее приспособленных. Описанный вариант дрейфа мы проиллюстрируем позже на примере вируса гриппа.

Глава 7

ОТ СЛОЖНОГО К ПРОСТОМУ

(эволюция методов вирусологии)

Нет, мы не ошиблись в названии этой главы, так как методы вирусологии развивались именно так — от сложного к простому, а не наоборот. Сначала были разработаны методы исследования даже не вируса как такового, а вирусной инфекции, затем, когда научились выделять вирус в чистом виде, появилась возможность изучать не только вирусную инфекцию, но и сам вирус, и лишь значительно позже стало возможным изучение составных частей вируса — его нуклеиновой кислоты, белков, липидов, углеводов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

А началось, как уже было сказано в первой главе, с того, что научились отличать вирусы от бактерий, а точнее — вирусные инфекции от бактериальных с по-

мощью ультрафильтров Шамберлана и Беркефельда. Этот немудреный прием позволил Д. И. Ивановскому открыть мир вирусов, а сами вирусы многие годы обозначались как фильтрующиеся вирусы, или ультра-вирусы.

Вплоть до середины 30-х годов экспериментальные заражения животных или растений и ультрафильтрация являлись главными методами распознавания вирусов. Наиболее часто в качестве экспериментальных животных использовались белые мыши, белые крысы, морские свинки и кролики. Их и теперь можно встретить в вирусологических лабораториях, где они применяются с другой целью, чем на заре развития вирусологии.

К сожалению, жатва, собранная при использовании экспериментальных животных, была относительно невелика, так как они невосприимчивы к большинству вирусных инфекций человека. Когда речь шла о вирусах домашних животных, работа облегчалась: эти животные и становились экспериментальной моделью. Таким путем гениальный Л. Пастер выделил и ослабил, сделав возможным применение для прививок, вирус бешенства путем внутримозговых пассажей на кроликах еще до начала вирусологической эры. Второй из открытых вирусов — вирус ящура, поражавший крупный рогатый скот, был выделен путем заражения телят филтратами пораженных тканей. Таким же путем были выделены от кур и пассированы на курах онкогенные вирусы (миелобластоза и саркомы Рауса). К ним надо добавить вирусы чумы птиц, ложного бешенства, чумы собак и рогатого скота, бородавок разных видов животных, а также некоторые вирусы насекомых и несколько десятков вирусов растений.

К середине 30-х годов с помощью лабораторных животных были открыты возбудители гриппа и герпеса. К вирусу гриппа весьма чувствительными оказались хорьки. Использование обезьян в качестве лабораторных животных позволило открыть вирусы оспы, полиомиелита, желтой лихорадки, денге. В 40-е — 50-е годы была показана высокая чувствительность новорожденных животных — мышей, крыс и хомяков к разным вирусам, особенно к вирусам, передающимся членистоногими (арбовирусы). Именно путем естественного заражения (укусы насекомых в природных очагах арбовирусов) или при введении вирусосодержащего материала в мозг было открыто подавляющее большинство известных в настоя-

щее время арбовирусов. Открытие новых вирусов этими методами продолжается до сих пор.

В настоящее время стандартные лабораторные животные — мыши, крысы, морские свинки, кролики, нечувствительные к большинству вирусов человека и животных, нашли другое применение. Для идентификации любого вируса требуется сыворотка, содержащая антитела против него. Такую сыворотку можно получить путем иммунизации лабораторных животных препаратами вируса, желательного хорошо очищенного от примесей. Такая сыворотка нейтрализует только тот вирус, которым были иммунизированы лабораторные животные. В каждой вирусологической лаборатории имеется набор сывороток, специфически нейтрализующих разные вирусы. Без постановки реакции вируса с антителами (иммунологическая диагностика вирусов) были бы невозможными не только исследования, но и первичная идентификация вирусов.

КУРИНЫЕ ЭМБРИОНЫ

В середине 30-х годов австралийский вирусолог Ф. Бернет «открыл» новое для вирусологии экспериментальное животное — куриные эмбрионы. Для заражения вирусами обычно используют 10—12-дневные куриные зародыши, у которых в это время хорошо развиты оболочки — хорионаллантоисная и амниотическая. При заражении их разными вирусами может развиваться вирусная инфекция. При этом размножение вируса происходит в течение 3—4 дней, когда иммунитет еще не успевает развиваться.

Использование куриных эмбрионов позволило выделить еще несколько вирусов человека — парагриппа, свинки, оспы, гриппа (последние два раньше были выделены от обезьян и хорьков). Однако главное достоинство куриных эмбрионов заключалось не в этом. При заражении экспериментальных животных, чувствительных к тому или иному вирусу, этот последний накапливается во внутренних органах или нервной ткани, откуда его трудно выделить в чистом виде, освободив от клеточных белков. Иное дело куриные эмбрионы: размножаясь в зародышевых оболочках, вирус выделяется в аллантоисную и амниотическую жидкость, где накапливается в громадных количествах (до нескольких миллиардов вирионов в 1 мл). В дальнейшем вирус может быть

осажден в центрифуге и дополнительно очищен разными методами.

Применение куриных эмбрионов привело к подлинной революции в изучении вирусов, которая была продолжена и завершена введением в вирусологическую технику метода культур тканей. Особенно важное значение имела техника культивирования вирусов в куриных эмбрионах для изучения вируса гриппа. Было обнаружено, что вирусы гриппа склеивают (агглютинируют) эритроциты зародыша курицы. На основе этого феномена была разработана техника реакции агглютинации эритроцитов, которая и до сих пор широко применяется для диагностики гриппа и многих других вирусных инфекций. Выделение препаратов очищенного вируса гриппа дало возможность исследовать химический состав вируса гриппа и других вирусов, размножающихся в куриных зародышах, изучить динамику их размножения и др. Техника работы с вирусами на куриных эмбрионах сохранила свое значение и в настоящее время. Кроме куриных эмбрионов, в некоторых случаях используются эмбрионы других птиц — уток, перепелок.

КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ

Попытки выращивать клетки вне организма, притом успешные, предпринимались еще в прошлом столетии. Однако только в конце 40-х годов XX века в связи с развитием производства тонких химических реактивов стало возможным получение питательных сред для выращивания клеток вне организма в виде однослойной культуры тканей. Такие однослойные культуры клеток обезьян были получены американским ученым Д. Эндерсом и его сотрудниками, и на них был выращен вирус полиомиелита. Вскоре были получены культуры разных тканей человека и многих видов животных. За этим последовал настоящий взрыв открытий вирусов человека и животных. Примерно $\frac{2}{3}$ ныне известных вирусов были открыты за два десятилетия, прошедшие после введения в вирусологию метода однослойных культур тканей.

При заражении животного патогенным для него вирусом развивается болезнь с характерными для нее симптомами. При заражении культуры клеток вирусом, к которому эта культура чувствительна, обычно наблюдаются так называемые цитопатические проявления, т. е.

изменения или повреждения клеток, характерные для того или иного вируса. Так, вирус полиомиелита вызывает гибель клеток и разрежение клеточного пласта, аденовирус вызывает округление клеток и постепенную их гибель, при заражении вирусом кори происходит слияние клеток и образование гигантских клеток (симпласты), содержащих несколько ядер, при заражении клеток вирусами оспы в них появляются своеобразные включения, в которых происходит размножение вируса. Цитопатическое действие проявляется различно у разных вирусов и на разных клетках.

При смешивании вируса с иммунной к нему сывороткой происходит нейтрализация вируса, и поэтому в клетках, зараженных такой смесью, цитопатический эффект не проявляется. Это наблюдение легло в основу метода титрования вирусов по цитопатическому эффекту. Титрование — это прием количественного определения вируса, при котором разведениями вируса 1:10, 1:100, 1:1000 и т. д. заражают чувствительные к нему клетки. Максимальное разведение вируса, вызывающее цитопатический эффект у единичных клеток клеточного пласта (монослоя), принимают за инфекционную дозу вируса. Подобным образом определяют и активность иммунных сывороток, только в этом случае берут одну и ту же дозу вируса, которую смешивают с разными разведениями иммунной сыворотки.

При использовании культур тканей, так же как и на куриных эмбрионах, удается получить очищенный вирус, который выделяется из клеток в жидкую культуральную среду. Отсюда его можно выделить, осадив в центрифуге, а затем очистить, применяя для этой цели разные методы.

Различают первичные и перевиваемые культуры тканей. Первичные готовят из органов умерщвленного животного или трупа человека, взятых в течение ближайших часов после смерти, когда большинство клеток еще сохраняют свою жизнеспособность. Кусочки органов тщательно измельчают для удаления мертвых клеток. Клеточную взвесь переваривают раствором трипсина. Затем клетки отмывают, взвешивают в культуральной (питательной) среде и разливают в плоскодонные бутылки (матрацы) или чашки. Для соблюдения стерильности все процедуры проводят в специальных боксах и к культурам клетки добавляют антибиотики, препятствующие росту случайно попавших бактерий.

Если выросшие клетки перенести в новые матрацы и чашки, то может вырасти вторичная культура, а при многократных перевивках удастся получить перевиваемые культуры тканей. В настоящее время имеются многие сотни разных перевиваемых культур тканей человека и животных, которые чувствительны к разным вирусам и широко применяются для проведения вирусологических исследований.

Мы уже говорили, что культуры тканей в вирусологии произвели подлинную революцию в этой науке, так как позволили перейти от изучения вирусной инфекции к изучению самого вируса — его строения, химического состава, способа репродукции (размножения); обеспечили возможность следующего этапа развития вирусологии — выхода ее на молекулярный и субмолекулярный уровни. Разновидностью культур клеток и тканей являются органые культуры — кусочки легких, трахеи, печени, почки и других органов, которые в процессе выращивания сохраняют свойственную данному органу структуру. Некоторые вирусы более успешно выращиваются в органных культурах, чем в культурах тканей.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

В 1962 г. вирусологи многих стран собрались на симпозиуме в США, чтобы подвести первые итоги развития молекулярной вирусологии. На этом симпозиуме звучали не совсем привычные для вирусологов термины: архитектура вирионов, нуклеокапсиды, капсомеры. Начался новый период в развитии вирусологии — период молекулярной вирусологии.

Молекулярная вирусология, или молекулярная биология вирусов, — составная часть общей молекулярной биологии и в то же время — раздел вирусологии. Это и неудивительно. Вирусы — наиболее простые формы жизни, и поэтому вполне естественно, что они стали и объектами изучения, и орудиями молекулярной биологии. На их примере можно изучать фундаментальные основы жизни и ее проявления.

С конца 50-х годов, когда начала формироваться синтетическая область знаний, лежащая на границе неживого и живого и занимающаяся изучением живого, методы молекулярной биологии хлынули обильным потоком в вирусологию. Эти методы, основанные на биофизике и биохимии живого, позволили в короткие сроки

изучить строение, химический состав и репродукцию вирусов.

Поскольку вирусы относятся к сверхмалым объектам, для их изучения нужны сверхчувствительные методы. С помощью электронного микроскопа удалось увидеть отдельные вирусные частицы, но определить их химический состав можно только, собрав воедино триллионы таких частиц. Для этого были разработаны методы ультрацентрифугирования. Современные ультрацентрифуги — это сложно устроенные приборы, главной частью которых являются роторы, вращающиеся со скоростью в десятки тысяч оборотов в секунду.

Здесь нет надобности рассказывать о других методах молекулярной вирусологии, тем более что они меняются и совершенствуются из года в год быстрыми темпами. Если в 60-х годах основное внимание вирусологов было фиксировано на характеристике вирусных нуклеиновых кислот и белков, то к началу 80-х годов была расшифрована полная структура многих вирусных генов и геномов и установлена не только аминокислотная последовательность, но и третичная пространственная структура таких сложных белков, как гликопротеид гемагглютинина вируса гриппа. В настоящее время можно не только связать изменения антигенных детерминант вируса гриппа с заменой в них аминокислот, но и рассчитывать прошедшие, настоящие и будущие изменения этих антигенов.

С 1974 г. начала бурно развиваться новая отрасль биотехнологии и новый раздел молекулярной биологии — геновая, или генетическая, инженерия. Она немедленно была поставлена на службу вирусологии. Но об этом мы расскажем несколько позже.

Глава 8

КОРОЛИ ВИРУСОВ

(что мы знаем и чего не знаем о гриппе и гепатите)

ЕГО ВЕЛИЧЕСТВО ГРИПП

Теперь, когда вы получили некоторые общие сведения о том, как устроены вирусы и как они размножаются, пришла пора подробнее поговорить о современном короле вирусов — вирусе гриппа, который сменил на троне ликвидированный вирус оспы и пока не собирается

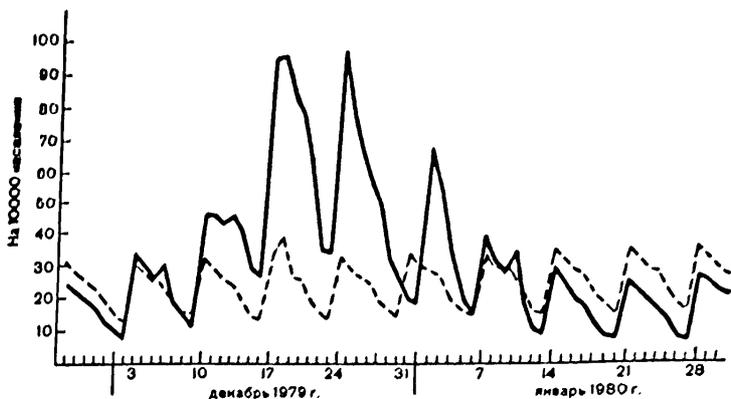


Рис. 9. Ежедневная заболеваемость гриппом и острыми респираторными заболеваниями в Москве в 1979—1980 гг.

без боя оставить свое место. Действительно, до сих пор грипп выделяется среди всех вирусных инфекций и по массовости, и по ущербу, причиняемому здоровью людей. Почти каждую осень с наступлением холодных и дождливых дней начинается волна гриппоподобных заболеваний, которые раньше назывались «простудными катарам» или «острыми катарам дыхательных путей». На фоне их постепенного нарастания в конце декабря, иногда раньше (в ноябре) или позже (в январе или даже в феврале) возникают стремительные эпидемические вспышки гриппа, которые в течение 3—4 нед охватывают население таких больших городов, как Москва или Ленинград, а за 1½ мес — население всей страны. Интенсивность этих эпидемий бывает разная: чаще всего они поражают более 10—12% населения и «день максимума» для Москвы означает не менее 50 тыс. свежезарегистрированных заболеваний (рис. 9). Однако временами эпидемии бывают еще более интенсивными, охватывая 30% населения и больше. Обычно это бывает в пандемические годы, когда волна гриппа поражает население всего земного шара. Например, в 1957 г. в Москве в «день максимума» было зарегистрировано более 100 тыс. заболеваний.

Эпидемии гриппа не только наносят вред здоровью населения, но и причиняют значительный экономический ущерб. Речь идет о миллиардных убытках промышленных предприятий вследствие временной утраты трудоспо-

способности заболевшими или необходимости ухода за больными детьми. Трудно учесть дополнительный вред здоровью населения, причиняемый гриппом, однако известно, что во время эпидемий гриппа увеличивается смертность от сердечно-сосудистых, легочных и других хронических болезней: этим больным грипп нередко выносит смертный приговор.

Возбудители гриппа немногочисленны — вирусы гриппа А, В и С. Наиболее частым виновником эпидемий является вирус гриппа А. Вирус гриппа В сравнительно редко (1 раз в 4—6 лет) вызывает эпидемии, которые развиваются сравнительно медленно, и охватывает менее 8—10% населения. Вирус гриппа С является нечастым возбудителем рассеянных заболеваний и почти никогда не вызывает эпидемических вспышек.

ИСТОРИЯ ЭПИДЕМИЙ ГРИППА

Эпидемиология гриппа своеобразна и не имеет аналогов среди других инфекционных болезней. Грипп передается воздушно-капельным путем. Больной или носитель (часть зараженных переболевает гриппом в бессимптомной форме или со слабо выраженными клиническими проявлениями болезни) выделяет вирус вместе со слизью носоглотки и верхних дыхательных путей не только при кашле и чиханье, но и при разговоре. Поэтому в окружении больных люди легко заражаются, а так как инкубационный период болезни очень короток и не превышает 1—2 дней, возникшая эпидемия распространяется довольно быстро, охватывая все новые и новые восприимчивые контингенты населения. Дальнейшее развитие эпидемии регулируется иммунитетом, который развивается после болезни через 1—1½ нед, и поэтому по мере нарастания иммунной прослойки эпидемия гриппа идет на убыль. В условиях даже большого города на это уходит около 1 мес, а при нынешних широких связях между странами и быстроте транспортных средств эпидемии гриппа в течение немногих месяцев охватывают население многих стран, нередко — полушария или даже всей планеты. Такие обширные эпидемии, охватывающие население всего земного шара, называют пандемиями.

В истории эпидемий гриппа можно различить три периода: до 1889 г., с 1889 г. до окончания второй мировой войны и послевоенное время. Сведения о первых эпидемиях и пандемиях гриппа восходят к средним

векам, хотя достоверность этих данных не абсолютна. Возбудитель гриппа А был открыт только в 1933 г., а возбудитель гриппа В еще позже — в 1940 г. С учетом серологических исследований достоверная диагностика эпидемий гриппа начинается с 1918 г., а при использовании косвенных данных ее можно экстраполировать на вторую половину прошлого века. Тем не менее на основании клинических описаний и данных о быстром распространении болезни можно предположить, что грипп уже существовал в XIV—XV столетиях. О более раннем его существовании ничего не известно, в частности описание эпидемий гриппа отсутствует у врачей Древней Греции и Рима, а также в древних культурах Ближнего Востока, Египта, Индии и Китая. Вполне вероятно, что так называемая английская потница, протекавшая очень тяжело с большим числом смертельных исходов, появившаяся в средние века и «исчезнувшая» в XVIII столетии, на самом деле являлась гриппом.

Установить регулярность развития эпидемий и пандемий в прошлом не удается; в одних случаях они охватывали население немногих стран, в других — грипп распространялся пандемически и поражал население нескольких континентов. Первая достоверно документированная пандемия гриппа (ретроспективно мы знаем, что это был грипп А) возникла в 1889 г. Предполагается, что она началась в Китае, а затем в течение 1½—2 лет распространилась на все страны мира. С этого времени эпидемии и пандемии гриппа стали возникать регулярно.

Следующая пандемия гриппа, печально известная «испанка», зарегистрированная через 29 лет (1918 г.), была необычайно катастрофической: за 2 года она распространилась во все страны мира и поразила около 500 млн человек (т. е. ¼ всего человечества). От нее погибло 20 млн человек. Никогда (ни до, ни после этого) грипп не протекал так тяжело: обычно смертность непосредственно от гриппа относительно невелика, гораздо больше приходится считаться со смертностью от сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, провоцируемых гриппом. Эпидемии гриппа, охватывающие несколько стран, происходили и после. Эпидемии гриппа А повторяются 1 раз в 2—3 года, а эпидемии гриппа В — 1 раз в 4—6 лет. Последние реже бывают самостоятельными, обычно заболевания гриппом В идут

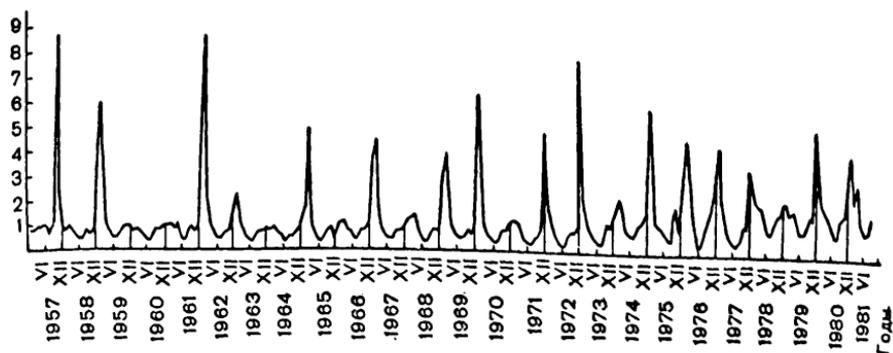


Рис. 10. Динамика развития эпидемий гриппа в СССР в условных показателях (процент по отношению к годовой заболеваемости).

вместе с гриппом А. Такая ситуация сохранилась до послевоенного периода, при этом далеко не все эпидемии в разных странах развивались одновременно.

Следующие три или четыре пандемии имели место уже после открытия вирусов гриппа, и каждая из них, за исключением последней, была вызвана новыми, до того неизвестными вирусами гриппа А. Мы говорим «три или четыре», потому что первая из них (1947—1949 гг.) вряд ли может быть названа пандемией, так как она развивалась медленно, и потребовалось около 3 лет, чтобы сравнительно умеренные эпидемии прошли во всех странах мира. Следующая (бесспорная) пандемия получила название «азиатской», а вызвавший ее вирус — вирусом азиатского гриппа. Она, как и две предшествовавшие, началась в Китае (первый вирус, однако, был выделен в Сингапуре) ранней весной 1957 г., что несколько ограничило ее распространение в северном полушарии, но к концу года она охватила весь мир, вызвав заболевания от 1,5 до 2 млрд человек. После этого эпидемии гриппа стали развиваться почти ежегодно, отличаясь степенью интенсивности (рис. 10). Характерно также, что с этого времени установилась их последовательность (очередность) — в зимние месяцы они развивались в северном полушарии, а когда у нас наступало лето — в южном полушарии, где в это время была зима. Новая пандемия разразилась через 11 лет (1968 г.). Она также началась в Китае и была вызвана вирусом, получившим наименование «гонконгского» по месту выделения. Пандемия развивалась стремительно и поразила не менее 1 млрд человек. Последняя пандемия была своеобразной, значительно менее интенсивной,

нежели две предыдущие, в связи с чем некоторые не считают ее пандемией. Она началась весной 1977 г. в Китае, распространившись в СССР на Дальний Восток и Казахстан осенью того же года. Вирус получил название А (СССР) 77, так как он был выделен советскими учеными и немедленно передан Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Позже выяснилось, что сходные вирусы были выделены летом 1977 г. в Китае, но информация об эпидемии и выделенные штаммы поступили в ВОЗ только в 1978 г.

Итак, во второй половине 50-х годов установился новый тип эпидемического процесса при гриппе. Периодически, несколько чаще, чем раньше стали развиваться пандемии гриппа, охватывающие весь земной шар, а в промежутках между ними — эпидемии, почти ежегодно поражающие поочередно страны южного и северного полушарий нашей планеты,

СТРОЕНИЕ И ГЕНЕТИКА ВИРУСОВ ГРИППА

Возбудители гриппа относятся к наиболее изученным в настоящее время вирусам. Вирионы гриппа диаметром 100—120 нм имеют форму, приближающуюся к шарообразной. Особенностью вируса гриппа является фрагментарность его генома, который в отличие от многих других вирусов представляет собой не непрерывную нить нуклеиновой кислоты, а восемь фрагментов РНК, каждый из которых является отдельным геном.

Как и все другие вирусы, вирусы гриппа обладают определенными генетическими (наследственными) свойствами, которые варьируют у разных разновидностей и штаммов. Для их характеристики используют разные признаки, обозначаемые как генетические маркеры. Разные штаммы вируса гриппа отличаются по антигенным свойствам гликопротеидов — гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N), скорости размножения в куриных эмбрионах, патогенности для мышей, устойчивости к нагреванию и разным химическим веществам и по многим другим признакам.

Некоторые из таких свойств можно получить, культивируя вирусы гриппа в особых условиях. При длительном культивировании вируса при относительно низких температурах можно получить «холодовые варианты», которые будут размножаться при температуре 25—30°C и утратят способность размножаться при температуре 39—

40°C. Если длительно пассировать вирус от мыши к мыши, то через 15—20 пассажей можно получить вирус, убивающий 100% зараженных мышей. Свежевыделенные на куриных эмбрионах вирусы гриппа способны вызвать заболевание человека; после 10—12 пассажей на куриных эмбрионах они перестают быть патогенными для человека, но еще сохраняют способность размножаться в слизистой оболочке дыхательных путей, вызывая развитие иммунитета. Такие вирусы можно использовать в качестве живой гриппозной вакцины. После 25—30 перевивок вирусы утрачивают способность размножаться в слизистой оболочке дыхательных путей человека, но зато накапливаются в куриных эмбрионах в колоссальных количествах (до 10^9 инфекционных единиц в 1 мл).

Известны и другие явления, которые наблюдаются как у вирусов гриппа, так и у многих других вирусов. Если вести пассажи, заражая куриные эмбрионы большими количествами вируса, то в потомстве начнут преобладать неполноценные вирионы, имеющие неполный набор генетического материала, но полный набор вирусных белков. Такие вирионы неспособны вызвать инфекцию, и их обозначают как неполный вирус, или дефектные интерферирующие частицы. Второе название они получили потому, что если ими заразить куриные эмбрионы, то они препятствуют последующей инфекции полноценными вирионами.

Однако одна генетическая особенность вируса гриппа зависит от фрагментарности его генома, которая обеспечивает возможность обмена генами между двумя вирусами, если ими заражены одни и те же клетки. В этом случае в клетке синтезируются два набора одноименных генов двух разных вирусов. Если вирусы относятся к одному серотипу (А, В или С), в потомстве появляются вирусы с разными комбинациями одноименных генов. Особенно легко выделить такие вирусы, если ввести в среду иммунные сыворотки к тем или иным антигенам.

Процессы рекомбинации (пересортировки генов) не только легко воспроизводятся в эксперименте, но часто наблюдаются и в естественных условиях, являясь одной из главных причин изменчивости вирусов гриппа. Они используются для получения штаммов вируса гриппа при приготовлении вакцин.

ВАРИАНТЫ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА

Клетка, зараженная вирусом гриппа, погибает. Уже в первые минуты после начала функционирования вирусного генома, проникшего в клетку, нарушается нормальный синтез клеточных иРНК. Вирусные иРНК связываются в клетках с рибосомами, которые изготавливают вирусные белки по программе, закодированной на вирусных иРНК. Уже через 1—2 ч синтез клеточных белков настолько заторможен, угнетен, что клетка продуцирует преимущественно вирусные белки. Таким образом, центр управления клеткой — ее ядро парализован, рибосомы заняты синтезом вирусных белков, система внутриклеточного транспорта доставляет вирусные белки и дочерние молекулы РНК к местам их сборки, и даже клеточная оболочка, нафаршированная молекулами гемагглютинина, нейраминидазы и мембранного белка, становится как бы вирусной. В соревновании двух геномов — вирусного, молекулярная масса которого составляет около 5×10^6 , и клеточного с молекулярной массой около 1×10^{12} , т. е. в соревновании пигмея и гиганта, гораздо чаще, чем нам хотелось бы, побеждает пигмей. Опустошенная клетка, лишенная собственного обмена веществ и содержащая запасы составных частей вируса, синтезированных в избытке, погибает, а миллионы освободившихся дочерних вирионов занимают новые территории тканей слизистых оболочек. Весь цикл размножения вируса длится менее 8—12 ч. Если учесть, что каждый проникший в клетку вирион дает в потомстве по крайней мере 1000 вирионов, после второго цикла репродукции $10^{3 \times 3} = 10^9$ вирионов, а немного больше чем через сутки $10^{9 \times 3} = 10^{27}$ вирионов. Эти расчеты объясняют, почему при гриппе столь короткий инкубационный период, который не превышает 1—2 сут.

Если бы вирус распространялся беспрепятственно вширь и вглубь, то через 1—2 сут была поражена вся ткань дыхательных путей и наступила бы смерть. В редких случаях так и бывает: развивается так называемый молниеносный грипп, от которого человек погибает в течение 2 сут. Но обычно бывает не так или не совсем так: клетка, в которой размножается вирус, производит и выделяет интерферон, который попадает в соседние клетки, и теперь они уже не беззащитны против вторжения вируса. Интерферон распознает свои и чужие

иРНК. Распознавая чужие иРНК, интерферон препятствует связыванию их с рибосомами и тем самым предотвращает синтез вирусных белков, необходимых для синтеза копий дочерних генов. От борьбы этих двух сил — вирусного генома и клеточного интерферона зависит дальнейшее развитие вирусной инфекции: либо она приостанавливается в самом начале, либо после кратковременного течения наступит выздоровление, либо, наконец, инфекция распространится в легких с развитием смертельной пневмонии.

Эта картина в упрощенном виде показывает три варианта развития гриппозной инфекции. Организм человека не является пластом клеток, по которым распространяется ограниченно или беспредельно вирус гриппа. Пораженные вирусом клетки отторгаются, а продукты их распада всасываются и попадают в кровь, вызывая общее лихорадочное состояние. В пораженной ткани носоглотки, трахеи, бронхов развивается воспаление с повышенным выделением слизи. Вирус проникает также в кровь и может вызвать повреждение эпителия кровеносных капилляров, а выделяясь через почки — эпителия почек.

Но и это еще не все, даже в легких случаях вирус гриппа вызывает резкое угнетение кроветворной и иммунной систем организма, поэтому во время гриппа в крови уменьшается количество лейкоцитов, а функции их подавлены. Активность макрофагов, фагоцитирующих бактерий и оболочек клеток, а также общий иммунитет организма, снижаются. На этом фоне активизируется деятельность бактерий, населяющих дыхательные пути (стрептококки, стафилококки и др.), и вирусов, которые в это время находятся в организме или попадают в него (аденовирусы, парагриппозные и др.), развиваются осложнения гриппа: затяжные риниты, гнойные воспаления придаточных пазух носа, вторичные вирусные бронхиты и пневмонии.

Остановимся на гриппе средней тяжести как на наиболее частом варианте течения заболевания. Важное значение для исхода инфекции имеет выработка интерферона в главном месте развивающейся битвы между вирусами и защитными силами организма — эпителии верхних и средних дыхательных путей, так как это — немедленная реакция клеток на заражение их вирусом. Этот и, возможно, другие, пока еще малоизученные факторы приостанавливают развитие инфекции и обеспе-

чивают начало выздоровления. Лишь в конце 1-й недели болезни, когда основные сражения уже выиграны организмом, появляются первые антитела. Они не очень специфичны, но именно они и завершают работу интерферона, надежно нейтрализуя оставшиеся вирионы и препятствуя их размножению. Через 2 нед появляются специфические антитела. К этому времени собственно гриппозная инфекция уже закончилась и роль их состоит в защите против повторного заражения данным вирусом.

Такова общая схема течения гриппа и процессов, лежащих в его основе, или, как говорят, таков патогенез гриппа. Теперь, зная патогенез гриппа, мы можем понять его клинические проявления.

ОТ ПАТОГЕНЕЗА К КЛИНИКЕ

Для гриппа характерны быстрое начало с лихорадкой, общей интоксикацией и воспалительными процессами в дыхательных путях.

Мы видели, как быстро, лавинообразно накапливается вирус гриппа в пораженных тканях, проникая затем в кровь. Всасывание продуктов распада разрушенных вирусом клеток вызывает развитие лихорадки. Температура быстро поднимается до 38—39°C и выше. Одновременно развивается общая интоксикация, которая выражается в головной боли, боли в глазных яблоках, появляются признаки местного поражения дыхательных путей — насморк, кашель, боль в груди. Поражение эпителия стенок кровеносных сосудов может привести к кровотечениям и точечным кровоизлияниям в верхних дыхательных путях, трахее, бронхах. В случае развития первичной гриппозной пневмонии мокрота содержит прожилки крови, больной мучительно кашляет, дыхание тяжелое; наблюдается синюшность вследствие кислородного голодания, вызванного выключением больших участков кожи.

При молниеносном течении гриппа вирус и продукты клеточного распада в большом количестве поступают в кровь, что вызывает разрушение капилляров внутренних органов и мозга, массивные кровоизлияния, отек мозга, от которого и наступает смерть. К счастью, такое течение гриппа бывает сравнительно редко.

Через 3—4 дня после начала болезни нередко развиваются бактериальные осложнения гриппа. При поражении носа и околоносовых пазух носовая слизь становится гнойной. При развитии бактериальной бронхо-

пневмонии больного мучает кашель, боль в груди, мокрота становится гнойной; даже без специального прослушивания слышны хрипы. Болезнь может затянуться на несколько недель. Теперь она поддерживается уже не вирусом гриппа, а бактериальной микрофлорой.

Больной гриппом требует покоя и ухода. Пребывание в постели предупреждает развитие осложнений, продолжение же работы, даже домашней, может резко отягчить течение болезни. Бравада, проявление активности, общение с людьми не только наносят вред самому больному, но и представляют опасность для окружающих.

Заболееваемость гриппом имеет настолько массовый характер, что госпитализация всех больных не может быть осуществлена. Большая часть больных гриппом остается дома, и за ними ухаживают родные и близкие, которые подвергаются риску заражения гриппом. Чтобы предохраниться от заражения, больного следует поместить в отдельную комнату, а если это невозможно, то хотя бы отгородить его ширмой; выделить больному индивидуальную посуду, которую надо мыть горячей водой; ухаживающие за больным должны носить ватно-марлевую маску. Все это снижает опасность заражения гриппом.

Однако грипп передается не только при кашле и чиханье больного, но и при разговоре. Комната, где находится больной гриппом, наполнена мельчайшими капельками слизи, содержащими вирус, и даже периодическое ее проветривание (больной в это время должен находиться в соседней комнате) не освобождает воздух квартиры от постоянно поступающего вируса. Поэтому во время эпидемий гриппа им часто заболевают все или большинство членов семьи. В настоящее время, когда появились средства химиопрофилактики гриппа, стала возможной защита от заболевания людей, окружающих больного гриппом.

Лечение гриппа может быть этиотропным, патогенетическим и симптоматическим. Этиотропное лечение — это лечение, направленное на причину — вирус гриппа. Специфически действует на вирус гриппа препарат ремантадин. В первые часы болезни он может приостановить развитие гриппозной инфекции. Будучи применен на 1—2-й день болезни, он может облегчить ее течение. Более позднее применение обычно не приносит успеха. К этиотропным средствам относится также виразол, но этот препарат менее эффективен и его целесообразно при-

нимать в комбинации с ремантадином по предписанию врача. Для лечения гриппа используют интерферон. применение которого целесообразно лишь в самом начале болезни, когда организм больного еще не начал вырабатывать свой интерферон.

Патогенетическая терапия позволяет облегчить течение болезни на основании знания механизмов ее развития. Лишь врач, знающий особенности течения болезни у данного пациента, может назначить правильное патогенетическое лечение. К средствам патогенетической терапии относятся также антибиотики и химиотерапевтические препараты, применяемые для профилактики и лечения бактериальных осложнений гриппа.

Симптоматическая терапия имеет целью облегчить страдания и неприятные ощущения больного. Для этого используют обезболивающие средства (по назначению врача), чай с сахаром, подкисленный лимоном и др. Из рациона больного должны быть исключены жирные блюда и пряности.

ПАРАДОКСЫ ИММУНИТЕТА ПРИ ГРИППЕ

Как и всякая другая вирусная инфекция, перенесенный грипп сопровождается выработкой иммунитета. Насколько же прочен этот иммунитет? Ответ на этот вопрос, с первого взгляда, очевиден: иммунитет к гриппу непрочен, так как люди переболевают им в течение жизни много раз. Этому противоречат данные экспериментов на животных, восприимчивых к гриппу (хорьки, мыши), указывающие на прочность иммунитета, приобретенного после заражения или иммунизации вирусом гриппа. Кстати, эти опыты указывают на более прочный иммунитет, вырабатываемый при заражении животных вирусом через носовые пути, чем при подкожном введении вируса, иными словами, они указывают на существование как общего, так и местного иммунитета.

Однако опыты на животных не всегда можно механически перенести на человека. Например, продолжительность жизни упомянутых лабораторных животных исчисляется немногими годами, тогда как человек живет несколько десятилетий.

После того как была установлена изменчивость антигенов вирусных гликопротеидов — гемагглютинина и нейраминидазы, с которыми связан иммунитет к гриппу, стало ясно, что повторные заболевания гриппом

объясняются не слабостью иммунитета к гриппу, а изменчивостью вирусных антигенов. Более подробно мы остановимся на этом ниже, здесь же, чтобы покончить с этим вопросом, расскажем об эксперименте, поставленном самой природой.

В период между 1947 г. и 1957 г. среди населения циркулировал вирус гриппа с антигенной формулой H1N1, т. е. гемагглютинином и нейраминидазой 1-го серотипа (серотип, или серологический тип, означает выраженную разновидность одного из двух антигенов вируса гриппа — гемагглютинина и нейраминидазы). Затем появился новый вирус с антигенной формулой H2N2, а вирус H1N1 как бы исчез, перестав циркулировать среди населения. Через 20 лет этот вирус «возвратился» и вызвал умеренную эпидемию, умеренную потому, что гриппом болели почти исключительно лица моложе 20 лет, т. е. родившиеся после того, как вирус H1N1 «исчез». Лица же старше 20 лет, соприкасавшиеся в 1947—1957 гг. с вирусом гриппа H1N1, им болели лишь в редких случаях. Таким образом, иммунитет, выработанный 20—30 лет назад, сохранился настолько, что надежно предохранял от заражения данным серотипом вируса гриппа. Эти наблюдения свидетельствуют не только о прочности, но и о строгой специфичности иммунитета при гриппе. Он защищает только против тех разновидностей вируса (серотипы), которые вызвали заболевание.

Это объясняет так называемый феномен первородного греха. За столь странным названием скрывается явление иммунологической доминанты, означающее, что если человек повторно заболевает гриппом с изменившимся вирусом, например в первый раз он был заражен вирусом H_{Sw}1N1, а во второй раз вирусом H1N1, то во втором случае его организм вырабатывает антитела не только к вирусу H1N1, но и к вирусу H_{Sw}1N1, т. е. к такому, с которым произошла первая встреча. На основании этого феномена при исследовании людей разного возраста удалось установить возможных возбудителей гриппа не только со времени открытия вируса гриппа в 1933 г., но и значительно раньше. С другой стороны, изучение антител к вирусам гриппа у людей разного возраста позволяет установить, когда те или иные вирусы перестали циркулировать среди населения.

Итак, причиной повторения эпидемий гриппа и повторных заболеваний гриппом людей, перенесших грипп в прошлом, является уникальная изменчивость вирусов

гриппа, а точнее — их белков, главным образом, гемагглютини́на и нейраминидазы, иммунитет к которым определяет и иммунитет к гриппу. Она проявляется в двух вариантах: в одних случаях происходит внезапная замена гемагглютини́на или нейраминидазы или обоих белков одновременно другими Н и N, настолько отличными, что они не дают перекрестного иммунитета друг к другу. Это означает, что люди, болевшие ранее гриппом, полностью восприимчивы к новому вирусу, который не встречая коллективного иммунитета к нему, начинает безудержно распространяться среди населения всего земного шара, вызывая пандемию гриппа.

Со времени открытия вируса гриппа А отмечено четыре таких скачкообразных изменения антигенной структуры поверхностных белков вируса, называемых сдвигами. Ретроспективно на основании иммунологических исследований было установлено, что пандемия «испанского» гриппа 1918 года вызвана вирусом, который к началу 30-х годов перестал циркулировать среди людей, и был выделен от свиней в 1932 г. Пандемия гриппа, вызванная этим вирусом, началась в Китае. Название «испанского» он получил совершенно случайно. Военная цензура стран, участвовавших в первой мировой войне, запрещала публикацию сведений об эпидемиях, поэтому первые упоминания о тяжелой эпидемии гриппа появились в Испании, которая не участвовала в этой войне. Вирус, вызвавший эту эпидемию, в настоящее время обозначается H1N1, т. е. он имеет гемагглютинин и нейраминидазу 1-го серотипа.

Смена серотипа произошла в 1957 г., когда появился вирус азиатского гриппа с антигенной формулой H2N2. Через несколько месяцев после этого среди людей перестал циркулировать вирус H1N1. Поскольку у людей отсутствовал иммунитет к новому вирусу, началось безудержное пандемическое распространение азиатского гриппа.

В 1968 г. появился новый вирус — гонконгский вирус гриппа с антигенной формулой H3N2, т. е. с новым гемагглютинином и старой нейраминидазой, и опять началось его пандемическое распространение. Одновременно перестал циркулировать среди людей азиатский вирус гриппа H2N2.

В 1977 г. произошло необычайное событие — после 20-летнего отсутствия «возвратился» вирус H1N1. Наблюдения над этой эпидемией решили старый спор

о том, насколько прочен иммунитет при гриппе. Хотя вирус и распространился пандемически, заболели почти исключительно лица моложе 20 лет, т. е. родившиеся после 1957 г., когда этот вирус прекратил циркулировать среди населения, и вместо него стал пандемически распространяться вирус H2N2. Таким образом, иммунологическая защита у лиц, переболевших этим гриппом (H1N1) 20 и более лет назад, оказалась достаточно прочной. Другой особенностью этого события явилось то, что вирус-предшественник (H3N2) не исчез, а также продолжал циркулировать. Более того, в 1979 г. в США и Москве были выделены штаммы, содержавшие гены обоих вирусов. Циркуляция обоих вирусов продолжается уже много лет.

Использование феномена «первородного греха», или иммунной доминанты, позволило с некоторой долей вероятности установить серотипы вируса гриппа, вызвавшего пандемию 1889—1890 гг. Предполагается, что этот вирус имел антигенную формулу H2N2 и, вероятно, на грани двух столетий он был сменен вирусом H1N1, которому предшествовал вирус H3N2.

Таким образом, на протяжении столетия среди людей циркулировали три разновидности вирусов гриппа, отличавшиеся антигенной структурой гемагглютинина и нейраминидазы: вирус H3N2 (1874—1899 гг., 1901—1918 гг. и с 1968 г. по настоящее время), вирус H2N2 (1889—1901 гг., 1957—1968 гг.) и вирус H1N1 (1918—1957 гг. и с 1977 г. по настоящее время).

Начав циркулировать среди населения, новый пандемический вирус не остается стабильным: его белки (гликопротеиды) HA и NA из года в год претерпевают более мелкие антигенные изменения, которые обозначаются как антигенный дрейф. Этот дрейф тем более значителен, чем дольше вирус циркулирует среди населения. Так, вирус H1N1, циркулировавший среди людей в течение 39 лет (1918—1957 гг.) претерпел настолько значительные изменения, что исходный вариант, сохранившийся у свиней, вариант середины 30-х годов и последний вариант, появившийся в 1947 г., расценивались вначале как шифты и даже обозначались как разные вирусы. Позже было показано, что гемагглютинины этих трех вирусов способны вызвать перекрестный иммунитет и должны расцениваться как дрейф-варианты.

Антигенный дрейф приводит к тому, что через 2—3 года (иногда раньше) циркулирующие среди населения

вирусы гриппа частично изменяют антигенную структуру белков HA и NA, поэтому выработанный ранее иммунитет обеспечивает лишь частичную защиту от заболевания. В этом главная причина повторных эпидемий, вызываемых дрейф-вариантами одного и того же вируса гриппа. Более того, коллективный иммунитет является тем фактором, который отбирает новые антигенные варианты, т.е. является движущей силой антигенного дрейфа. В 50-х годах, как уже упоминалось, установился новый тип эпидемического процесса, отличительным свойством которого является почти ежегодное развитие эпидемий. Грипп стал поистине глобальной инфекцией. Подобно гигантским качелям, эпидемии гриппа ежегодно перекатываются из северного полушария в южное и обратно. Пока вирус циркулирует в одном полушарии, он успевает измениться и частично обновленным приходит в другое полушарие.

ПРИЧИНЫ АНТИГЕННЫХ ШИФТОВ

Причины и механизмы антигенных шифтов во многом неясны: и возможность появления новых вирусов и источники их происхождения, и причина исчезновения ранее циркулировавших вирусов и сохранения их с повторным появлением и даже тот факт, что шифтовые варианты обнаруживаются впервые со времени пандемии 1889 г. в Китае.

По основному вопросу — источникам появления новых шифтовых вариантов вируса гриппа существуют две основные концепции. Согласно одной из них, варианты, исчезнувшие из человеческой популяции, на самом деле продолжают циркулировать среди населения. К сожалению, нет ни одного факта, который подтвердил бы это предположение. Никогда никому не удавалось выделить исчезнувшие вирусы от больных гриппом, если не считать нескольких недостоверных описаний, свидетельствовавших о внутрилабораторных заражениях. Еще более достоверные данные дают массовые серологические исследования, которые помогли бы обнаружить даже одиночные заболевания, вызванные исчезнувшими из циркуляции среди людей вирусами. Многочисленные исследования этого рода в СССР и зарубежных странах давали неизменно отрицательные результаты.

Интересны данные серологических исследований сывороток, взятых в Москве в разное время 1977 года, для

последующего их хранения с научно-исследовательскими целями. В сыворотках лиц, моложе 20 лет, взятых в мае—августе, ни разу не были обнаружены антитела к вирусу H1N1 (СССР/77). Единичные сыворотки из общей массы, взятые в сентябре—октябре, содержали антитела к этому вирусу. Большой процент сывороток, взятых в ноябре—декабре, содержал эти антитела. Таким образом, занос гриппа H1N1 в Москву произошел ранней осенью и для развития эпидемии потребовалось 1—1½ мес.

Согласно другому предположению, в период прекращения циркуляции среди людей вирусы находятся в латентном состоянии, персистируя в организме людей и не вызывая заболеваний. Но и это объяснение несостоятельно, так как грипп у человека, подчеркиваем—у человека, всегда вызывает острую инфекцию. А если бы он даже протекал латентно, то все равно оставался бы иммунологический след, выявляемый при массовых исследованиях антител к гриппу у населения. Таким образом, эта концепция при кажущейся простоте оказалась несостоятельной для объяснения исчезновения и появления новых шифтовых вариантов вируса гриппа.

Возможные источники их появления стали ясны после того, как были развернуты интенсивные исследования гриппа у животных. Мы уже упоминали о возбудителе «испанского» вируса, который исчез из циркуляции среди людей и сохранился у свиней. Интенсивные исследования, проведенные в СССР и за рубежом за последние 20 лет, позволили открыть десятки вирусов гриппа животных, сходных по составу генов и антигенной структуре с вирусами гриппа, выделенными от человека, и еще больше—отличающихся от них.

Наличие широких экологических связей между вирусами гриппа человека и животных обосновывают рекомбинантную гипотезу возникновения пандемических вирусов и возможность сохранения в животных популяциях вирусов, переставших циркулировать среди людей. Имеются прямые подтверждения возможности заражения человека вирусами животных. Помимо единичных случаев, описана небольшая вспышка среди рекрутов в штате Нью-Джерси в 1976 г. с одним смертельным исходом, вызванная вирусом гриппа свиней.

ЕДИНСТВО ВИРУСОВ ГРИППА ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

При исследовании всех известных в настоящее время серотипов гемагглютининов вирусов гриппа человека и животных были подтверждены ранее известные данные о сходстве ряда гемагглютининов вирусов гриппа человека и животных. Но при этом были получены совершенно неожиданные результаты: все вирусы оказались родственными друг другу. Так, многие вирусы животных, имевшие гемагглютинин серотипа НЗ, были идентифицированы как тождественные не только исходному гонконгскому вирусу, но и его дрейф-вариантам, что свидетельствует о повторном введении этих вариантов в животные популяции. Кроме того, были обнаружены вирусы — предшественники гонконгского вируса как ближние, так и дальние. Вероятно, это потомки предшествовавших пандемических вирусов НЗН2, которые предположительно были возбудителями гриппа до и после 1889 г.

Остается неясным: почему все пандемии гриппа после 1889 г. начинались в Китае, во всяком случае, где-то в Юго-Восточной Азии? На этот вопрос пока трудно дать исчерпывающий ответ, и можно лишь высказать предположение. В Юго-Восточной Азии на сравнительно ограниченной территории проживает более $\frac{1}{3}$ населения земного шара. Здесь же пролегают пути миграции перелетных птиц, вступающих в контакт с домашними животными и водоплавающими птицами — утками. В отличие от гриппа человека у птиц грипп протекает как кишечное или общезаразное заболевание. Вирус размножается в кишечнике и выделяется с клоачным содержимым во внешнюю среду, в частности в воду. Именно поэтому водоемы загрязняются вирусами гриппа. Таким образом происходит усиленная циркуляция вирусов гриппа между дикими и домашними птицами, дикими и домашними млекопитающими.

Насколько интенсивна эта циркуляция, видно из следующего примера. Один английский вирусолог обосновался в Гонконге и обследовал несколько тысяч знаменитых пекинских уток, шедших на экспорт из континентального Китая. «Урожай» составил несколько сот вирусов гриппа, среди которых были и вирусы гриппа человека, и ранее известные вирусы птичьего гриппа и много вирусов с такими сочетаниями гемагглютининов

и нейраминидазы, которые ранее не были известны науке.

В странах Юго-Восточной Азии, по-видимому, существуют условия, обеспечивающие усиленную циркуляцию вирусов гриппа среди диких и домашних животных. Можно предположить, что в нее может быть вовлечен и человек, особенно если учесть, что во многих районах Юго-Восточной Азии люди имеют дефицит белков в пище, при котором снижается сопротивляемость организма к вирусам! Стоит ли удивляться, что вероятность появления измененных вирусов и выхода их в человеческую популяцию в этом регионе значительно выше, чем в других частях нашей планеты?!

Насколько опасными для млекопитающих могут быть вирусы птиц, свидетельствует следующий эпизод. Несколько лет назад на Атлантическом побережье США был обнаружен массовый падеж тюленей — было найдено более 700 туш погибших животных. При исследовании от них был выделен типичный «птичий» вирус гриппа.

Можно предположить, что драматическое появление «испанского» гриппа в 1918 г. было вызвано выходом одного из вирусов, циркулировавших среди животных, в человеческую популяцию. Последующее его распространение вызвало небывалую по тяжести пандемию, унесшую миллионы жизней.

Итак, более чем полувекое изучение вирусов гриппа позволило выяснить некоторые совершенно необычные их особенности. Пожалуй ни один другой из 1500 известных вирусов не привлекал к себе столь пристального внимания, и все же в борьбе с этой грозной инфекцией многое еще впереди. Но об этом мы расскажем в заключительной главе.

ПЕРВОЕ ЗНАКОМСТВО С ГЕПАТИТОМ

Общим названием гепатит (воспаление печени) объединяются три разных болезни: гепатит А, гепатит В и гепатит ни А, ни В. По значимости эти болезни переместились на 2-е место после гриппа. Они уступают гриппу в скорости распространения и массовости поражения, но превосходят его по длительности и серьезности течения и тяжести исходов (умирает 1 из 500 заболевших).

Гепатит А называют еще инфекционным гепатитом. Он, подобно дизентерии или брюшному тифу, передается

через зараженную воду или пищу так называемым фекально-оральным путем и относится к болезням «грязных рук».

Гепатит В, или сывороточный гепатит, передается от больных здоровым при переливании крови, использовании недостаточно простерилизованных шприцев или зубооральных инструментов. На него приходится около $1/2$ всех случаев вирусных заболеваний печени.

Наименее изучен гепатит ни А, ни В, названный так потому, что вирус (или вирусы), его вызывающий пока точно не известен, но он наверняка отличается от возбудителя гепатитов А и В.

Гепатиты распространены во всем мире, но чаще они встречаются в развивающихся странах Азии и Африки, т. е. там, где ниже уровень санитарно-гигиенической культуры населения и хуже медицинское обслуживание. Однако и в высокоразвитых странах случаи заболеваний гепатитом совсем не редки. Так, в США ежегодно регистрируется до 500 тыс. свежих заболеваний гепатитом, из которых около 1000 заканчиваются смертью.

У гепатита В есть несколько неприятных особенностей, делающих эту болезнь очень опасной. Во-первых, длительный (3 мес и более) инкубационный период, когда заразившийся человек не чувствует себя больным, но представляет опасность для окружающих как источник инфекции. Во-вторых, исходом этой болезни может быть цирроз или даже рак печени. В-третьих, при гепатите наблюдается массовое вирусоносительство, или бессимптомная инфекция. Носители являются по сути дела здоровыми людьми, но в их крови циркулирует множество вирусов. Они-то и являются постоянными источниками гепатита и поддерживают заболеваемость им на высоком уровне. Подсчитано, что на земном шаре живет сейчас около 200 млн носителей вируса гепатита В. Большинство из них (около 90%) являются носителями возбудителя гепатита ни А, ни В.

А теперь давайте подробнее познакомимся с историей изучения вирусных гепатитов и современными знаниями об этих грозных болезнях.

Желтуха полей сражения

Эта эпидемическая болезнь почти столь же древняя, как и сами войны. Мы не знаем, сопровождала ли она античные и средневековые войны, но в XIX веке за ней прочно укоренилось название — военная желтуха.

Одна из первых описанных эпидемий желтухи наблюдалась в английских войсках во Фландрии в XVIII веке. Эпидемии желтухи имели место в войнах Наполеона в Пруссии и Польше. Во время гражданской войны в Северной Америке эпидемия желтухи охватила более 45 тыс. человек. Следующая крупная эпидемия гепатита наблюдалась во время франко-прусской войны 1870 года. Эпидемия распространилась на население осажденного Парижа.

Во время первой мировой войны эпидемии гепатита имели место во всех воевавших странах. Заболевания появились в 1915 г. среди английских войск в Северной Франции, и в течение 1915—1916 гг. эпидемия охватила тысячи человек. В 1916 г. вспыхнули заболевания желтухой на Балканах и Ближнем Востоке. Почти одновременно вспыхнули эпидемии в английских войсках в районе Месопотамии и Дарданелл. С 5 сентября по 6 ноября переболело 2195 человек. Войска были переброшены на Балканы — в Сербию и Албанию, где эпидемия желтухи продолжала развиваться. В 1917 г. эпидемия желтухи перебросилась на румынский фронт. В августе начались заболевания в русской армии; переболело желтухой 7069 человек. Отсюда с эвакуированными с фронта больными она была занесена на юг России и распространилась среди гражданского населения: сначала вспыхнула эпидемия желтухи в Одессе в 1917 г., в последующие годы наблюдались вспышки во многих городах юга, на Дону и Кубани.

Таким образом, можно говорить о пандемии инфекционного гепатита 1915—1922 гг., которая, несомненно, явилась следствием войны. Наибольших размеров она достигла в Восточной Европе, охватила все страны Европы и США. Это была, пожалуй, первая пандемия инфекционного гепатита.

Вторая мировая война сопровождалась новой пандемией инфекционного гепатита во всех воюющих странах и особенно в их армиях. Первые крупные вспышки гепатита отмечены в 1938 г. в Испании во время войны. В эти годы наблюдались эпидемии в немецких оккупационных войсках.

Начало активных военных действий ознаменовалось возникновением крупных эпидемий гепатита в войсках. Осенью 1940 года вспыхнула эпидемия гепатита в немецких войсках, оккупировавших Бельгию и Северную Францию. Затем желтуха появилась в войсках, оккупи-

ровавших Балканские страны, и в особенности в Греции. В эти же годы наблюдалась эпидемия гепатита в войсках на острове Сицилия. Занятие Норвегии, где инфекционный гепатит и в мирные годы давал значительную заболеваемость, привело к появлению вспышек в немецких оккупационных войсках. Обширные эпидемии гепатита возникли в 1941—1942 гг. во время боев в Северной Африке. Особенно большие размеры приняла эпидемия гепатита в немецких войсках на советско-германском фронте. На всем протяжении фронта, от Ленинграда до берегов Черного моря, гепатит давал вспышки и крупные эпидемии в немецких армейских и тыловых частях.

Таким образом, можно говорить о второй пандемии инфекционного гепатита, связанной с второй мировой войной. Эта пандемия продолжается до сих пор (хотя и идет на убыль), так как факторы, явившиеся причиной пандемического распространения гепатита, устраняются чрезвычайно медленно.

Однако и в мирные годы эпидемии гепатита не являются редкостью, хотя они никогда не получали такого широкого распространения и не достигали таких размеров, как в годы войны. Чаше всего это были небольшие вспышки, но иногда наблюдались и крупные эпидемии, охватывающие сотни и даже тысячи человек.

Инфекционная паренхиматозная желтуха выделена как самостоятельная нозологическая единица замечательным русским врачом С. П. Боткиным в 1888 г., который неоднократно указывал, что катаральная желтуха имеет инфекционную этиологию. Следует напомнить, что в то время, когда складывались эти взгляды С. П. Боткина, вирусы еще не были открыты. В своих «Клинических лекциях» С. П. Боткин описывает катаральную желтуху, и именно к ней относятся следующие его слова: «Мы давно убеждены, что катарральная желтуха — это болезнь инфекционная... Если бы мы могли открыть какой-нибудь микроб *icterus catarrhalis*, то я уверен, что эти формы более тяжелых катарральных желтух, которые недавно описаны, обуславливались бы тем же самым микробом или даже, может быть, какой-либо его разновидностью».

Другая вирусная желтуха

Еще в прошлом столетии были описаны массовые заболевания желтухой после прививок против оспы. Одна

такая эпидемия возникла среди фабричных рабочих, другая — в психиатрической лечебнице. В обоих случаях болели только привитые оспенной вакциной. Следующая группа наблюдений относится к привитым вакциной желтой лихорадки. Некоторые вспышки были обширными. Так, в американской армии были привиты 2,5 млн. солдат, более 51 тыс. из которых заболели желтухой. Затем появились сообщения о заболеваниях желтухой детей в Англии, получивших прививку сыворотки взрослых для предупреждения кори. А перед войной вспышка желтухи развилась в СССР после прививок против mosquitoной лихорадки.

Несмотря на сходство послепрививочной желтухи с болезнью Боткина, между ними наблюдаются и существенные различия. Инкубационный период при болезни Боткина измеряется неделями (3—4 нед), а при гепатите после прививок месяцами (4—6 мес). В первом случае больные заразны для окружающих; в окружении больных гепатитом после прививок заражения не наблюдаются. Кроме того, оказалось, что нет перекрестного иммунитета между этими болезнями, тогда как каждая из них вызывает развитие стойкого иммунитета на всю жизнь.

Вскоре появились новые наблюдения, указывающие на механизм передачи этой второй болезни. Болезнь стали наблюдать у людей после переливания крови, плазмы и сыворотки. Появились вспышки гепатита среди больных сифилисом и диабетом после многочисленных инъекций и среди больных в санаториях после исследований крови.

Что же объединяет все эти случаи? Если говорить о прививках против желтой лихорадки, кори, mosquitoной лихорадки, то во всех вакцинах содержится сыворотка крови человека; то же относится к переливанию крови. Если же говорить о всей группе заболеваний, то их объединяют манипуляции со шприцами и иглами. Позже выяснилось, что вирус, вызывающий эту форму болезни, очень стоек, и ничтожные его количества, попавшие в клетки, могут затем быть переданы другому человеку и вызвать заболевание.

Теперь все эти каналы заражения надежно перекрываются. Но так ли уж надежно? Заболевания этой формой гепатита все еще нередки, и каналы, по которым они распространяются, бывают иногда неожиданными. Кто мог подумать о зубоврачебных инструментах или

маникюрных операциях как о возможном механизме передачи инфекции? А ведь пришлось подумать и об этом.

Гепатит А

Гепатит А вызывается небольшим по размеру вирусом. При электронной микроскопии он кажется сферой диаметром около 25 нм, но при более тщательном изучении оказывается многогранником — икосаэдром с 60 гранями. Его генетический материал — однонитчатые РНК с относительной молекулярной массой около 4 млн. Ближайшие родственники этого вируса — вирусы полиомиелита и ящура, а также многочисленные энтеровирусы: около 60 из них выделено от человека и еще больше — от животных. Недавно было показано, что, как и у вирусов полиомиелита, у вирусов гепатита также имеются серологические разновидности (серотипы) — два или три. Чтобы доказать это исследователь, в прошлом болевший гепатитом А, в крови которого имелись антитела к этому вирусу, заразил себя через рот вирусом, полученным от больного гепатитом, заболевшего этой болезнью во второй раз. Через 7 нед ученый заболел тяжелой желтухой. От него был выделен вирус, оказавшийся серологически отличным от ранее известного вируса гепатита А, а во всех других отношениях сходный с ним. Так было установлено существование двух серотипов (тип 1 и тип 2) вируса гепатита А, не дающих перекрестного иммунитета. Впоследствии было выяснено, что 2-й серотип встречается преимущественно в странах Центральной и Юго-Восточной Азии.

Вирусы гепатита А чрезвычайно привередливы: ими в естественных условиях болеют только человек и человекообразные обезьяны (шимпанзе и орангутаны), а также маленькая южно-американская обезьяна мармозет. Лишь недавно удалось адаптировать вирусы гепатита А к культурам тканей человека и приматов. Этим и объясняется затянувшийся до 70-х годов срок открытия вируса гепатита А, выделения его и изучения.

Заражение гепатитом А происходит через рот, куда вирус попадает с водой, пищей или заносится грязными руками. Этот вирус чрезвычайно стоек: обычное обеззараживание воды малыми дозами хлора, убивающими бактерий, не разрушает его; для этого требуется избыточное хлорирование. Другая особенность болезни состоит в том, что больной наиболее заразен в последнюю

неделю инкубационного периода и в 1-ю неделю от начала заболевания, т. е. в преджелтушном периоде или в самом начале развития желтухи. Таким образом, больной успевает заразить окружающих до госпитализации, а затем он становится менее заразным.

Этими особенностями объясняется широкое распространение гепатита А не только в развивающихся, но и в экономически развитых странах, включая СССР. Нам становится также понятным, почему гепатит А в прошлом неизбежно сопровождал войны, так как санитарные условия жизни людей — солдат и мирного населения резко ухудшаются во время войны, что способствует широкому распространению болезни.

Как же бороться с гепатитом (точнее, с гепатитами) А? Конечно, на первый план должны выдвигаться меры санитарного благоустройства. Снабжение населения доброкачественной питьевой водой, надежное обезвреживание нечистот, гигиена питания — все это снижает вероятность заболевания гепатитом А. Немалое значение имеет гигиеническое воспитание и соблюдение правил личной гигиены.

Гепатитом А в мирное время болеют преимущественно дети, которые, естественно, менее склонны соблюдать правила личной гигиены (особенно дети младшего возраста). Нередко причиной вспышек является нарушение правил гигиены в дошкольных учреждениях — детских яслях и садах. В благоустроенных городах заболеваемость гепатитом А невелика. Она значительна там, где нарушаются гигиенические нормы. В недавнем прошлом у нас и в других странах Европы и Америки наблюдались крупные водные вспышки гепатита.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования с целью получения живой вакцины для профилактики гепатита А из ослабленных вирусов. Такая вакцина позволит прививать население, преимущественно детское, там, где проводимые санитарно-гигиенические меры не дают достаточного эффекта. Но уже и сейчас, зная механизм передачи гепатита А, мы можем сделать многое для эффективной его профилактики.

Гепатит В

Гепатит В — это совершенно другая, более тяжелая, чем гепатит А, болезнь, не столь редко — со смертельным исходом, часто принимающая хроническое течение и еще

чаще сопровождающаяся носительством вируса (иногда пожизненным) в крови и тканях печени.

Болезнь другая и возбудитель другой. Генетический материал вируса гепатита В — двунитчатая ДНК, замкнутая в кольцо. Молекулярная масса ее невелика — немногим более 2 млн. На такой ДНК трудно разместить много генов, а их всего и есть три: один кодирует внутренний белок, покрывающий двойную спираль ДНК, другой определяет синтез белка оболочки, на третьем записана программа синтеза полимеразы — белка, копирующего геном вируса. Места на крохотном геноме мало, и поэтому один ген заходит в область другого — так проявляется своеобразная экономия природы.

Вторая нить двунитчатой ДНК вируса гепатита имеет дефект, пробел, составляющий до 30% ее длины, и этот пробел заполняется, когда вирус попадает в клетку. Достаивает недостающий участок нити полимеразы, входящая в состав вириона. На рис. 11 показана схема вириона вируса гепатита В при электронной микроскопии.

Вирус гепатита В еще более капризен, чем вирус гепатита А: он не размножается на зараженных им культурах тканей, а восприимчивы к нему только человек, шимпанзе и орангутаны. Вначале считали, что у этого вируса нет родственников. Но в конце 70-х годов были открыты сразу три сходных вируса: вирусы гепатита лесного сурка, земляной белки (оба обнаружены в Северной Америке) и пекинской утки. Все они выглядят совершенно тождественно при электронной микроскопии, а два первых вируса даже иммунологически близки к вирусу гепатита В человека. Остается загадкой, как при такой узкой приспособленности к одному биологическому виду могло произойти рассеивание их в природе — от утки до человека.

Но вернемся к вирусу гепатита В, так как ни утиный, ни сурковый, ни беличий вирусы не вызывают заболевания человека. Особенности этого вируса не ограничиваются сказанным. Мы уже говорили, что гепатит В передается при различного рода вмешательствах, когда повреждаются кожные или слизистые покровы, и вирус попадает в кровь от больных или носителей. А как происходит естественное заражение? Вероятно, таким же путем. Поэтому «естественное» заражение происходит нечасто — при поцелуях, через половые органы, а также иногда при весьма странных обстоятельствах.

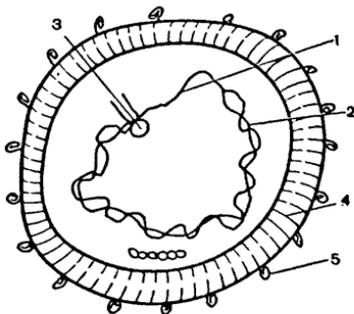


Рис. 11. Схема вириона вируса гепатита В;

1 — однонитчатый участок ДНК; 2 — двунитчатый участок ДНК; 3 — ДНК-полимераза; 4 — оболочка вируса; 5 — австралийский антиген.

В одном спортивном лагере в Норвегии бегуны начали болеть гепатитом В. Долгое время причина этих заболеваний оставалась неясной, и лишь позже обратили внимание, что спортсмены пробегали мимо колючих кустов и царапали о них ноги. Среди бегунов был носитель вируса гепатита В, он-то и явился источником их заражения. Для заражения людей оказалось достаточно ничтожных порций вируса, содержащегося в следах крови носителя, которые они получали вместе с царапинами от колючих кустов.

Любопытна история открытия носительства вируса гепатита В. Австралийский ученый Б. Бломберг, занимавшийся изучением групп крови, обнаружил у многих жителей этого континента особую разновидность крови, содержащую так называемый австралийский антиген. Вскоре, однако, выяснилось, что это не обычная группа крови, передающаяся по наследству, а свойство, приобретаемое после рождения. Оказалось, что носителями антигена часто являются пациенты закрытых медицинских учреждений, а еще позже было замечено, что этот антиген обнаруживается у лиц, получавших многочисленные инъекции. Так было выяснено, что носительство этого антигена относится к наиболее частым проявлениям инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

Носители эти в обычных условиях мало заразны. Однако, если они являются донорами, их кровь может вызвать заражение тех, кому она будет перелита. Поэтому в системе службы переливания крови существует жесткий контроль за носительством антигена вируса гепатита В.

Поверхностный антиген вируса гепатита В при электронной микроскопии представляет собой сферические или

палочкообразные частицы диаметром 22 нм. Сравнение их с вирионами позволяет заключить, что частицы антигена образованы наружной оболочкой вирионов и не имеют сердцевин, содержащей ДНК, внутренний белок и полимеразу. Это дефектные вирусные частицы, пустышки, лишённые вирусного генетического материала. Поэтому антиген сам по себе не заразен; заразны примеси полноценного вируса, содержащиеся в количестве 1 на сотни тысяч и миллионы частиц вирусного антигена, который является своего рода меткой, маркером присутствия в крови заразного вируса гепатита В.

Таким образом, в ходе заболевания, вызванного вирусом гепатита В, наряду с вирусом, образуется большое количество вирусного антигена, лишённого инфекционных свойств. Причины этого необычного феномена стали понятны лишь в последнее время. Заражение гепатитом В вызывает два вида процессов — продуктивную инфекцию и интеграцию. Продуктивная инфекция сопровождается внутриклеточным размножением вируса, вызывающим поражение клеток печени — гепатит. Этот процесс может протекать остро и закончиться выздоровлением, но может принять и хроническое течение, и тогда развивается хронический гепатит, переходящий в цирроз печени.

В общем, этот тип инфекционного процесса сходен с другими вирусными инфекциями, хотя многое еще в нем остается неясным.

Одновременно развивается интегративный процесс, суть которого в том, что ДНК вируса гепатита В встраивается в хромосомы клеток печени, становясь их составной частью. Обычно встраивание генома вируса гепатита В происходит в те участки клеточных хромосом, где гены интенсивно работают. Такие клетки, наряду с синтезом своих белков, начинают усиленно синтезировать вирусные белки, преимущественно поверхностный антиген вируса гепатита В, и этим объясняется выброс и накопление в крови громадных количеств его. Носительство антигена может продолжаться многие месяцы, годы и даже в течение всей жизни.

Теперь нам становятся понятными меры борьбы с гепатитом В. Это выявление носителей вируса или вирусного антигена среди доноров, тщательная стерилизация шприцев и игл, проведение массовых прививок безыгольными инъекторами, надежное обеззараживание зубоврачебных инструментов и др.

Сколько же гепатитов?

Вирусные гепатиты — одна из наиболее важных проблем инфекционной патологии. Открытие специфических маркеров гепатитов В и А и разработка высокочувствительных методов их определения позволили детально изучить возбудителей этих инфекций. В 1974 г. с помощью очень точного метода радиоиммунологического анализа показано, что в ряде случаев у больных посттрансфузионным гепатитом не удается выявить в крови поверхностного антигена вируса гепатита В. В дальнейших исследованиях было показано, что этот гепатит не связан с вирусами гепатита А, цитомегалии или Эпштейна-Барра. Так как диагностика данного заболевания проводится методом исключения других сходных заболеваний печени, этот гепатит получил международное название гепатит ни А, ни В.

Установлено, что от 25 до 90% случаев посттрансфузионного гепатита в разных странах составляет гепатит ни А, ни В. Так же как при гепатите В, переливание крови не является единственным путем передачи этой инфекции, заболевание может возникать после любых парентеральных манипуляций. В нашей стране гепатит ни А, ни В встречается у 15—20% больных сывороточным гепатитом. В литературе есть данные о групповой заболеваемости этим гепатитом в отделениях плазмафереза, гемодиализа и среди других контингентов повышенного риска. Длительность инкубационного периода при этом заболевании составляет в среднем около 10 нед, что значительно короче инкубационного периода гепатита В. Существует предположение о возможности хронического носительства инфекционного агента гепатита ни А, ни В.

Гепатит ни А, ни В по клинико-биохимическим признакам сходен с гепатитом В, однако значительно чаще протекает в безжелтушной форме. Желтушная форма болезни протекает легче, характеризуется менее выраженной интоксикацией, относительно быстрым обратным развитием болезни. Тяжелые формы и летальный исход наблюдаются крайне редко. Отмечается тесная связь гепатита ни А, ни В с развитием хронических заболеваний печени. Так, хронический гепатит отмечался у 7—46% больных острым вирусным гепатитом ни А, ни В.

Для разработки специфических методов диагностики гепатита ни А, ни В исследователи во многих странах мира пытаются выявить тест-систему (антиген — антите-

ло) гепатита ни А, ни В. Первое сообщение о такой системе появилось в конце 1978 г.

Сообщения о выявлении системы антиген — антитело поступили из 10 стран мира. Однако их специфичность точно не доказана. Существует мнение, что некоторые из них могут определять аутоантитела или структурные компоненты печеночной клетки. Трудности определения антигена у больных гепатитом ни А, ни В можно объяснить следующими причинами: наличием нескольких агентов, связанных с этим заболеванием; присутствием большого количества иммунных комплексов, маскирующих антиген; возможной малой продукцией вируса в остром периоде болезни. В связи с этим проводятся попытки использовать высокочувствительные методы (радиоиммунологический и др.) определения маркеров гепатита ни А, ни В.

Таким образом, имеющиеся данные о гепатите ни А, ни В являются неполными и в ряде случаев противоречивыми. Это наряду с практической значимостью изучения гепатита ни А, ни В свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования данной инфекции.

Глава 9

ВИРУСЫ ПРОТИВ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

*(об огромном экономическом ущербе,
причиняемом вирусами)*

Каждую секунду на земном шаре рождается 4 человека, в сутки — 350 тыс., а за год — около 130 млн. Прирост населения за год составляет около 80 млн. Всех живущих подстерегают многочисленные болезни и в первую очередь различные инфекции, среди которых более 75% вызываются вирусами. Цифры заболеваемости по нашей стране показывают, что уже много лет первые четыре места среди всех инфекций уверенно держат четыре, уже знакомые вам вирусные болезни. Это прежде всего различные ОРЗ, затем грипп, далее следует гепатит и, наконец, корь. В масштабах мира эти цифры многократно увеличиваются, и поэтому, когда мы говорим о громадном вирусном бремени, которое несет современное человечество, мы не грешим против истины и не преуменьшаем опасности.

Вспомним, что многие заразные вирусы распространены повсеместно. Однако наибольшую опасность они

представляют для развивающихся стран Среднего Востока, Африки и Южной Америки, где нехватка врачей и медикаментов, невысокий уровень санитарно-гигиенической культуры населения и плохое питание являются главными условиями непрекращающихся эпидемий.

К сожалению, наиболее уязвимы и наименее защищены, несмотря на существующий уровень знаний, дети. Это, по данным ВОЗ, подтверждается более высоким коэффициентом смертности детей в возрасте до 5 лет в менее развитых странах по сравнению с аналогичным показателем для детей этого возраста в развитых странах. Подсчитано, что смертность детей в странах с наибольшей величиной этого показателя в 20 (!) раз выше, чем в странах с самым низким показателем. Нельзя не согласиться с мнением экспертов ВОЗ, что такое положение является не только неоправданным, но и непростительным, так как около 80% случаев смерти детей относится к категории так называемой заведомо предотвратимой смертности, т. е. к той, которой может не быть. И это прежде всего касается вирусных инфекций, ведь только во время эпидемий гриппа переболевает до 1 млрд населения Земли, а от острых респираторных заболеваний ежегодно погибает до 2,5 млн. человек.

Можно ли определить, во что обходятся человечеству вирусные инфекции? Начнем с гриппа и сделаем простые расчеты, основанные на данных, публикуемых ежегодно в статистических сборниках. Возьмем за основу «среднего человека» — рабочего, колхозника, служащего, который, по данным юбилейного статистического ежегодника¹ зарабатывает 5 р. 75 к. в день, а вырабатывает продукции на 27 р. 20 коп. в день. Будем считать, что гриппом и острыми респираторными заболеваниями этот «средний человек» болеет в течение 5 дней, а если заболевает ребенок, то эти 5 дней ухаживает за ним мать, которая также является «средним человеком». В итоге каждый больной гриппом или острым респираторным заболеванием недодает государству продукции на 136 р., да еще получает пособие на сумму 29 р., т. е. 1 больной стоит государству 165 р. Для Москвы, где во время высоких эпидемических волн гриппа переболевает до 1 млн человек, это составляет более 150 млн р. а для всей страны — от 7 до 10 млрд р. На эту сумму можно построить не-

¹ Народное хозяйство СССР. 1922—1982: Юбилейный статистический ежегодник/ЦСУ СССР. — М.: Финансы и статистика, 1982.—

сколько сотен тысяч благоустроенных квартир, более 1000 больниц или поликлиник, сшить несколько миллионов костюмов или пальто...

А вот второй «экономический злодей» — вирусный гепатит, точнее вирусные гепатиты, которых, как вы уже знаете, по крайней мере, три. Средняя продолжительность болезни здесь не 5 дней, а не меньше 2 нед. Поэтому каждый больной, исходя из приведенных расчетов, обходится государству около 635 р. Полмиллиона таких больных — это более 300 млн р. убытка.

НЕ ВСЕ ПЛОХО

А теперь, чтобы наш рассказ не казался чересчур мрачным, возьмем еще один пример — корь, до массовой вакцинации и после нее (рис. 12). Если считать, что раньше каждый рождавшийся ребенок заболел корью, а мать ухаживала за ним, будучи освобождена от работы, в течение 10 дней, то ежегодные убытки от кори составляли около 6 млрд р. в год. Ныне, когда число болеющих снизилось в 8—10 раз, эта сумма также соответственно снизилась. Таким образом, массовые прививки против кори уменьшили потери государства на 5 млрд р. в год.

ВОЗ сделала подсчет, что может дать иммунизация против кори в небольшой африканской стране — Берег Слоновой Кости. Были подсчитаны расходы на вакцинацию, которые составили немногим более полумиллиона долларов в год. Результатом такой иммунизации должно явиться предупреждение 1100 смертей маленьких детей и увеличение продолжительности жизни «среднего» человека на 219 дней. Стоимость одного предотвращенного случая смерти оказалась равной 479 долларов, а стоимость продления жизни на один год всего 10 долларов! Не правда ли недорого? Во всяком случае, значительно дешевле оружия разрушения...

А ИНОГДА ПРОСТО ХОРОШО

А теперь посмотрим, какой ущерб причиняли в недавнем прошлом полиомиелит и оспа. Средняя ежегодная заболеваемость полиомиелитом в СССР до массового применения прививок с начала роста заболеваемости им во всем мире составляла около 12 тыс. случаев в год. Продолжительность пребывания каждого больного в

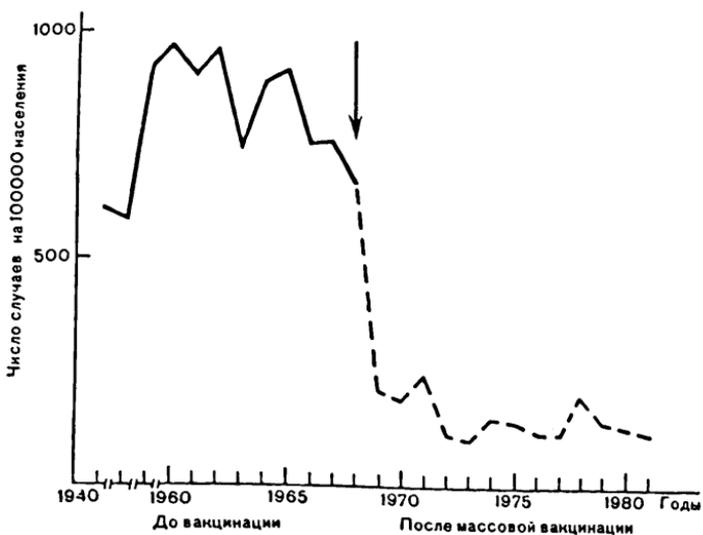


Рис. 12. Кривая заболеваемости корью в период 1940—1981 гг.

больнице составляла 40 дней. Каждый день пребывания 1 больного в больнице обходится около 10 р., следовательно, содержание 1 больного без осложнений обходилось государству в 400 р. На самом деле оно обходилось дороже, так как лечение больного полиомиелитом и уход за ним стоят значительно дороже таковых при воспалении легких, гриппе, гепатите или кори.

В эти эпидемические годы процент осложнений в виде параличей доходил до 60. Восстановление легких параличей занимает 3—4 мес, а с санаторным лечением — до 6 мес. Это означает, что пребывание в больнице 1 такого больного (мы возьмем минимальные сроки) обходилось в 900 р., а если требовалось санаторное лечение, то на каждого такого больного приходилось около 1800 р. дополнительных расходов.

Итак, лечение 12 тыс. больных полиомиелитом обходилось государству ежегодно в 4,8 млн р., дополнительное пребывание в стационаре $\frac{1}{2}$ больных с легкими параличами и их реабилитация обходилась в 5,4 млн. р., а дополнительное санаторно-курортное лечение еще в 10,8 млн. р. В итоге ежегодно на лечение больных полиомиелитом тратилось более 20 млн. р. Здесь не учтены уход матерей за больными и связанные с этим убытки. Если же учесть, что около 10% переболевших полиомиелитом становились стойкими инвалидами, то, по самым

скромным подсчетам, 12 тыс, инвалидов, накопившихся за 10 эпидемических лет, требовали за 10 лет их жизни, исходя из расчетов, основанных на данных того же статистического сборника расходов в сумме около 1,2 млрд р.

Ныне, когда полиомиелитом, притом более легкими, чем в допрививочный период, формами болеют около 150 человек в год (средние данные за годы массового проведения прививок), даже самые скромные подсчеты показывают, что расходы государства на лечение больных полиомиелитом снизились в 55 раз, а с учетом содержания больных со стойкими параличами, в 100 раз. Если учесть, что бюджет Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР не превышает 3 млн р. в год, а этот институт занимается не только полиомиелитом (!), то за те же 10 расчетных лет он израсходовал около 30 млн р., сэкономя государству, по меньшей мере около 1,3 млрд р.

Этот пример хорошо иллюстрирует рентабельность науки, которая является важной производительной силой нашего общества. Это относится и к такой, казалось бы, «потребительской» науке, как медицина, которую несправедливо относят к сфере обслуживания.

Мы закончим этот раздел экономическими расчетами ВОЗ, оценившими экономический эффект глобального искоренения оспы. Экономия, достигнутая в результате прекращения прививок против этой уже не существующей болезни, выражается суммой более 1 млрд долларов в год. При этом не учитываются затраты на госпитализацию и лечение сотен тысяч больных оспой, расходы на содержание десятков тысяч слепых — жертв оспы, расходы экономически развитых стран на ликвидацию заносов оспы и многое другое...

НАШИ СОСЕДИ — ВЕТЕРИНАРЫ

Ветеринарные вирусологи — ближайшие коллеги медицинских вирусологов, так как лучшей моделью вирусных болезней человека являются сходные болезни сельскохозяйственных животных. Гриппом болеют не только люди, но и свиньи, лошади, телята, утки и куры, правда, грипп кур называют истинной и ложной птичьей чумой. Ничего общего не имеют возбудители этих болезней с истинной чумой грызунов и человека. Но наши коллеги не слишком разборчивы в терминологии (да простят они нам эти критические замечания!).

На самом деле, истинная чума кур — это грипп, а ложная чума кур — парагриппозная инфекция. Есть еще чума (или чумка) плотоядных — это корь собак, лисец и соболей.

Попытаемся очертить круг вирусной патологии сельскохозяйственных животных. Она многообразна. Кроме аналогов болезней человека, имеется немало вирусных болезней, поражающих сельскохозяйственных животных. Экономический ущерб здесь проявляется открыто, если хотите, в чистом виде. Назовем важнейшие вирусные инфекции сельскохозяйственных животных. Начнем с крупного рогатого скота.

Бруцеллез, туберкулез и лейкоз — три главные болезни, наносящие урон поголовью крупного рогатого скота; две первые вызываются бактериями, третья — вирусом. Лейкоз — коварная болезнь, являющаяся одновременно инфекционным и опухолевым процессом. Болезнь весьма заразна и передается через молоко больных коров. Через 1½—2 года после заражения у молодых животных развивается лейкоз (белокровие); при этом резко снижаются удои молока, животные худеют и часто погибают. Трудно оценить экономический вред, наносимый лейкозом, учитывая, что в разных странах до 30% поголовья поражено лейкозом. В последние годы, к счастью, разработаны методы раннего выявления лейкоза, когда болезнь еще не проявилась, но вирус уже оставил свои следы в виде антител. Болезнь в этой стадии малозаразна, и поэтому можно сортировать животных, отделяя здоровых от больных, и использовать больных на мясо, так как вирус безопасен для человека. Ведутся работы по созданию вакцины против лейкоза крупного рогатого скота.

Подлинным бичом парнокопытных является ящур. Это тяжелая болезнь, выражающаяся в появлении язв на губах и слизистых оболочках рта и поражении копыт, поэтому ее нередко называют рыльно-копытной болезнью. В недавнем прошлом наблюдались опустошительные эпизоотии ящура, но в настоящее время болезнь уже не столь опасна, так как имеется эффективная вакцина для ее профилактики. Вакцину готовят на огромной биофабрике, оснащенной по последнему слову техники. Со многих мясокомбинатов сюда доставляют на самолетах снятые с коровьих языков слизистые оболочки, и на клетках этих тканей выращивают вирус ящура, который затем убивают формалином и получают таким путем

вакцину. Широкое применение в нашей стране вакцины против ящура позволило успешно бороться с ним и тем самым успешно решать продовольственную программу.

Для лошадей подлинным бичом является инфекционная анемия. Это тяжелая хроническая болезнь крови, напоминающая лейкоз рогатого скота, при которой поражается кроветворный аппарат, лошадь страдает малокровием, истощается и в конце концов погибает. Основным методом борьбы с болезнью является диагностика ее в скрытом, малозаразном периоде и отделение здоровых животных от больных.

Тяжелейшим эпизоотическим заболеванием является инфекционный лимфоматоз кур, или болезнь Марека. Как и лейкоз крупного рогатого скота, это инфекционная болезнь и в то же время «рак крови». Однако в отличие от болезни коров это заболевание вызывается вирусом, относящимся к группе герпеса, того самого, при котором появляются высыпания пузырьков на губах и вокруг носовых отверстий. Болезнь протекает остро, и опустошительные ее эпизоотии вызывают массовую гибель кур. Вирусные инфекции животных причиняют значительные убытки народному хозяйству.

В МИРЕ РАСТЕНИЙ

Обратимся, наконец, к миру растений. И здесь мы встречаем многочисленные вирусы, поражающие полезные сельскохозяйственные растения. Их известно несколько сотен. Вспомним, что первым открытым вирусом был вирус табачной мозаики. Вирусы поражают многие виды сельскохозяйственных растений — помидоры, огурцы, свеклу, картофель, злаковые. Фитопатологи — специалисты по болезням растений в отличие от ветеринаров и медиков, пользующихся латинскими терминами, дают вирусным болезням растений выразительные названия — мозаика (просто мозаика, пятнистая мозаика, штриховая мозаика, желтая мозаика и т. д.), мозаичная гравюра, курчавая верхушка, карликовость (просто карликовость, пятнистая карликовость, желтая карликовость и т. д.), летняя смерть, крапчатость, пучковость верхушки, желтая сеть и т. п. За этими названиями скрываются большие потери урожая. Например, потери картофеля от вирусов иногда превышают 30% урожая на больших территориях, а на более ограниченных могут

свести на нет усилия растениеводов. А ежегодные потери пшеницы от вирусных заболеваний достигают только в США 20%. В целом, по подсчетам экономистов, вирусы снижают мировой урожай на 70—80%, т. е. без вирусов урожай был бы в 5 раз больше.

В заключение укажем, что вирусы нередко являются вредителями бактерий и грибов, использующихся в самых разных отраслях микробиологической промышленности — от производства кормовых белков до изготовления антибиотиков. Заражая производственные штаммы бактерий и грибов, они чинят серьезные помехи производству и избавление от них — не всегда простая и легкая задача.

Итак, вирусы встречаются повсеместно, разнообразен экономический ущерб, который они причиняют человечеству. Но и на них можно найти управу. Частично это уже было показано в этой главе. Более подробно мы расскажем об укрощении строптивых чуть позже.

Глава 10

ЧЕЛОВЕЧЕСТВО ПРОТИВ ВИРУСОВ

(краткие сведения о трех главных способах предупреждения и лечения вирусных болезней, или как наказываются особо опасные преступники микромира)

Главной задачей вирусологии была и остается борьба с вирусными инфекциями. Парадоксально, но факт, что первые успехи в этой борьбе были достигнуты задолго до открытия вирусов. Мы имеем в виду созданную знаменитым английским врачом Э. Дженнером в 1796 г. вакцину против оспы и разработанную великим французским ученым Л. Пастером в 1885 г. вакцину против бешенства. Однако находки Э. Дженнера и Л. Пастера были единичными и носили в общем-то случайный характер. Ученым потребовалось еще много времени и кропотливого труда, чтобы узнать все, о чем мы рассказали раньше, и приступить к планомерной и последовательной войне с вирусами.

Теперь вирусология располагает тремя основными способами предупреждения и лечения вирусных болезней — это вакцинация, применение интерферона и химиотерапия. Это те самые три кита, на которых держатся

научно обоснованные и проверенные на практике методы защиты от вирусов, три надежных барьера, поставленных на пути разрушительного действия коварных невидимок и, если хотите, три богатыря, защищающие здоровье людей от вторжения вирусов. По характеру, значимости и повадкам они очень напоминают могучего Илью Муромца, славного Добрыню Никитича и хитроумного Алешу Поповича с знаменитой картины В. М. Васнецова. Каждый из них действует по-своему: вакцины включают систему иммунитета, интерферон подавляет размножение вирусов, прорвавшихся внутрь клеток, а химические препараты вступают с вирусами в единоборство и приостанавливают начавшуюся болезнь.

Исторически самым древним и надежным является метод вакцинации. Он известен уже около 200 лет и до сих пор верно служит человечеству. Благодаря вакцинации побеждена оспа, сведен почти на нет полиомиелит, резко снижена заболеваемость корью, бешенством и краснухой. Мы назвали только вирусные инфекции, но, говоря о достижениях вакцинации, уместно хотя бы упомянуть болезни, вызываемые другими микроорганизмами. Чума, холера, туберкулез, дифтерия, столбняк, коклюш, дизентерия, тиф, туляремия, сибирская язва — вот далеко не полный список инфекций, в борьбе с которыми вакцины одержали верх. Над некоторыми из них (оспа, холера, чума) одержаны убедительные, как говорят в спорте, «чистые победы».

У интерферона пока что меньше заслуг, да и известен он всего 30 лет. Хотя в природе как защитный фактор интерферон появился вместе с первыми рыбами, т. е. около 500 млн лет назад, однако открыть и выделить его удалось лишь в 1957 г. Это дитя природы подчиняется строгим правилам. «Технология» его производства запрограммирована в специальных генах. Когда человек здоров, интерферон не вырабатывается, да он и не нужен. Но как только организм встречается с опасностью — интерферон тут как тут. В отличие от вакцин, которые умеют сражаться лишь с определенным врагом и, как правило, одерживают верх, интерферон вступает в схватку с любым вирусом, хотя и не всегда выходит победителем.

Основная цель химиотерапии создать препараты, которые будут находить вирус и обезвреживать его. Создание таких препаратов — дело исключительно сложное. Здесь до сих пор, образно говоря, приходится искать

иголку в стог сена или идти бесконечным путем проб и ошибок.

Надо, чтобы химическое вещество избирательно убивало вирус, не нанося вреда организму, но ведь клетки организма гораздо чувствительнее к посторонним воздействиям, чем вирусы, поэтому, нанося удар по вирусам, можно легко повредить клетки. Вот и приходится испытывать в эксперименте десятки и сотни тысяч (1) соединений, чтобы найти нужное. Однако в данном случае цель оправдывает средства и ученые, не жалея времени и сил, ищут. Ищут и находят! Первые противовирусные препараты уже созданы и хорошо зарекомендовали себя. За 200 лет борьбы человечества против вирусов спасены миллионы жизней, созданы эффективные способы предупреждения и лечения (вакцинация, применение интерферона, химиотерапия) вирусных инфекций. Однако до окончательной победы над вирусами еще далеко: еще не взяты такие крепости, как грипп и гепатит, не сложили оружия энцефалиты, герпес, свинка, краснуха, аденовирусные и некоторые другие болезни.

А теперь давайте познакомимся с каждым из наших героев подробнее.

УКРОЩЕНИЕ СТРОПТИВЫХ

(рассказ о вакцинах против вирусов, о том как их готовят и применяют)

Полезнее всего для борьбы с вирусами оказались... сами вирусы. Надо было только (легко сказать!) научиться вырывать у них болезнетворное жало. Таких безвредных двойников вирусов называли вакцинами. При введении в организм вакцины не вызывают заболевания, а как бы учат его справляться со своими опасными собратьями. Так создается невосприимчивость к соответствующим инфекционным болезням, или если выразаться с научной точностью, развивается состояние искусственно приобретенного активного противовирусного иммунитета. Продолжительность его различна и зависит от многих условий.

До сих пор ненаписанная история создания вакцин очень поучительна. Она началась задолго до открытия вирусов и продолжается по сей день. В ней можно найти все — и величие труда ученых и годы поисков, надежд, разочарований и, наконец, победу разума над темными силами природы.

Чуть позже мы расскажем о некоторых наиболее ярких страницах этой истории, а пока давайте подсчитаем, сколько обязательных этапов стоят на долгом пути, который проходит каждая вакцина. Предположим, решено создать вакцину против вирусной болезни X. Вначале надо изолировать вирус — возбудитель этой болезни (1), накопить его (2), очистить и сконцентрировать (3). Затем предстоит приготовить убитый или ослабленный вариант вируса X, который, не обладая болезнетворностью, сохраняет способность вызывать иммунитет (4). Следующий этап — испытание эффективности новой вакцины на экспериментальных животных (5). Далее начинаются технологические этапы работы — налаживание крупномасштабного производства препарата (6) и получение его в необходимых количествах (7), разнообразные испытания на безвредность (8), проверка эффективности нового препарата на людях (9) и оценка полученных результатов (10). И это еще не все. Последующие этапы связаны с эпидемиологическими испытаниями (11), началом широкого применения вакцины (12) и заключительной оценкой ее эффективности (13), и наконец, с утверждением всей документации по технологии производства, хранению и использованию препарата (14) и определением медицинских показаний к применению вакцины (15).

Итак, мы насчитали 15 обязательных этапов, следующих друг за другом. Каждый из них в свою очередь состоит из множества более мелких, но необходимых стадий, а в целом получается длинная лестница, пройти которую вакцинам помогают вирусологи, биохимики, цитологи, технологи, инженеры, врачи и государственные контролеры — ведь создание вакцин дело государственное. А можно ли двумя словами определить основные качества вакцин? Оказывается, можно. Они должны быть эффективны и безвредны, т. е. при их применении необходимо достижение конечной цели (создание иммунитета) без нежелательных побочных эффектов. Так обстоит дело теперь, а раньше вакцинами занимались гениальные одиночки и создавались они раз в 100 лет, с трудом завоевывая себе место под солнцем.

Даты рождения первых противовирусных вакцин известны с точностью до месяца и дня, и их хорошо помнит благодарное человечество.



Создатель вакцины против оспы — английский врач Эдвард Дженен Дженнер (1749—1823 гг.).

«Я ПОКУПАЮ У ТЕБЯ ОСПУ»

Почти 200 лет назад (1796 г.) создана вакцина против оспы. Важность этого события трудно переоценить — ведь благодаря этой вакцине спасены миллионы жизней. Есть еще одна очень существенная сторона дела — создав метод вакцинации, люди впервые убедились в реальности борьбы с вирусами, перестали чувствовать себя беспомощными.

Отец вакцинации английский сельский врач Э. Дженнер (1749—1823) жил и работал в те далекие времена, когда оспа (она называлась тогда черной оспой) была одной из основных моровых инфекций. Мор — понятие страшное. Он как ураган проносился время от времени по разным странам и континентам, оставляя после себя десятки тысяч трупов. Оспа терзала человечество много веков. Первые сведения о ней восходят к самым истокам истории. В древних письменах, в первых индийских и китайских рукописях можно найти упоминание об этой страшной болезни. Она оставила свои автографы даже на коже фараонов, мумии которых были захоронены 3 тыс. лет назад.

В средние века только в европейских странах ежегодно заболело оспой до 12 млн человек, умирало около

1,5 млн. В целом до начала вакцинации от оспы погибло, по-видимому, около 10% населения Земли. В VI веке н. э. оспа спасла от разорения г. Мекку, поразив осаждавшие его эфиопские войска. Сейчас невозможно установить, сколько жертв на счету у оспы, но ясно, что она была постоянным спутником человечества, поражая людей всех возрастов и национальностей. Погибал практически каждый 2-й заболевший, а среди выживших многие становились слепыми или были обезображены до конца своих дней. Постоянные очаги оспы находились в странах Ближнего Востока и Африке, и, возможно, именно оттуда начинались каждые 5—10 лет эпидемии, которые, как пожар, распространялись по Европе и перебрасывались в Америку. Об опустошительном характере этих эпидемий свидетельствуют дошедшие до нас документы. Так, в 1707 г. в Исландии из 57 тыс. жителей после эпидемии оспы осталось всего 17 тыс., а в небольшом городке Истхем (1331 житель) в Северной Америке в 1763 г. погибло от оспы 1327 человек.

Нельзя сказать, что люди не пытались бороться с этой страшной болезнью, заразность или, как теперь говорят, инфекционная природа которой была известна давно. В средние века на Востоке были предприняты первые попытки борьбы с оспой. С этой целью содержимое оспенных пустул от выздоравливающих втирали в ранки на коже или вдвали в нос здоровым. Высушенные оспенные корочки стали даже предметом выгодной торговли. Существовал такой обычай: ребенку вручали деньги, и он, подойдя к продавцу, должен был сказать: «Я покупаю у тебя оспу», а затем, зажав в руке попку, нести ее домой. В России содержимым оспенных пустул смачивали металлические деньги и некоторое время носили их за пазухой.

Так или иначе, конечной целью всех этих способов было стремление вызвать легкое заболевание, после которого человек был в какой-то мере гарантирован от смерти.

Приблизительно с XVII века этот древний восточный метод стал использоваться и в Европе, где получил название вариоляции (от вариола — натуральная оспа). Естественно, этот метод был не всегда эффективен, но всегда опасен. Отсутствовали те самые необходимые гарантии, без которых и по сей день ни один препарат не имеет права на жизнь. При вариоляции конечный результат невозможно было предсказать: иногда она помо-

гала, иногда нет, а порой приводила к тяжелому заболеванию со смертельным исходом. Но тем не менее эти, пусть несовершенные, способы оказали огромную услугу людям, показав, что борьба с оспой в принципе возможна. Иными словами, от вариоляции до вакцинации оставался один шаг, и этот шаг сделал Э. Дженнер.

Открытие Дженнера принято объяснять его удивительной наблюдательностью. Будучи сельским врачом, он заметил, что доярки, заразившиеся от больных оспой коров, переносят очень легкое заболевание и никогда затем не болеют натуральной, или черной, оспой. Дженнеру потребовались годы настойчивого труда, веры в свою правоту и упорства, чтобы создать свой метод.

Классический, мы бы даже сказали легендарный, опыт Дженнера хорошо известен. В мае 1796 г. он внес в царапину на плече 8-летнего мальчика материал из оспенной пустулы доярки, которая заразилась от больной коровы. На месте привики у мальчика развились типичные оспины, которые благополучно исчезли через 2 нед. Это был первый рискованный, но еще не самый страшный этап опыта. Через 1¹/₂ мес после прививки Дженнер заразил мальчика смертельной дозой вируса, взятого от больного натуральной оспой. Что он пережил в этот и последующие дни, мы можем только догадываться, но думаем, что немногие согласились бы оказаться тогда на его месте. Мальчик остался здоровым и никогда не болел оспой.

Память об опыте Дженнера увековечена в монументе, где он изображен со своим первым пациентом. Так была создана первая вакцина. Для последующих прививок материал стали брать от больных коров. Слава о методе Дженнера быстро распространилась; вакцины требовалось все больше.

Вначале больных оспой коров водили по дворам, и врачи перевивали материал от коров людям. Это служило поводом для насмешек и суеверий. На процедуру оспопрививания сбегались смотреть толпы любопытных, а враги нового метода распространяли слухи о том, что у привитых могут появиться хвост и рога, и они постепенно превратятся из людей в коров. Однако эффективность нового метода и страх перед оспой быстро преодолевали невежественные толки и завоевывали симпатии. Большая заслуга в пропаганде нового метода принадлежит Наполеону, который приказал привить оспу солдатам французской армии. Так или иначе, метод

вакцинации Э. Дженнера еще при его жизни получил признание. Это был первый триумф профилатической медицины. Однако прошло не одно десятилетие, прежде чем противооспенные прививки стали плановыми.

Для этого прежде всего требовалось большое количество высококачественной вакцины. Коров стали специально заражать оспой, собирать у них материал из оспенных пустул на высоте заболевания и консервировать этот материал для последующих прививок. Тем не менее оспопрививание еще долго не было обязательным, и страшная болезнь оставалась почти безнаказанной. Вспомним хотя бы, что в царской России за первые 10 лет нашего века умерло от оспы около 500 тыч. человек.

ПОСЛЕДНИЙ БОЙ

Двухсотлетняя планомерная война против оспы, начатая в конце XVIII века Э. Дженнером, закончилась уже в наши дни блестящей победой. Хронология последних сражений даже в виде сухих цифр и фактов представляет собой волнующий документ.

В 1958 г. ВОЗ по предложению советской делегации, возглавлявшейся одним из авторов этой книги, приняла программу ликвидации оспы в глобальном масштабе. В основу программы были положены поголовная вакцинация всех людей и тщательное выявление с помощью постоянного эпидемиологического надзора свежих случаев этой болезни.

Еще в 1967 г. случаи оспы регистрировались в 44 странах мира, из них 32 страны имели постоянные очаги этой болезни. Через 5 лет передача оспы была прервана в большинстве стран, а к 1977 г. уже ни одна страна не сообщила о случаях заболевания оспой.

С 1973 по 1977 г. общее число заболеваний оспой во всех странах мира составляло: в 1973 г. — 135 853, в 1974 г. — 218 364, в 1975 г. — 19 278, в 1976 г. — 954, в 1977 г. — 3239, а в 1978 г. всего 2, причем оба были связаны с внутрилабораторным заражением.

Особо выделим 1975 г., когда передача натуральной оспы в мире была полностью прервана, а очаги ее остались только в отдельных странах Африки (Сомали, Эфиопия). Если в начале года заболевание оспой наблюдали еще в 5 странах мира, то к середине его последние случаи этого заболевания были зарегист-

рированы в Неаполе (6 апреля), Индии (29 мая) и Бангладеш (16 октября). Еще через год последний случай оспы был выявлен в Эфиопии (9 августа 1976 г.). Казалось бы, уже можно было праздновать победу, но неожиданно в столице Сомали — Могадишо в конце 1976 г. было выявлено 34 случая заболевания, виновниками которых оказались кочевники. В последний бой были брошены интернациональные силы и вспышка была энергично ликвидирована. В октябре 1977 г. в Сомали был зарегистрирован последний случай оспы в мире. Эта дата, несомненно, будет записана в истории, так как она знаменует блистательную победу многих поколений ученых, практических работников здравоохранения и всех людей доброй воли над одним из древнейших и злейших врагов человечества.

СЧАСТЛИВЫЙ СЛУЧАЙ

Прошло еще около 100 лет, прежде чем была испытана вторая вакцина — против бешенства. По времени (1885 г.) это было сделано за 7 лет до открытия вирусов, но уже не эмпирически, а целенаправленно. Получивший вакцину великий французский ученый Л. Пастер (1822—1895 гг.) до этого (1881 г.) создал препарат против сибирской язвы и, что самое главное, заложил теоретические основы создания искусственной невосприимчивости (иммунитет). О Л. Пастере написаны сотни книг, его портреты украшают университеты всех стран, его именем названы институты. Заслуги его велики и разнообразны. На надгробном камне выбиты главные достижения этого неутомимого труженика. Но мы здесь ограничимся только рассказом о противовирусных вакцинах, тем более, что победа Пастера над бешенством — одно из самых крупных его побед.

Бешенство не относится к числу моровых болезней, хотя по тяжести и фатальности течения эта болезнь не знает себе равных. Уже давно было замечено, что бешенство передается людям от больных животных (волки, лисы, собаки). Задача Пастера была из числа очень трудно решаемых. Нужно было ослабить возбудителя бешенства, но сохранить его способность вызывать иммунитет. В случае с оспой, как мы уже знаем, это сделала сама природа, так как оспа коров (вакцина) практически не вызывает болезни у человека, но создает столь необходимый иммунитет. У бешенства такого



Создатель вакцины против бешенства — французский ученый Луи Пастер (1822—1895 гг.).

двойника не было. Другая трудность заключалась в том, что выделять и накапливать вирусы в те времена еще не умели (вирусы вообще еще не были открыты). Попытки выращивания возбудителя бешенства на искусственных питательных средах, предпринимаемые Пастером и его сотрудниками, кончались неудачами. Нужно было что-то иное. И Пастер нашел это что-то. Он попробовал вводить кусочки мозга погибших от бешенства собак (естественный хозяин вируса) в мозг животных другого вида (кролики). Кролики заболели и умирали. Кусочки их мозга вводили здоровым кроликам и так в течение длительного времени. По мере пассирования вирус стал убивать кроликов гораздо быстрее, чем вначале, и параллельно, терял свою заразительность для собак. В конце концов, когда было сделано более 100 последовательных переносов, был получен знаменитый «фиксированный» возбудитель бешенства, высокоопасный для кроликов и практически безвредный для собак. Такой «прирученный» возбудитель был использован Пастером как вакцина. Группе собак ввели «фиксированный» на кроликах вирус, а другую группу (контрольную) оставили без прививок. Затем всем собакам ввели смертельную дозу так называемого дикого вируса. Привитые животные не заболели, тогда как все контрольные погибли. Это был большой успех.

Случилось так, что жизнь сама внесла коррективы в тактику вакцинации при бешенстве. К тому времени, когда были закончены основные эксперименты с «фиксированным» вирусом бешенства, к Пастеру за помощью обратилась мать 9-летнего мальчика Иозефа Мейстера из Эльзаса, который за 2 дня до этого был сильно покусан бешеной собакой, нанесшей ребенку 14 рваных ран. Пастер знал, что с момента укуса до начала болезни проходит от 2 до 7 нед и полагал, что, если начать прививку сразу же, можно остановить развитие болезни. Не будучи врачом, Пастер пригласил на консультацию профессоров медицины, и они подтвердили, что никаких других способов спасти ребенка не существует и вылечить его могут только прививки вакцины. Этот исторический эксперимент начался 6 июля 1885 г. За исходом борьбы со смертью следил весь просвещенный Париж.

В течение 10 дней мальчику вводили все возрастающие количества вакцины. И смерть отступила. Мальчик остался здоров: он спокойно спал, хорошо ел, введение вакцины не вызвало побочных явлений.

Всю жизнь потом Иозеф Мейстер работал привратником в пастеровском институте в Париже, благодарный великому ученому, сохранившему ему жизнь. В 1940 г. во время вторжения во Францию фашистской армии немцы потребовали, чтобы он открыл склеп Пастера, но Иозеф Мейстер в возрасте 64 лет покончил жизнь самоубийством, предпочтя смерть бесчестью.

Сравним теперь две первые вакцины и две тактики вакцинации. Они принципиально различаются. Первую (против оспы) создала сама природа, вторая — дело человеческих рук. Первая используется для предупреждения болезни, вторая — для лечения. Иными словами, оспопрививание делается здоровым людям, а прививки против бешенства — после попадания вируса в организм. Бешенство — напомним еще раз — не моровая болезнь, прививать всех подряд не имеет смысла, поэтому вакцина вводится по медицински показаниям.

После выдающихся работ Л. Пастера создание вакцин было поставлено на научную основу, и постепенно были получены вакцины против многих вирусных инфекций. Однако работа по совершенствованию старых и созданию новых вакцин продолжается и по сей день. Давайте посмотрим, как делаются вакцины теперь. В качестве примера возьмем вакцины против гриппа. Они бывают двух видов — инактивированные и живые.

Инактивированные вакцины готовят из вируса, выращенного на куриных эмбрионах, который затем очищают от примесей, вызывающих побочные реакции при прививках, концентрируют и инактивируют формальдегидом или другим способом, например ультрафиолетовым облучением. Известны два основных метода очистки и концентрации вируса: один из них — дифференциальное центрифугирование, с помощью которого вирионы отделяют от примесей, концентрируют, а затем разводят до нужной концентрации. Другой основан на адсорбции вирионов на широкопористом стекле. После удаления примесей очищенные вирионы снимают и концентрируют. После очистки и концентрации вирус инактивируют формальдегидом или ультрафиолетовым облучением. Для массовых прививок применяют безыгольные инъекторы. Оба препарата стандартны и при правильном подборе вакцинных штаммов вируса гриппа снижают заболеваемость среди привитых в $2\frac{1}{2}$ —3 раза по сравнению с непривитыми. В настоящее время этими вакцинами прививают взрослых и, вероятно, в ближайшее время будут прививать также детей.

Несмотря на невысокую реактогенность этих вакцин ими нельзя прививать детей младшего возраста, а также лиц преклонного возраста, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания, сердца и сосудов и др., так как у них вакцинальные реакции могут протекать тяжело. А между тем именно эти контингенты подвергаются повышенному риску заболевания и смерти от гриппа, и их в большей степени, чем другие группы населения, следует защищать от гриппа. Поэтому вполне закономерны попытки получить эффективные противогриппозные вакцины со сниженной реактогенностью. Их получают путем расщепления вирионов и выделения гемагглютинина и нейраминидазы (вспомним строение вируса), которые составляют не более 25% всех белков вирионов. Слабая реактогенность их объясняется тем, что из них удалены балластные вирусные и клеточные белки, дающие побочные реакции и вызывающие развитие аллергии. К сожалению, они очень дороги, и это в значительной мере тормозит их массовое применение.

Живые вакцины представляют собой вирусы с ослабленной патогенностью, что достигается многократными пассажами на куриных эмбрионах (принцип Пастера) с отбором наименее патогенных вариантов. Казалось бы, живые вакцины должны иметь преимущество перед

инактивированными, так как живой ослабленный вирус, будучи введен в организм человека, размножится, вызывая развитие естественного иммунитета, который должен быть прочнее искусственного, вызываемого убитым вирусом или его белками.

На самом деле это далеко не так по многим причинам. Во-первых, степень ослабления вирулентности трудно измерить и зафиксировать, так как многократные пассажи вируса на куриных эмбрионах приводят не только к уменьшению патогенности, но и к потере способности приживаться на слизистых оболочках носоглотки и размножаться, вызывая развитие иммунитета. Эти трудности пытаются обойти, готовя большое количество ослабленного вируса, чтобы не делать в дальнейшем более 1—2 пассажей. Во-вторых, степень ослабления вирулентности, необходимая для прививок, различна для взрослых и детей, поэтому нужны разные живые вакцины для взрослых и детей. Более того, живые вакцины взрослым вводят через нос закапыванием или распылением, а детям начиная с 5-го класса дают их проглатывать. В-третьих, при введении вакцины через нос или рот приживаемость резко колеблется от таких трудно учитываемых факторов, как состояние слизистых оболочек, обилие выделяемой слизи и др. Поэтому количество введенного и прижившегося вируса неодинаково у разных лиц, а ведь от дозы вируса зависит иммунологический ответ. В результате эффективность живых вакцин колеблется в широких пределах, и обычно она ниже эффективности инактивированных вакцин.

Есть и общие трудности в организации эффективных прививок против гриппа. В связи с постоянно присходящим антигенным дрейфом, мы прививаем вакцинами против прошедшей эпидемии, а не против будущей. Чем меньше за это время изменился вирус, тем более эффективной может стать вакцинация.

Для увеличения эффективности прививок против гриппа в рамках ВОЗ, а также в СССР, США, Англии и некоторых других странах принимаются специальные меры. Благодаря налаженной работе национальных и международных центров по гриппу к середине февраля удается определить, насколько изменилась в результате дрейфа антигенная структура циркулировавших в разных странах вирусов гриппа и таким образом решить, какие штаммы имеют шансы стать виновниками будущей эпидемии. Бывает, что ими остаются прошлогодние, но чаще

это вирусы, выделенные в конце эпидемического сезона. После определения «актуальных» штаммов требуется из них приготовить вакцинные штаммы. Раньше на это уходили многие месяцы, так как штаммы для инактивированных вакцин должны были быть адаптированы для куриных эмбрионов, размножаться в количествах, экономически выгодных для производства, а штаммы для живых вакцин к тому же должны были быть ослабленными. В результате производство вакцин из новых штаммов запаздывало на 1¹/₂—2 года и, конечно, эффективность их была невелика.

Современная техника приготовления вакцинных штаммов основана на других принципах. Заранее готовится вирус-носитель, обладающий необходимыми свойствами: хорошей размножаемостью на куриных эмбрионах и стандартным выходом вируса, а для живых вакцин — ослаблением заданной степени, разной для взрослых и детей. Используя технику рекомбинации, от «актуального» вируса вирусу-носителю пересаживают гены, определяющие иммунологические свойства вируса. Эта процедура, включая генетический контроль, занимает 2—3 нед для вакцинального вируса инактивированной вакцины и 1—1¹/₂ мес для живой вакцины. Поэтому производство вакцин из новых вакцинальных штаммов может быть начато в марте—апреле, с тем чтобы прививки ими проводить в ноябре—декабре.

Опыт показал, что при хорошей организации и стыковке науки (приготовление вакцинальных вирусов), производства (массовое изготовление вакцины) и медицинской службы (организация и проведение прививок) можно достигнуть ощутимого эффекта в снижении заболеваемости гриппом. Конечно, такая работа требует больших затрат, использования большого количества ценного пищевого продукта (куриные яйца) и хорошей организации. При этом все усилия могут оказаться напрасными, если эпидемия будет вызвана новым шифтовым вариантом вируса гриппа.

Живые вакцины дают более длительный иммунитет, но применение их подчас связано с известным риском. Среди множества имеющихся в арсенале современной медицины вакцин лишь некоторые вводят в плановом порядке, другие же применяют по так называемым эпидемическим показаниям.

В настоящее время в плановом порядке вводят следующие вакцины. Новорожденный получает вакцину против туберкулеза (БЦЖ), затем детей вакцинируют

против дефтерии, столбняка и коклюша, позже делают прививки против оспы, полиомиелита и кори. Таким образом, детей защищают против семи наиболее опасных вирусных и бактериальных инфекций. По эпидемическим показаниям вакцинируют население в природных очагах чумы, бруцеллеза, туляремии, японского и клещевого энцефалита.

Научно обоснованное использование вакцин позволило практически полностью освободить нашу страну от таких инфекций, как оспа, чума, холера, туляремии, которые были до революции важными причинами заболеваемости и смертности населения, особенно детей. Уровень заболеваемости при других вирусных и бактериальных инфекциях снижен благодаря вакцинации в десятки и сотни раз. Так, вакцина против полиомиелита (готовится на культуре клеток почек обезьян) стала широко применяться весной 1954 г., когда распространение полиомиелита приняло угрожающие размеры. Уже через 3 года число случаев этого заболевания было резко уменьшено, а в настоящее время отмечаются лишь единичные случаи полиомиелита.

А теперь давайте посмотрим, как долго держится иммунитет после вакцинации против главных и наиболее тяжелых вирусных инфекций:

грипп	2—3 года
оспа	3—5 лет
полиомиелит	более 5 лет
краснуха	5—8 лет
свинка	6—8 лет
корь	8—15 лет
желтая лихорадка	более 17 лет
бешенство	пожизненный

Вот чего можно добиться применением современных противовирусных вакцин. Понятно, что вакцины относительно кратковременного действия нужно вводить повторно.

Метод вакцинации выдержал испытание временем. В основе его, как мы видим, лежит включение системы иммунитета, т. е. созданной самой природой системы защиты.

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАНИМАЦИЯ

Близкое отношение к вакцинам имеют иммунные сыворотки (точнее, гамма-глобулин) — специально полученные препараты, содержащие антитела против ви-

русов. Они используются в тех случаях, когда болезнь развивается быстро и с вакцинацией уже не успеть.

В отличие от активного иммунитета, формирующегося в процессе заболевания, иммунитет, вызванный гамма-глобулинами, называется пассивным. В этом случае организм получает уже готовые антитела, а не вырабатывает их сам. Для развития такого иммунитета требуется всего несколько часов, хотя и держится он сравнительно недолго (до 1 мес). Поэтому сыворотки следует вводить возможно раньше от начала болезни (желательно сразу же после заражения). Подобные инъекции повторяют несколько раз. Болезнь при этом либо вообще не развивается, либо протекает в более легкой форме. Попав в организм, антитела обезвреживают, ограничивают или вообще останавливают распространение вирусов.

Обычно гамма-глобулины получают из крови людей, переболевших определенным заболеванием, или из крови животных (чаще лошадей), специально иммунизированных соответствующими вакцинами.

С профилактической целью гамма-глобулин вводят внутримышечно лицам, которые имели контакт с больными и могли заразиться. Для лечения гамма-глобулин рекомендуется вводить в первые 2 дня от начала заболевания.

Глава 11

ОТ УТОПИИ — К НАУКЕ

(первые успехи химиотерапии вирусных болезней, лекарства против гриппа и герпеса)

К сожалению, далеко не при всех вирусных болезнях массовая вакцинация служит надежным барьером. Высокая избирательность, или специфичность действия, вакцин оборачивается их недостатком. В случаях, когда однотипные заболевания, например острые респираторные, вызываются многими вирусами (напомним, что их более 150), вакцинация становится практически невозможной.

Даже лучшие образцы противогриппозных вакцин могут обеспечить лишь снижение уровня заболеваемости, но не ликвидацию гриппа вследствие большой изменчивости вирусов.

Даже если приготовить вакцины против всех болезнетворных вирусов (а их более 500), что теоретически возможно, то охватить прививками всех людей нереально. Так возникла потребность в разработке новых подходов к борьбе с вирусами — химиотерапии вирусных инфекций. В отличие от вакцинации ее конечной целью является не предупреждение, а лечение болезни.

Существенной задачей настоящих и будущих исследований является целенаправленный поиск путей активного вмешательства в размножение вирусов. Эта очень непростая задача, если вспомнить все, что мы говорили раньше об особенностях размножения вирусов, но именно она является конечной целью химиотерапии вирусных инфекций.

К сожалению, ни один из широко распространенных сульфаниламидных препаратов и антибиотиков не подавляет размножение вирусов. Дело в том, что вирусы, как вы уже знаете, размножаются внутри клеток, используя их системы, поэтому любое воздействие на синтез вирусов приводит к нарушению обмена веществ клеток и большинство препаратов, подавляющих размножение вирусов, угнетают жизнедеятельность клетки-хозяина. Испытание широко известных антибиотиков и антиметаболитов, обладающих выраженной способностью подавлять развитие вирусов в пробирке, показало их малую эффективность в организме в безвредных для него концентрациях. Отсюда возникло сомнение в возможности создания химических препаратов направленного противовирусного действия и одновременно безвредных для организма.

Все, что теперь известно о вирусах, позволяет разработать правильную стратегию поиска новых химиотерапевтических веществ. Конечно, самой простой точкой приложения таких препаратов могут быть вирусные белки, уязвимые для антител. Они точно и безошибочно находят вирусы в организме и надежно нейтрализуют их. Однако если вирус проник внутрь клетки, он становится недоступным для антител. Здесь нужно что-то иное. Давайте вспомним основные этапы размножения вирусов и посмотрим еще раз на рис. 6. Теоретически вирус можно остановить на стадии адсорбции (проникновения в клетку), синтеза компонентов (композиции) или выхода из клетки.

Идеальными химиотерапевтическими препаратами могут быть вещества, способные работать как стоп-сигнал,

останавливающий размножение вирусов на той или иной стадии. Первые такие препараты уже используются для лечения гриппа. В нашей стране и США был получен сначала амантадин, а затем его производное — ремантадин, который, будучи столь же эффективным, как амантадин, лишен токсических свойств последнего. Ремантадин действует на ранней стадии репродукции вируса в клетке.

Напомним, что началу вирусиндуцированных синтезов предшествует проникновение вируса в клетку и два этапа его раздевания: разрушение внешних оболочек и обнажение сердцевины (нуклеотида) вирионов и затем — разрушение внутренней мембраны и освобождение нуклеокапсида, биохимически активного и способного начать вирус-индуцированные синтезы. Ремантадин предотвращает вторую стадию раздевания, вступая в связь с молекулами белка, и поэтому дальнейшее развитие вируса гриппа в клетке приостанавливается.

В клинических испытаниях ремантадин оказался весьма эффективным лечебным средством при применении его в 1-е сутки болезни. В этом случае течение болезни, как было сказано ранее, не только облегчается, но может быть полностью приостановлено. Если ремантадин применяется профилактически людям, окружающим больного, то число заболеваний среди них снижается в 4—5 раз. Ремантадин все чаще применяется не только для лечения, но и для профилактики гриппа. Этот препарат действует только на вирус гриппа А; он не действует на вирусы гриппа В, С и на многочисленных возбудителей острых респираторных заболеваний.

Препарат рибовирин имеет более широкий спектр действия, но эффективность его при гриппе значительно ниже, чем у ремантадина. Из других препаратов следует назвать теброфен, флореналь, а также индукторы интерферона, активные при лечении герпетических поражений глаз, кожи и половых органов.

Первые успехи химиотерапии указывают на перспективность этого способа борьбы с вирусами.

ДИТЯ ПРИРОДЫ

(что мы теперь знаем об интерфероне — универсальном противовирусном препарате, созданном самой природой)

Полвека назад, еще на заре вирусологии был обнаружен странный феномен: при заражении животных вирусом одного типа они становились невосприимчивыми к другим вирусам. Феномен по аналогии с известным физическим явлением был назван интерференцией и изучен в меру технических возможностей того времени достаточно всесторонне. С практической точки зрения, наибольший интерес представлял вариант интерференции, при котором организм после введения безвредных вирусов становился нечувствительным к последующему заражению смертельно опасными возбудителями. Такой способ защиты от вирусов с помощью вирусов принципиально отличался от вакцинации, при которой включаются факторы специфического иммунитета.

Механизмы защитной реакции при интерференции оставались неясными. Лишь в 1957 г. английский ученый А. Айзекс и его сотрудник швейцарец Д. Линденманн доказали, что зараженные клетки вырабатывают особый белок, обладающий противовирусной активностью. Он был назван интерфероном и сразу же стал объектом пристального внимания многочисленных исследователей в разных лабораториях мира.

Интерес к интерферону с каждым годом нарастал. Причиной этого была его универсально широкая противовирусная активность. Кроме того, постепенно были обнаружены многочисленные так называемые непротивовирусные эффекты интерферона. Сейчас уже ни у кого не вызывает сомнений, что этот белок относится к важнейшим факторам устойчивости организма и принимает самое непосредственное участие в иммунологических реакциях.

Способность клеток вырабатывать интерферон подчиняется строгим, еще не раскрытым до конца законам, но точно доказано, что эта способность является генетическим признаком, т. е. информация об интерфероне заложена в геноме клеток. Как оказалось, образование интерферонов является чуть ли не самой первой реакцией на сигнал тревоги, связанный с проникновением

в организм вируса. Это как бы скорая помощь, посылаемая организмом к месту опасности, первый, часто непреодолимый для вирусов барьер. Создается впечатление, что даже сам исход заболевания (выздоровление или смерть) в значительной степени определяется способностью организма вырабатывать интерферон.

Накопленная за прошедшие 30 лет информация об интерфероне весьма обширна: десятки тысяч экспериментальных работ, около 100 обзоров и 20 монографий. Сейчас проблема интерферона вступила в пору зрелости. Здесь стоит кратко остановиться на хронологии, которая весьма поучительна, так как наглядно демонстрирует чрезвычайно быстрый прогресс знаний в современной биологии и медицине.

Первые 10 лет были посвящены исследованию общих закономерностей продукции и действия интерферона. В результате установлена универсальность этого феномена для всех позвоночных от рыб до человека включительно. В 1967 г. была доказана ведущая роль вирусных нуклеиновых кислот или их аналогов в стимуляции выработки интерферона и начат поиск наиболее активных индукторов, имеющих перспективу клинического использования. В последующие 5 лет (1967—1972) был обнаружен антиопухольный эффект интерферона и его индукторов, а также было теоретически обосновано учение о системе интерферона и доказана ее важнейшая роль в сохранении постоянства внутренней среды организма. Эта система появилась 500 млн лет назад и стала важным эволюционным приобретением позвоночных. Выяснилось, что закономерности продукции и действия интерферона складываются из закономерно следующих друг за другом стадий и представляют собой своеобразную цепную реакцию.

В последние годы открыты основные компоненты системы интерферона. Удалось определить локализацию генов, ответственных за его образование и выделить информационные РНК, несущие программу о синтезе этого белка. При добавлении таких РНК к клеткам разных животных наблюдается образование функционально активного интерферона. Это было замечательным событием в биологии, и именно интерферон оказался первым полноценным клеточным белком, синтезированным вне организма. Важность этого достижения читатель поймет, дочитав эту главу до конца.

К настоящему времени налажено производство меди

цинских препаратов интерферона из лейкоцитов донорской крови. Препараты используются для предупреждения и лечения вирусных инфекций и подавления роста злокачественных опухолей.

Итак, за четверть века интерферон проделал путь от неизвестности до всеобщего признания, и сейчас с ним связаны большие надежды. Оправдает ли он их — покажет будущее. Для получения всех этих данных потребовалось объединить усилия многих специалистов. Вирусологи выявили основные закономерности формирования и действия интерферона, биохимики разработали многоступенчатые методы его концентрации и очистки, химики синтезировали различные индукторы, цитогенетики определили локализацию в клетках генов интерферона, молекулярные биологи научились выделять эти гены, пересаживать их в другие клетки и заставлять работать в новых условиях, и наконец, врачи получили весьма многообещающие результаты целебного действия нового препарата.

Конечно, изучение интерферона проходило не гладко. За свою сравнительно короткую историю этот чудесный белок знал взлеты и падения, когда надежды и восхищение сменялись разочарованием, а за увлечением следовали периоды потери интереса. Надо отдать должное тем ученым, которые не переставали верить, что интерферон в конце концов займет достойное место среди противовирусных и противоопухолевых лекарственных средств.

Остановимся более детально на физико-химических свойствах, особенностях индукции, продукции и действия интерферона.

Одной из важнейших задач была и остается разработка методов получения высокоактивных препаратов интерферона в необходимых количествах. Она оказалась чрезвычайно сложной и окончательно не решена до сих пор. Тем не менее именно благодаря этой работе удалось выявить многие особенности интерферонов. Оказалось, что это сравнительно небольшие полипептиды, обладающие необычной для белков устойчивостью в кислой среде, выдерживающие нагревание при 56—60°C в течение 1 ч. Самым замечательным свойством интерферонов следует считать их удивительно высокую активность, в сотни раз превышающую таковую известных ферментов и токсинов. Вместе с тем это свойство создает и большие трудности при попытках получить ощутимые количества

интерферона. Дело в том, что из клеток-продуцентов можно получить не более 1—10 тыс. ед. неочищенного интерферона на 1 мл питательной среды. Легко вычислить, что количество исходного материала для приготовления 1 мг чистого интерферона составит тысячи литров питательной среды. Однако самым сложным препятствием является то, что незначительное количество молекул интерферона связано с громадным количеством посторонних белков, избавиться от которых крайне сложно. В последние годы для решения этой задачи был использован принцип аффинной хроматографии. При этом молекулы интерферона извлекаются из исходной питательной среды с помощью антиинтерфероновых антител, прикрепленных к твердым гранулам и помещенных в специальные колонки. После того как все ненужные примеси проходят через такую колонку, чистый интерферон снимается с гранул специальными растворителями. Таким образом удается очистить интерферон приблизительно в 2 тыс. раз.

Вообще же для очистки и концентрации интерферона применяется довольно обширный арсенал современных методов белковой химии. Эти методы применяются в различных комбинациях, что позволяет получать препараты с высокой активностью. Недавно появились сообщения о получении идеально очищенных препаратов человеческого интерферона, так называемых гомогенных полипептидов, не содержащих посторонних примесей. Такие сверхчистые препараты пригодны для определения последовательности аминокислот, что в свою очередь является необходимым этапом последующего искусственного синтеза интерферона.

А теперь рассмотрим начальные этапы образования интерферонов. Индукторами их формирования служат многие природные и синтетические соединения. Прежде всего это вирусы и полученные синтетическим путем полимеры, имитирующие вирусные нуклеиновые кислоты. После обработки клеток индукторами наблюдается сравнительно недолгий период продукции интерферона, когда он освобождается в окружающую среду и затем может быть сконцентрирован и очищен.

Для удобства изложения систему интерферона условно делят на две части, одна из которых включает в себя процессы, связанные с продукцией интерферона, другая — процессы, связанные с его действием. Такое разделение условно, так как большинство клеток могут

и синтезировать интерферон, и реагировать на его действие.

С помощью метода гибридизации соматических клеток удалось установить локализацию генов интерферона в хромосомах. Суть его сводится к слиянию клеток разных видов животных (например, человеческих и мышиных) в одно целое. Полученный гибрид имеет вначале полный набор хромосом человека и мыши, но по мере культивирования человеческие хромосомы постепенно утрачиваются. Параллельно утрачиваются некоторые признаки, характерные для клеток человека, в частности способность продуцировать интерферон человеческого типа. Используя этот метод, удалось доказать, что около 20 генов, ответственных за образование интерферона, локализуются скорее всего в 9-й хромосоме клеток человека, а за действие интерферона отвечает ген, локализующийся в 21-й хромосоме.

Открытие индукторов интерферона, генов, в которых он закодирован, и РНК, переносящих информацию о данном белке на рибосомы с последующим синтезом собственно интерферона, позволило расшифровать лишь первую часть системы интерферона (его продукцию). А можно ли каким-либо образом регулировать этот процесс? Естественно, нас прежде всего интересует возможность направленного увеличения продукции интерферона. Оказалось, что множество самых разнообразных физических, химических и биологических факторов способны подавлять или стимулировать образование интерферона. К ним относятся разные виды облучения, ионы кальция, инсулин, витамин С.

Более тонкое вмешательство в регуляцию продукции интерферона позволило разработать так называемый метод супериндукции, позволяющий получать в десятки и сотни раз больше этого ценного белка, чем при обычных способах индукции.

Теперь разберем действие интерферона. Сейчас доказана важнейшая роль интерферона в естественном выздоровлении человека и животных от вирусных инфекций. По сравнению с антителами — основными элементами противовирусного иммунитета интерферон обладает практически универсальной активностью против всех вирусов; он гораздо быстрее вырабатывается и подавляет размножение вирусов, уже проникших внутрь клеток, т. е. недоступных действию антител. Все сказанное позволило отнести систему интерферона к важнейшим факторам

неспецифической резистентности. Он вырабатывается в первые часы после встречи организма с вирусом и представляет собой как бы первую линию защиты. Затем начинает работать система специфического иммунитета. Недавно было обнаружено, что интерфероны не проникают в клетки, а связываются со специфическими рецепторами на клеточной поверхности и посылают в ядро клетки особый сигнал об опасности.

В многочисленных работах, проведенных с различными вирусными моделями, было продемонстрировано подавляющее влияние интерферона на синтез вирусных РНК в зараженных клетках. Он ингибирует также синтез ферментов, осуществляющих формирование вирусных нуклеиновых кислот. Создается впечатление, что основной функцией интерферона является сохранение гомеостаза нуклеиновых кислот организма и предупреждение проникновения в него чужеродной, например вирусной информации.

Накоплена обширная информация о различных аспектах противоопухолевого эффекта интерферона, который выражается в подавлении онкогенных вирусов, задержке вирусиндуцируемой трансформации клеток, замедлении роста опухолей, уменьшении их числа и размеров, торможении метастазирования и др. Диапазон противоопухолевого действия интерферона оказался очень широким.

Все больший интерес вызывает влияние интерферона на систему иммунитета. Данный вопрос приобретает в настоящее время особое значение в связи с длительным использованием интерферона для терапии опухолей. Оказалось, что эти системы тесно взаимосвязаны. Интерферон принимает участие во всех реакциях иммунитета: он может увеличивать образование антител, стимулировать фагоцитоз, усиливать цитотоксическую активность лимфоцитов, подавлять гиперчувствительность замедленного типа и др.

Существует два основных способа использования интерферона в медицинской практике. Первый связан с введением в организм готовых препаратов, второй — со стимуляцией в организме образования собственного интерферона с помощью индукторов.

К настоящему времени уже довольно четко определен круг заболеваний, при которых эффективно использование интерферона и его индукторов. Из вирусных инфекций прежде всего следует отметить герпетические поражения глаз (кератиты и кератоконъюнктивиты), слизис-

тых оболочек и кожи (опоясывающий лишай, поражение губ и половых органов и др.). Из генерализованных вирусных инфекций — это острые респираторные (рино-, адено- и реовирусные) заболевания, энцефалиты, вызываемые тогавирусами, вирусные гепатиты, бешенство и др. Имеются сведения о единичных наблюдениях положительного действия интерферона при других вирусных инфекциях. Высказывается предположение о перспективности использования этого препарата при многих острых и хронических заболеваниях, вызываемых вирусами. Интерферон нашел применение при пересадках органов как средство, предупреждающее вторичные вирусные осложнения. Например, после пересадок почек и костного мозга больные получают курс лечения иммунодепрессантами. Это может привести к активизации вирусной инфекции и быть причиной смертельных исходов. Интерферонотерапия в этих случаях (1 млн единиц ежедневно в течение 7—8 дней) дает выраженный эффект.

Таким образом, полученная к настоящему времени информация позволяет высказать предположение, что в будущем интерферон может оказаться столь же эффективным препаратом при лечении вирусных инфекций и осложнений, как антибиотики при заболеваниях бактериальной природы. Однако начавшийся недавно «интерфероновый бум» связан с получением доказательств достоверной эффективности препарата при лечении рака. На этих данных следует остановиться подробнее. Получены многообещающие результаты при лечении 70 больных с четырьмя запущенными формами рака, не поддающимися другой терапии.

Шведский ученый Х. Страндер успешно применял интерферон для лечения детей с остеогенными саркомами, при которых даже после ампутации конечностей в большинстве случаев (до 80%) наблюдаются метастазы. Интенсивная и длительная интерферонотерапия привела к тому, что более $1/2$ больных жили свыше 5 лет (срок наблюдения), в то время как выжившие в группе нелеченных интерфероном к этому времени составили менее 25%.

Интерферон оказался эффективным и при других злокачественных заболеваниях (лейкемия, аденокарцинома, рак шейки матки и др.), при которых применение его показано также для предупреждения вторичных вирусных осложнений.

Убедительные результаты были получены при лечении

ювенильного папилломатоза гортани, при котором на голосовых связках наблюдается рост злокачественных бородавок. Удаленные хирургическим путем бородавки быстро вырастают вновь. Так, один больной ребенок перенес около 400 (!) подобных операций. Из 7 леченных интерфероном больных у 3 наблюдалось полное излечение, а у остальных — быстрое уменьшение роста бородавок, рецидивирующих после прекращения инъекций препарата. Интерферон был использован для лечения больных с раком молочной железы, запущенными множественными миеломами и лимфомами. Полученные результаты также были вполне обнадеживающими. Положительная динамика наблюдалась примерно у половины больных. Улучшение отмечалось уже через 2—3 дня после начала лечения, а ремиссия продолжалась до 15 мес. У одного больного эффект лечения был замедленным и улучшение регистрировалось уже после отмены дачи интерферона.

Положительные результаты убеждают в необходимости промышленного производства интерферона для медицинской практики. До сих пор эта задача до конца не решена. Дело в том, что использованный до сих пор интерферон получен из лейкоцитов крови доноров, которая, естественно, является очень дефицитным сырьем. В качестве иллюстрации такого утверждения можно привести следующие цифры. В течение 1979 г. группой финского ученого К. Кантелла было приготовлено 400 млрд единиц очищенного человеческого интерферона, для чего потребовались лейкоциты, выделенные из 45 тыс. л донорской крови. Таким образом, на сегодняшний день для получения 1 г интерферона необходимо обработать более 100 тыс. л крови, полученной, соответственно, более чем от 200 тыс. доноров. Естественно стоимость такого препарата остается пока очень высокой.

Отсюда возникают две основные задачи: увеличение производства интерферона и уменьшение его стоимости. Вопрос о целесообразности такого производства уже снят с повестки дня.

Как свидетельствуют приведенные выше расчеты, донорская кровь не сможет обеспечить растущие потребности в интерфероне. Это обстоятельство стимулировало поиски других более дешевых и менее дефицитных видов сырья для получения интерферона. Перспективными представляются клетки человека и в первую очередь диплоидные линии фибробластов. С помощью специальных

способов индукции на этих клетках можно получить от десятков до сотен тысяч единиц интерферона. Возможность использования таких клеток в неограниченном количестве делает их весьма привлекательным объектом изучения, в связи с чем разрабатываются системы массового культивирования таких клеток, дальнейшего отбора высокопродуктивных клонов клеток и подбора оптимальных индуцирующих воздействий. Перспективны также лимфобластоидные клетки человека. Способность этих клеток расти в суспензии позволяет в десятки раз повышать их плотность на единицу культуральной среды и в будущем использовать растворы для программного выращивания. Поскольку получаемый из лимфобластоидных клеток интерферон аналогичен лейкоцитарному, после усовершенствования методов очистки он сможет использоваться в медицинской практике. Из прочих источников человеческого интерферона следует упомянуть клетки миндалин и костного мозга.

В последние годы появилось два принципиально новых подхода к решению сырьевой проблемы. Первый связан с использованием генной инженерии, второй — с химическим синтезом интерферона. Предпринимавшиеся ранее многократные попытки получения бактериального штамма, содержащего активно функционирующий ген человеческого интерферона, привели недавно к большому успеху. Удалось получить штамм кишечной палочки, продуцирующий человеческий интерферон лейкоцитарного типа. Для этой работы использован комплекс методов генной инженерии. В поисках интерферонпродуцирующего штамма было изучено 5 тыс. клонов бактерий, в которые вводили интерфероновый ген.

Возможность химического синтеза интерферона стала реальностью после недавнего получения высокоочищенного препарата и анализа его аминокислотного состава. Оказалось, что человеческий интерферон состоит из 166 аминокислот. Изучена последовательность этих аминокислот в полипептидной цепочке. Благодаря этим работам химический синтез интерферона становится сегодня вполне реальной задачей.

Теперь поговорим еще об одном пути получения интерферона — прямо в организме с помощью индукторов. В последние годы ученые, особенно нашей страны, ведут интенсивный поиск этих препаратов. Основным их свойством является способность запускать или включать систему интерферона или, иными словами, заставлять

клетки производить этот белок. Как вы помните, гены интерферона найдены в клетках всех позвоночных, т. е. они имеются у каждого из нас, но в нормальных условиях как бы молчат и начинают работать лишь в ответ на своеобразные сигналы тревоги. В природе роль таких сигналов чаще всего играют вирусы, а образование интерферона служит первой реакцией организма на их внедрение. Значит, с помощью безвредных индукторов можно подготовить организм к встрече с болезнетворными вирусами. Нередко интерферона, образующегося в ответ на внедрение вируса, или собственного интерферона не хватает для предотвращения начавшейся инфекции. В таких случаях можно либо вводить в организм дополнительные количества интерферона, либо стимулировать их с помощью индукторов. Отсюда, естественно, возникла потребность в дешевых, доступных и безвредных для организма индукторах.

Эта работа, проводящаяся на стыке химии и вирусологии, имеет прямое отношение к медицине. Весь цикл исследования состоит из трех основных этапов. Химики синтезируют нужные препараты, вирусологи испытывают их на экспериментальных животных, а затем клиницисты используют для предупреждения и лечения вирусных болезней. К настоящему времени выявлены основные классы природных и синтетических высоко- и низкомолекулярных индукторов, и продолжающийся поиск приобрел теперь вполне целенаправленный характер.

Оказалось, что индукторы часто более эффективны, чем сам интерферон. При их введении организм пациента продуцирует собственный интерферон, который взаимодействует с клетками и тканями организма и сохраняется достаточно длительное время. Кроме того, индукторы стимулируют механизмы специфического иммунитета. Наиболее активные индукторы уже испытаны в клинике. Например, советскими учеными доказана эффективность синтетического полимера — полудана для лечения тяжелых вирусных поражений глаз (герпетических кератитов и кератоконъюнктивитов). Другой отечественный препарат — мегасин, получаемый из хлопчатника, недавно с успехом применен для лечения вирусных поражений кожи и слизистых оболочек.

Подобно интерферону, индукторы обладают широким спектром противовирусной активности. Но этого мало. Они, как и интерферон, эффективны при лечении опухолей, правда пока лишь у экспериментальных животных.

Кроме уже доказанной возможности использования индукторов вместо интерферона, эти препараты могут оказаться весьма полезными в производстве интерферона. До сих пор для получения этого белка лейкоциты человека обрабатывают вирусами. Гораздо перспективнее недавно разработанный метод так называемой супериндукции интерферона, для которого в качестве индукторов используют синтетические полимеры.

Исследования по индукторам интерферона, проводимые в настоящее время, весьма многообразны. Помимо поиска наиболее активных препаратов, ведутся трудоемкие доклинические испытания их свойств и разрабатываются наиболее оптимальные схемы введения в организм.

Получение индукторов, пригодных для массового использования, будет, очевидно, осуществлено быстрее, чем получение необходимых количеств интерферона. В принципе эта задача проще, и решение ее требует несравненно меньших затрат. Вместе с тем следует подчеркнуть, что оба пути не исключают друг друга и должны разрабатываться параллельно.

Глава 13

ЧТО ДАЛЬШЕ?

(о нерешенных проблемах и вирусологии будущего)

В предыдущих главах мы познакомили вас с прошлым и настоящим вирусологии. А теперь пришла пора поговорить о будущем.

Наш великий соотечественник И. И. Мечников еще в начале XX столетия утверждал, что успехи новой медицины дают нам право надеяться, что в более или менее отдаленном будущем человечество избавится от главных постигающих его болезней. Все последующие события подтвердили правильность этого предвидения. Благодаря массовой вакцинации против особо опасных инфекций и правильной организации борьбы с вирусными, бактериальными и паразитарными заразными болезнями заметно снизились показатели смертности и соответственно выроста средняя продолжительность жизни, которая достигает сейчас в развитых странах 70—74 лет.

Изменились и привычные представления о заразных болезнях. Еще не так давно врачи различали «большие» и «малые» инфекции. Из вирусных болезней к «большим»

относили оспу, грипп и корь. Они начинались, как пожар, вызывали почти поголовную заболеваемость и были причиной высокой смертности. «Малые» инфекции (свинка, краснуха, ветрянка) по всем параметрам уступали «большим» и казались не столь грозными.

Естественно, первой и главной задачей вирусологии была борьба против «больших» инфекций и, как мы уже говорили, в отношении оспы она закончилась полной победой, в отношении кори — частичной, и лишь грипп до сих пор сохраняет свои позиции.

Однако за это время заметно выросли «малые» инфекции. Они оказались гораздо коварнее, чем представлялось раньше. Выше говорилось о том, как опасна для беременных краснуха и какие тяжелые осложнения вызывают свинка и ветрянка. Время сместило акценты. Места поверженных «злодеев» заняли новые: гепатиты, гастроэнтериты, герпетические инфекции. Это поставило перед вирусологией новые задачи. И главнейшая из них — борьба с детскими инфекциями.

ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ, КОТОРЫХ МОЖЕТ НЕ БЫТЬ

Доказано, что с помощью иммунизации можно избавиться от таких грозных болезней, как корь, полиомиелит, туберкулез, дифтерия, коклюш и столбняк. Для этого потребуется поголовная вакцинация всех детей в мире. А пока прививками охвачено только 8 млн детей (приблизительно 10% рождающихся ежегодно).

Беспристрастная статистика говорит, что названные нами шесть болезней являются причиной смерти около 5 млн детей в возрасте до 5 лет, а еще 5 млн страдает от слепоты, глухоты, параличей, умственной отсталости и других осложнений, приводящих к пожизненной инвалидности. Эти страшные цифры, сравнимые только с числом жертв самых кровопролитных войн прошлого, становятся еще ужаснее от того, что речь идет о детях — будущем человечества! И за каждым конкретным случаем стоят трагедии родителей, отдавших бы все, чтобы спасти своих детей.

Даже среди названных нами шести болезней первое место по числу неблагоприятных исходов уже давно держат две вирусные инфекции — полиомиелит (по инвалидности) и корь (по смертности). А ведь обе эти болезни могут быть сведены на нет уже теперь. Попробуем доказать это с помощью существующей статистики.

ПОБЕДА НАД ПОЛИОМИЕЛИТОМ

История борьбы с полиомиелитом — это история недавнего прошлого. В период с 1920 по 1953 г. эпидемии этой болезни были зарегистрированы в 61 стране. Еще в 50-х годах полиомиелит был серьезной проблемой. Вирус выделялся из кшечника 5—10% здоровых детей и вызывал ежегодно десятки тысяч заболеваний, заканчивающихся гибелью больных или тяжелыми пожизненными уродствами. Так, с 1955 по 1961 г. во время очередной волны полиомиелита только в США заболели более 150 тыс. детей. В результате 12,5 тыс. умерли, а около 130 тыс. были парализованы, из них 36,4 тыс. стали инвалидами.

Перед здравоохранением мира была поставлена неотложная задача — остановить полиомиелит! Эта задача была решена в кратчайший срок. Совместными усилиями советских и американских вирусологов — А. А. Смординцева, М. П. Чумакова, Д. Солка, Х. Копровского и А. Себина были созданы эффективные живые и убитые вакцины против грозной инфекции, для получения которых использовали клетки почек обезьян.

Массовое применение этих препаратов (особенно живой вакцины) позволило снизить заболеваемость. Так, в Советском Союзе в 1958—1960 гг. практически все дети (около 90 млн!) были вакцинированы, и уже в следующем 1961 г. заболеваемость полиомиелитом снизилась с 22 тыс. случаев до 4 тыс., а с 1962 г. на территории СССР отмечались лишь единичные заболевания (приблизительно 100—150 случаев в год). Таким образом, в нашей стране поголовная вакцинация (с 1962 г. до настоящего времени) от смерти и глубокой инвалидности в результате полиомиелита ежегодно спасает около 20 тыс. детских жизней. Это одна из замечательных побед современной профилактической медицины!

Опыт СССР показывает, что даже в масштабе такой огромной страны систематически проводимыми прививками можно довести заболеваемость полиомиелитом до единичных случаев. Успехи в борьбе с этой тяжелой болезнью теперь определяются преимущественно правильной организацией работы служб здравоохранения, а там, где допущены огрехи в работе, они могут быть быстро ликвидированы, так как вакцинация дает почти немедленный эффект, резко снижая заболеваемость и ликвидируя эпидемическое распространение болезни.

БОРЬБА ПРОТИВ КОРИ

В отличие от полиомиелита эта поголовная, или, как раньше говорили, повальная, инфекция до такой степени не щадила никого, что число родившихся и болевших корью практически было одинаковым. Многочисленные осложнения, которые вызывала корь (в первую очередь поражения мозга и легких), были постоянной причиной высокой смертности. До сих пор от кори (вернее, от ее осложнений) погибают на Земле более 2 млн детей ежегодно, хотя при ней, как и при полиомиелите, чудодейственные результаты дает вакцинация.

Создать эффективную вакцину против кори удалось сравнительно недавно. Это было сделано одновременно А. А. Смородинцевым в СССР и К. Эндерсом в США. Руководствуясь принципами Л. Пастера, коревой вирус ослабляли длительными пассажами (пересевами) на непривычных для него клетках почек морских свинок. В результате вирус терял свою болезнетворность для человека, но сохранял защитные свойства. Для массового получения вакцины использованы другие клетки — эмбрионы японской перепелки, в которых вирус хорошо размножается. Вакцину вводят однократно, и она, как оказалось, защищает 98% привитых. Наступление на корь в виде массовой вакцинации, начатое в СССР в 1965 г., обеспечило стойкий иммунитет и защитило подавляющее большинство привитых детей. С 1970 г. эпидемии кори в нашей стране прекратились.

В довакцинальный период регистрировалось 900—1000 случаев кори на 100 000 населения нашей страны, что в пересчете на все население составляло приблизительно 2,5 млн больных детей. Теперь корь стала относительно редкой болезнью. Вакцинация уменьшила число случаев в 5—7 раз, а в тех местах, где прививки делаются практически всем детям, в 30—50 раз. Соответственно резко упала и смертность от кори. Значит, корь можно победить полностью! Отсюда очередная задача — поголовная вакцинация всех детей против этой все еще грозной болезни, что позволит спасти ежегодно около 10 тыс. жизней детей, ранее умиравших от осложнений кори.

Мы ограничимся этими двумя примерами, но отметим, что недавно созданы эффективные вакцины против таких опасных детских инфекций, как краснуха, свинка, герпес, ветрянка. Введение их приблизительно в 16 раз

снижает заболеваемость этими инфекциями. Задача состоит в том, чтобы наладить массовое производство этих препаратов и обеспечить широкое их использование.

До сих пор мы говорили о вопросах, уже решенных вирусологией, или почти решенных, а теперь давайте остановимся на нерешенных проблемах. Прежде всего давайте вспомним о короле вирусов — гриппе и посмотрим, как обстоят дела с этим, как мы теперь знаем, самым неподдающимся вирусом.

ПОЧЕМУ ТАК ТРУДНО ПОБЕДИТЬ ГРИПП?

После этого утверждения обычно задают риторический вопрос: неужели грипп не будет побежден? Может быть, все дело заключается в недостаточных усилиях ученых и плохой организации профилактических мероприятий? А иногда еще добавляют: почему же в системе борьбы с гриппом не нашли места меры личной и общественной гигиены?

Ответим сначала на последний вопрос: меры личной и общественной гигиены весьма нужны и полезны как вообще, так и применительно к гриппу. Человек, развитый физически и соблюдающий правила гигиены, легче перенесет грипп, нежели хилый и физически слабый человек, игнорирующий элементарные гигиенические меры, да к тому же и отравляющий себя табаком и алкоголем. Столь же справедливо, что в помещениях грязных, запачканных, с плохой вентиляцией болезни дыхательных путей, включая грипп, развиваются чаще, чем в помещениях, гигиенически совершенных. Об этом неустанно твердит санитарное просвещение. И все же эти меры общественной и личной гигиены не в состоянии существенно повлиять на развитие эпидемий и пандемий гриппа.

Работники здравоохранения нередко упрекают ученых в недостаточной концентрации усилий, направленных на решение проблемы эффективной профилактики гриппа, а научные работники в свою очередь упрекают практических врачей в медленном внедрении противогриппозных средств и плохой организации борьбы с гриппом. Вероятно, правы и те, и другие, потому что можно и нужно более эффективно проводить исследования, можно и должно улучшить организацию борьбы с гриппом.

И все же проблема гриппа пока еще не слишком близка к радикальному решению. Несмотря на громадный прогресс в изучении гриппа, мы многого еще не знаем и

многого не умеем. Мы не знаем, откуда и как появляются новые пандемические вирусы гриппа. Изложенные гипотезы более или менее достоверно объясняют факты, но мы не можем сказать, какой, когда и где появится новый (или вернется старый) пандемический вирус гриппа. Поэтому мы не можем заранее подготовиться к пандемии, защитив население от вторжения нового вируса.

Далее, мы следуем по пятам антигенного дрейфа, но не можем предсказать, в каком направлении он будет развиваться. Поэтому, как бы ни совершенствовались мы вакцины, они всегда будут давать частичный эффект, потому что новый эпидемический вирус оттого-то и вызывает эпидемию, что он в той или иной мере преодолевает иммунитет, вызванный его предшественниками. А мы ведь из этого предшественника делаем вакцину, иммунитет от которой всегда слабее, чем иммунитет от естественной инфекции.

Не следует преуменьшать и материально-организационные трудности. Для того чтобы эффективно предупредить эпидемическую волну гриппа, необходимо привить не менее 70% населения. При этом вакцина из нового штамма (дрейф-варианта) должна быть изготовлена в короткий срок — с апреля по октябрь, т. е. за 4—6 мес, а затем в течение 2—3 нед должны быть проведены массовые прививки. В масштабе любой страны эта задача в настоящее время невыполнима из-за громадного количества требуемого ценного пищевого сырья (куриные яйца) и производственных мощностей. При этом следует еще найти технологическое решение даже тех вопросов, которые принципиально решены наукой (вакцины для детей и пожилых лиц, отягощенных хроническими болезнями). Количество яиц (куриных эмбрионов), необходимое для выполнения такой грандиозной задачи, не хочется даже называть — столь оно велико. Требуется перейти на культуры тканей, а это — самостоятельная задача не только научная, но и экономическая, связанная с необходимостью массового производства химически чистых и дорогостоящих составных частей сред для культивирования тканей и размножения в них вирусов.

ЧТО ЖЕ ВСЕ-ТАКИ ДЕЛАТЬ?

Мы назвали три главные причины, почему проблема гриппа не может быть в настоящее время и в ближайшие годы решена радикально. Но это вовсе не означает, что

следует опустить руки. На очереди — вполне реальные для выполнения задачи, а в перспективе — радикальное решение проблемы в целом. Поговорим в заключение о том и о другом.

Одной из неотложных задач, которые необходимо решать уже сейчас, является защита от гриппа контингентов повышенного риска — детей дошкольного возраста и лиц преклонного возраста, страдающих хроническими болезнями, преимущественно дыхательных путей и сердечно-сосудистой системы. Такие средства уже созданы — субъединичные вакцины, специфические и неспецифические средства химиотерапии гриппа. Как уже упоминалось, субъединичные вакцины содержат очищенные препараты гемагглютинина и нейраминидазы и обладают слабой реактогенностью, т. е. прививки ими должны легко переноситься детьми и людьми с ослабленным здоровьем. Мы намеренно говорим «должны», так как имеющиеся образцы этих препаратов еще не всегда удовлетворяют этому требованию. Технология их производства также требует усовершенствования или даже разработки заново, так как в ходе очистки иммунизирующих белков происходят большие потери и вакцина становится чрезвычайно дорогой. Желательна также замена куриных эмбрионов культурами тканей с целью экономии ценного пищевого продукта — яиц. Таким образом, хотя получение субъединичной вакцины принципиально решено, предстоит еще немалая работа, пока этот препарат будет производиться в достаточном количестве и найдет должное применение.

Говоря о вакцинации детей дошкольного возраста, мы не отбрасываем возможности применения живых вакцин, приготовленных из ослабленного вируса. Попытки приготовить их, в частности для перорального введения, неоднократно предпринимались. К сожалению, до сих пор не удалось получить стандартных препаратов с ничтожной реактогенностью и высокой иммуногенностью. Здесь еще более уместны замечания, сделанные ранее о живых вакцинах для иммунизации взрослых.

Что касается средств специфической терапии (ремантадин) и профилактики бактериальных осложнений (антибиотики), здесь главное зависит от знания и опыта лечащих врачей.

Следующей задачей, также вполне реальной, является защита максимального количества населения от гриппа методами иммуно- и химиофилактики. Естественно,

речь пойдет в первую очередь о работающих и детях школьного возраста. Существующие в настоящее время два варианта инактивированных вакцин — центрифужная (очистка и концентрация вируса производится в ультрацентрифугах) и хроматографическая (вирус очищают и концентрируют на хроматографических колонках с крупнопористым стеклом) вполне удовлетворяют требованиям международных стандартов и заслуживают самого широкого применения. Требуется лишь завершить клинические исследования по применению их у детей — сначала с 5-го класса школ, а затем и младшим школьникам, так как именно с детей школьного возраста часто начинаются эпидемии гриппа. Следует также выработать четкую тактику применения этих вакцин: либо обеспечить защиту названных контингентов населения, либо пытаться тотально иммунизировать 70—80% населения больших городов, добиваясь ликвидации в них эпидемий.

Первая задача нам представляется более реальной, учитывая трудности (и сырьевые, и производственные) приготовления достаточного количества вакцин этого типа. Здесь также крайне желательна разработка методов приготовления инактивированных вакцин с использованием культур тканей. Впрочем, использование культур тканей требует больших количеств химических ингредиентов (аминокислоты, основания, витамины) высокой степени химической чистоты, и нужно еще подсчитать, что выгоднее экономически — производить их в громадных количествах или построить несколько десятков новых птицефабрик.

Несмотря на явные преимущества инактивированных вакцин живые противогриппозные вакцины продолжают сохранять свое значение, и более того, ими вакцинируются больше населения, чем инактивированными. Причина этого в дешевизне и более рациональном использовании сырья. Из одного куриного эмбриона можно изготовить 2—3 дозы инактивированной вакцины (а субъединичной в 5—8 раз меньше!), живой вакцины — 4—5 доз. Таким образом, живые гриппозные вакцины гораздо более экономичны, чем инактивированные или субъединичные. К сожалению, они все еще нестандартны по причинам, о которых мы уже писали раньше. В частности, далеко не всегда удается избежать высокой реактогенности живых вакцин, граничащей с легким заболеванием гриппом, а у некоторых лиц вирус не вызывает развития иммунитета.

Этих недостатков лишены инактивированные вакцины, так как каждый вакцинированный получает подочно строго дозированное количество антигена. Поэтому необходима дальнейшая работа над стандартизацией препаратов живых вакцин, применяемых детям и взрослым, а также над совершенствованием методов их применения, так как закапывание вакцины в нос пипеткой — далеко не совершенный и не слишком эстетичный метод применения, особенно когда одна и та же пипетка используется многократно, а проглатывание живой вакцины детьми дает еще менее стандартные результаты.

Говоря о вакцинации против гриппа как основном средстве его профилактики, следует еще раз напомнить о необходимости четкой организации службы слежения за изменчивостью вируса гриппа. Схему этой работы, начиная от определения актуальных штаммов на ближайший сезон до получения вакцинальных штаммов и организации производства вакцины и прививок, мы уже описали. К сожалению, она далеко не идеальна, не всегда четко соблюдается; в результате эффективность применяемых вакцин значительно снижается.

Заслуживает дальнейшего расширения применение ремантадина как для раннего лечения больных гриппом, так и для профилактики заражения лиц, окружающих заболевшего гриппом. Это — существенный дополнительный резерв повышения эффективности профилактики гриппа. Что касается средств предупреждения и лечения осложнений гриппа, вызываемых бактериями, населяющими дыхательный тракт человека, то здесь современная медицина вооружена мощным арсеналом антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, эффективных в отношении любой бактериальной инфекции.

Итак, мы располагаем разнообразными средствами профилактики и лечения гриппа — вакцинами, химиотерапевтическими препаратами, интерфероном. И все же даже при самом широком их применении пока не удастся радикально решить проблему гриппа. Более того, мы еще не научились существенно снижать волны развивающихся эпидемий, не говоря уже об их предупреждении не только в масштабе страны, но и в масштабе большого города. И это — несмотря на то, что размах и широта комплексных мер профилактики гриппа в нашей стране велики, и с нами не может сравниться ни одна другая страна в мире. Иными словами: грипп остается пока неуправляемой, неконтролируемой инфекцией.

ПЕРСПЕКТИВЫ БОРЬБЫ С ГЕПАТИТАМИ

Мы уже говорили, что по числу заболеваний гепатиты занимают теперь 2-е место после гриппа, а по опасности намного превосходят его. Гепатиты вызываются тремя основными вирусами, названными А, В и ни А, ни В. В отличие от других даже менее важных вирусов серьезное изучение вирусов гепатита было начато сравнительно недавно. Из табл. 2 видно, что если вирус, вызывающий гепатит А нашел свое место среди маленьких пикорнавирусов, то вирус гепатита В до сих пор относится к группе неклассифицированных, а вирусы ни А, ни В, по-видимому, самые мелкие из известных вирусов, вообще еще так мало изучены, что их рано помещать в таблицу.

Почему так получилось? Дело в том, что обычные методы культивирования и основные лабораторные животные (мыши, кролики, морские свинки) оказались для них непригодны. В результате длительных поисков выяснилось, что для вируса гепатита А подходящие лабораторные животные — обезьяны. Благодаря экспериментам на обезьянах в 1973 г. удалось открыть и изучить этот вирус. Теперь появилась надежда на создание эффективной вакцины против гепатита А.

Что касается гепатита В — самого тяжелого из всех и наиболее склонного к хроническому течению, то инактивированная вакцина против него недавно создана в Советском Союзе и в настоящее время проходит всесторонние испытания. Поскольку гепатит В является чисто человеческим заболеванием, то источником вируса является плазма многочисленных носителей этого вируса (напомним, что в мире их сейчас насчитывается более 200 млн). Параллельно делаются безуспешные попытки получить вакцину с помощью генно-инженерных манипуляций: ДНК этого вируса помещают в бактерии, которые начинают синтезировать нужные вирусные белки.

МОЖНО ЛИ ДАЛЬШЕ СОВЕРШЕНСТВОВАТЬ ОРУЖИЕ?

Среди повсеместно распространенных вирусных болезней, профилактика которых может быть эффективной с помощью вакцинации, можно было бы назвать еще несколько инфекций — краснуху, паротит, ветрянку, а также парагрипп, аденовирусные, коронавирусные ин-

фекции и др. Для некоторых из них уже получены вакцины, для остальных (за исключением парагриппа) получение вакцин не представляет принципиальных трудностей. Однако вряд ли целесообразно обременять организм множеством прививок, аллергизирующих организм, каждая из которых может иметь побочные действия. Следует также помнить, что большинство их приходится на детский возраст, когда физиологические системы организма, включая иммунную, еще развиваются, и перегрузка их нежелательна. Поэтому из так называемых малых вирусных инфекций заслуживает внимания в смысле прививочной профилактики только краснуха, так как, будучи перенесена в первом триместре беременности, она приводит к тяжелым уродствам плода. Такая вакцина должна быть стандартизирована, а тактика ее применения строго регламентирована.

Что касается остальных вирусов, то следует изучить возможность применения мультивалентных вакцин. Эта задача уже сейчас актуальна, так как ребенка прививают против туберкулеза, оспы, дифтерии, коклюша, столбняка, кори, полиомиелита. Этот список нередко дополняется вакцинацией против паротита, брюшного тифа, паратифов, клещевого энцефалита, желтой лихорадки и других инфекций местного значения, а также прививками против гриппа. Опыт применения комплексной вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша показывает целесообразность введения в состав вакцины нескольких антигенов. Однако применяющиеся в СССР и за рубежом препараты этого типа далеки от совершенства, так как наряду с нужными антигенами они содержат много вредных балластных веществ, вызывающих побочные реакции и аллергизирующих организм. Поэтому в обозримом будущем следует стремиться к получению мультивалентных вакцин, содержащих 12—15 химически чистых антигенов наиболее распространенных возбудителей вирусных и бактериальных инфекций. Современные биохимические методы уже сейчас позволяют получить такие препараты, хотя их внедрение в производство потребует дополнительных усилий, чтобы сделать его рентабельным.

Целесообразность концентрации усилий вирусологов разных стран на получении мультивалентных химических вакцин вытекает из следующих соображений. В настоящее время применяются как инактивированные, так и живые вакцины. Ценность последних хорошо иллюстри-

руется результатами вакцинации против полиомиелита и кори, а также гриппа. И тем не менее применение всякой живой вакцины несет в себе элементы риска, так как отдельные организмы реагируют на введение вакцин как на тяжелую инфекцию. Осложнения, вплоть до смертельных исходов наблюдаются во время прививок против бешенства, оспы, кори и даже полиомиелита. Есть, однако, еще одно соображение. Введение чужеродной нуклеиновой кислоты нежелательно еще и потому, что оно может привести в действие факторы, приводящие к интеграции чужеродного генетического материала в клеточные геномы (вспомним онкогенные вирусы) и развитию аутоиммунных заболеваний. Поэтому при всех условиях следует предпочесть строго дозированное введение химически чистого белка антигена. Говоря о далекой перспективе создания «универсальной» гриппозной вакцины, содержащей антигены всех возможных эпидемических вирусов, вряд ли можно предполагать, что такая вакцина будет представлять собой смесь соответствующих вирусов. Речь может идти только о смеси химически чистых антигенов, свободных от балластных белков.

Не исключено, что грипп и другие острые вирусные болезни — это лишь «вершина айсберга», хорошо видимая и легко поддающаяся учету. Главное же скрыто под водой. Одной из задач будущего является выяснение удельного веса скрытых, дремлющих инфекций, возможности их вертикальной (от родителей — детям) передачи, разработки эффективных способов их диагностики. Можно предположить, что для лечения этих болезней наиболее полезными окажутся не вакцины, а интерферон и химиотерапевтические препараты.

ЕЩЕ РАЗ О ВАКЦИНАХ, ХИМИОПРЕПАРАТАХ И ИНТЕРФЕРОНЕ

Мы до сих пор вели речь о вакцинации как об основной стратегии борьбы с наиболее распространенными вирусными инфекциями. В этой стратегии должно найти место и применение химиотерапевтических препаратов, тем более что первые эффективные средства терапии уже получены. Их химиотерапевтическая активность, как вы уже знаете, оказалась высокоспецифической: так, ремантадин активен в отношении вируса гриппа А, но не В. Разнообразие генетического материала у вирусов и раз-

ные механизмы репродукции позволяют предположить, что и в дальнейшем новые химиотерапевтические препараты будут обладать узконаправленной активностью. Необходимость длительного применения для получения профилактического эффекта также уменьшает профилактическую ценность препаратов. Поэтому в стратегии борьбы с вирусными инфекциями главное применение эти препараты найдут в лечении, а не профилактике вирусных инфекций. Это ничуть не умаляет их ценности, учитывая, что многие вирусные инфекции (энцефалиты, геморрагические лихорадки) являются тяжелыми болезнями и даже наиболее легкие из них (например, грипп) чреваты тяжелыми осложнениями.

Применение интерферона и химиопрепаратов приобретает особое значение не только в тех случаях, когда вакцинация неприменима, например когда вспышка уже началась или человек уже заразился, но еще большее значение эти препараты приобретают при тех вирусных инфекциях, против которых вакцины еще не созданы (цитомегалия, гепатит) или практически не могут быть созданы. Вспомним хотя бы острые респираторные заболевания, вызываемые более чем 150 различными вирусами. Поэтому поиск новых препаратов, эффективных против вирусов, до сих пор остающихся безнаказанными, является важной задачей ближайшего будущего.

Вакцинопрофилактика и химиотерапия таким образом являются и останутся основными направлениями стратегии борьбы с наиболее распространенными и тяжелыми вирусными инфекциями. Мы видели, что число их вряд ли превысит десяток. Известно, однако, что человека поражают несколько сот вирусов разной степени патогенности. Их можно разбить на две группы: вирусы, распространенные повсеместно, и вирусы местного значения. К первым, кроме возбудителей острых респираторных заболеваний, следует отнести многочисленные энтеровирусы, реовирусы, ротавирусы, ответственные за массовую заболеваемость вирусными гастроэнтеритами. Подсчитано, что через организм ребенка от рождения до юности проходят многие десятки вирусов. Одни из них вызывают болезни с поражением дыхательных, пищеварительных путей, нервной системы, внутренних органов, другие — вызывают скоропроходящие лихорадочные заболевания, третьи — бессимптомную инфекцию с иммунным ответом. Одни и те же вирусы, вызывающие обычно спорадические заболевания, иногда являются

причиной обширных эпидемических вспышек, заболеваний с неврологическим синдромом или поражением мышц. Так было несколько лет назад в Болгарии, где развилась вспышка полиомиелитоподобных заболеваний, вызванная энтеровирусом 71-го серотипа; этот вирус обнаруживался и в Москве, преимущественно у здоровых посетителей.

Вторую группу составляют еще более многочисленные арбовирусы и другие вирусы — возбудители природно-очаговых инфекций, число которых достигает несколько сотен, передающиеся преимущественно членистоногими, а иногда непосредственно от животных носителей вируса, как это имеет место с некоторыми формами геморрагических лихорадок. Это — природно-очаговые болезни, при которых хранителями вирусов являются дикие, а иногда домашние животные, насекомые, клещи. Привязанность этих заболеваний к определенным ареалам зависит от многих условий. Некоторые из этих вирусов имеют громадные ареалы, например вирусы лихорадки денге, желтой лихорадки, клещевых и комариных энцефалитов. В других случаях их ареалы более ограничены. Стратегия борьбы с ними может быть разной. Нередко это — вакцинация и индивидуальная защита от переносчиков — клещей, комаров, москитов и других насекомых.

Ликвидация природных очагов до сих пор происходила преимущественно стихийно: урбанизация и освоение новых районов нередко приводили к разрушению естественного биоценоза. Но бывало и наоборот, когда человеческая деятельность активизировала природные очаги. Так произошло с комариным энцефалитом, когда в циркуляцию вируса включились домашние животные, что привело к развитию эпидемических вспышек среди людей. Урбанизация некоторых районов Африки привела к оживлению желтой лихорадки. В джунглях циркуляция вируса поддерживалась обезьянами. Занос и размножение переносчика комара *Aedes aegypti* в городах привели к появлению городских очагов желтой лихорадки, в которых вирус циркулировал среди людей, а впоследствии к рассеиванию очагов во многие страны Африки, Центральной и Южной Америки.

Стратегия борьбы с природно-очаговыми болезнями должна основываться на глубоком знании экологии соответствующих вирусов. Наиболее радикальной мерой явилось бы такое нарушение биоценоза, которое привело бы к гибели всей вирусной популяции. В некоторых слу-

чаяя это возможно. Хорошими примерами этому является ликвидация большинства очагов желтой лихорадки в Новом Свете, а также природных очагов москитной лихорадки в Крыму и крымской геморрагической лихорадки в областях развитого хлопководства. К сожалению, эта задача в настоящее время неосуществима для многих других вирусных инфекций с природной очаговостью, хотя остается целью отдаленного будущего.

Можно ставить более ограниченные задачи, например ликвидацию урбанистических очагов геморрагических лихорадок в Юго-Восточной Азии. Ликвидация большинства урбанистических очагов желтой лихорадки показывает, что такая цель вполне достижима. Наконец, большое значение имеют разведка и учет природных очагов вирусных инфекций до освоения новых районов, которых все еще немало и в Азии, и в обеих Америках, и в Африке, и в Австралии. Знать заранее, что грозит поселенцам, и предупредить болезни — эта задача успешно решается в СССР. Примером такого решения является предупреждение случаев заражения в природных очагах вирусных инфекций на трассе Байкало-Амурской магистрали.

Но вернемся к «малым» вирусным инфекциям, число которых достигает нескольких сотен. Вакцинопрофилактика их, как мы видели, нецелесообразна, а химиотерапия малоперспективна, так как индивидуальная диагностика всей этой массы заболеваний нереальна. Как уже говорилось, во многих случаях эти инфекции протекают бессимптомно или в виде легких, скоропреходящих заболеваний, и в этом, по-видимому, немалую роль играет интерферон, вырабатываемый пораженными клетками и защищающий соседние клетки от разлития в них вируса.

Интерферон играет важную роль в выздоровлении от вирусной инфекции, которое обычно происходит раньше, чем образуются специфические антитела. В отличие от вакцин и химиотерапевтических веществ это вещество универсального действия; он активен по отношению ко всем вирусам, хотя чувствительность разных вирусов к интерферону неодинакова. Наиболее эффективными индукторами интерферона являются двунитчатые РНК или синтетические аналоги. К сожалению, последние токсичны, а кроме того, они быстро разрушаются в крови нуклеазами, если их не экранировать белками.

Исследования по индукции интерферона находятся на самом начальном этапе, и предстоит еще большая ра-

бота — найти наиболее физиологичные индукторы интерферона, научиться регулировать его образование и приращение в пораженных органах и тканях и др. Можно надеяться, что решение этих вопросов приблизит нас к умению так регулировать реакции организма, чтобы на внедрение многих вирусов он реагировал бессимптомной инфекцией или субклиническим заболеванием. Ныне эта задача может показаться фантастичной, но в век научно-технического прогресса нередко жизнь опережает самые фантастические предположения.

КОЕ-ЧТО О ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ

В последнее время внимание ученых привлекают хронические патологические процессы, выражающиеся в прогрессирующем поражении центральной нервной системы или внутренних органов. К первым относятся подострый склерозирующий панэнцефалит, множественный склероз и др. Примером заболеваний второго типа служат системная красная волчанка и сходные с ней заболевания. Первая группа неоднородна. При одних заболеваниях выражены иммунопатологические процессы, в которые замешан вирус, близкий или тождественный вирусу кори. Такими же особенностями обладает системная красная волчанка. Вирус кори (или сходный с ним) выделен пока только от больных подострым склерозирующим панэнцефалитом, а при остальных болезнях наблюдаются высокие титры антител к вирусу кори. По-видимому, во всех этих случаях речь идет о длительной персистенции вируса в мозговых тканях и внутренних органах, причем механизм персистенции в иммунном организме остается неясным. Одни авторы объясняют этот процесс переходом вируса или субвирусных структур непосредственно из клетки в клетку, минуя барьер антител, другие — предполагают, что геном вируса переписан в ДНК и интегрирован в геноме пораженных клеток. Продукция такими клетками вирусоспецифических белков делает их чужеродными для организма, и они становятся предметом атаки иммунокомпетентных клеток, в связи с чем и развивается аутоиммунная болезнь. Иммунопатологические процессы при хронических вирусных инфекциях могут развиваться и вторично в связи с накоплением преципитатов антиген — антитело в почках и печени. Имеются основания предполагать, что определенная часть хронических нефропатий и гепатопатий имеет такую природу.

В то же время некоторые неинфекционные болезни могут быть результатом вирусных инфекций. Это, в частности, относится к диабету, который хорошо моделируется в эксперименте на животных, зараженных энтеровирусами, поражающими паренхиму поджелудочной железы. Аналогом миокардитов человека может быть инфекция мышцей, вызванная вирусом энцефаломиокардита и т. д.

Другие из этих болезней относятся к так называемым медленным инфекциям, возбудители которых, по-видимому, сходны с виридами — субвирусными репродуцирующимися (или репродуцируемыми) структурами. Поскольку последние представляют собой голые нуклеиновые кислоты, к ним не вырабатывается иммунитет, и следует искать принципиально новые пути борьбы с ними. Хронические и медленные вирусные инфекции, а также иммунопатологические процессы с участием вирусов и их антигенов привлекают все большее внимание ученых. Надо полагать, что по мере увеличения средней продолжительности жизни людей и относительного постарения человеческой популяции мы будем все чаще встречаться с этими болезнями.

ВИРУСЫ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ ИНТЕРЕС ДЛЯ ВЕТЕРИНАРОВ И ФИТОПАТОЛОГОВ

За последние годы достигнуты определенные успехи в создании устойчивого благополучия животноводческих хозяйств в отношении оспы овец, оспы коз, европейской чумы свиней, чумы плотоядных, ящура. С 1928 г. наша страна благополучна по чуме крупного рогатого скота, несмотря на наличие этой инфекции в сопредельных странах, граница с которыми имеет протяженность более 5 тыс. км. Успехи в ликвидации этих инфекций достигнуты благодаря широкому применению живых вакцин против чумы свиней, чумы крупного рогатого скота, оспы овец, оспы коз, ящура и др.

Однако перед ветеринарной вирусологией еще стоят проблемы лабораторной диагностики (в крупномасштабном плане по некоторым регионам страны) и специфической профилактики так называемых малых вирусных инфекций, причиняющих огромный экономический ущерб откормочным хозяйствам крупного рогатого скота промышленного типа.

В настоящее время разработаны и внедрены в биофабричное производство сухие диагностические препара-

ты для лабораторной диагностики инфекций, вызывающих пневмоэнтериты. С их помощью можно проводить крупномасштабные обследования маточного поголовья в хозяйствах — поставщиках телят, проводить эпизоотологический анализ по «малым вирусным инфекциям», высказывать прогноз и на основании его определять рациональные меры специфической профилактики.

Инфекционный (трансмиссивный) гастроэнтерит, вызываемый коронавирусом свиней, сопровождается большой гибелью новорожденных поросят. Данная инфекция имеет много загадочного в иммунологическом отношении. Не случайно, видимо, до сих пор в большинстве стран мира, где она регистрируется, не создано высокоэффективной вакцины против нее.

Болезнь Марека является проблемой номер один для птицеводства. Вирус этой болезни чрезвычайно неустойчив в вирусосодержащих образцах органов, культурах клеток и куриных эмбрионов. Жизнеспособность его обеспечивается только в жидком азоте (-198°C), и в то же время в очине пера, пыли и перхоти птичников он сохраняется продолжительное время в комнатных условиях. Эта особенность вируса, открытая недавно, сдерживает масштабы работы с ним в условиях обычных лабораторий.

Помимо болезни Марека, не решена до конца проблема ньюкаслской болезни, несмотря на большое число живых вакцин разной степени реактогенности и технически совершенные производственные методы массовой вакцинации птицы. Прорывы иммунитета в регионах активной иммунизации и гипериммунизации обусловлены недостаточным контролем материнского иммунитета у цыплят, передаваемого через яйцо. Гипериммунизация птиц сплошь и рядом вместо резистентности порождает гиперчувствительность и в случае заноса полевого эпизоотического штамма обуславливает вспышку инфекции. Все возрастающее значение для промышленного птицеводства приобретает грипп птиц (имеет 8 серотипов), антигенный дрейф которого четко прослеживается. Специфическая профилактика этой инфекции обеспечивается инактивированной вакциной.

В ветеринарной онковирусологии в комплексе изучения проблемы лейкозов особый интерес представляют лейкозы домашних млекопитающих (крупного рогатого скота, овец, лошадей, свиней, собак, кошек). Среди болезней сельскохозяйственных животных, характеризую-

щихся злокачественным ростом, лейкозы крупного рогатого скота занимают 1-е место по частоте и тяжести заболеваний, а экономический ущерб, причиняемый народному хозяйству, достигает значительных размеров и исчисляется в миллионах рублей. Принимая во внимание тесные контакты человека с сельскохозяйственными животными, широкое употребление в пищу продуктов животноводства, а также способность вирусов лейкозов преодолевать межвидовые барьеры, исследования онкорнавируса лейкоза крупного рогатого скота имеют чрезвычайно важное значение не только для ветеринарии, но и для здравоохранения.

В последние годы достигнуты значительные успехи в этом направлении в нашей стране и за рубежом. Выделен онкорнавирус от больного лейкозом крупного рогатого скота, показана его иммунологическая идентичность с вирусом, выделенным в США и странах Европы, поставлены опыты по экспериментальному воспроизведению лейкоза крупного рогатого скота очищенным вирусом и получены положительные результаты, доказана возможность и разрабатываются методы иммунологической диагностики онкорнавирусной инфекции при лейкозе крупного рогатого скота, изучена возможность передачи лейкоза крупного рогатого скота с молоком больных животных, проводятся первые исследования возможности специфической вакцинопрофилактики этой болезни.

Подавляющее большинство культурных растений систематически поражается разнообразными фитопатогенными вирусами. В Советском Союзе описано большое число вирусов весьма вредоносных для большинства наиболее важных в экономическом отношении культур (картофель, плодовые, декоративные, злаковые).

Реальный экономический ущерб, причиняемый вирусами растений, трудно поддается оценке, однако для ряда сельскохозяйственных культур в экстремальных ситуациях потери достигают несколько десятков процентов, а иногда урожай теряется полностью. С другой стороны, нередко инфекции носят так называемый латентный характер — вирусом могут быть заражены все растения, но снижение урожая менее ощутимо. Нередко инфекция вызывается смесью вирусов. В таких случаях происходит весьма значительное снижение урожая.

Известно, например, что ущерб, причиняемый вирусами картофеля, приводит к тому, что в целом по стране

мы ежегодно теряем приблизительно 30 миллионов тонн картофеля.

Картофель поражается не менее чем 20 раз личными вирусами, чаще всего вирусами Y, A, X, S, M, а также вирусом аукуба, мозаики и вирусом скручивания листьев (ВСЛ). Такие вирусы, как Y, ВСЛ, в меньшей степени A, вызывают скручивание и опадание листьев, некрозы листьев и стеблей растений. Урожай при этом снижается более чем на 50%; иногда наблюдается полная гибель посадок. Вирусы X, S и M инфицируют растения бессимптомно, поэтому и называются «латентными» (скрытыми).

Латентные вирусы открыты в 1925 г., когда выяснилось, что сок внешне здоровых растений картофеля заражает другие растения и вызывает у них заболевания. Латентные вирусы сами по себе вызывают относительно небольшое снижение урожая (до 15%), однако некоторые сорта картофеля могут очень резко реагировать на определенные штаммы латентных вирусов. При этом урожай уменьшается существенно (на 50% и более). Известно также, что культура безвирусного картофеля позволяет достигнуть в среднем удвоения урожая.

Мероприятия по производству высококачественного семенного картофеля обычно обозначают термином «сертификация». Получение безвирусного картофеля представляет собой часть этой системы. В США и Канаде дело обстоит несколько хуже: в этих странах, как правило, семенной картофель заражен латентными вирусами. Однако в последнее время в ряде штатов США уже действуют жесткие программы по выращиванию семенного материала, не содержащего вирусов X, S и M. В Нидерландах всю работу по получению безвирусного картофеля контролирует специальный орган, наделенный большими полномочиями — государственная инспекция.

Перспективы развития сельского хозяйства связаны с необходимостью совершенствования методов оздоровления и диагностики вирусов применительно к большим масштабам производства. Определение мер борьбы с каждой из болезней в значительной степени зависит от правильной диагностики вирусной инфекции.

Одним из наиболее простых и быстрых методов идентификации вирусов является метод иммунодиагностики, применяемый в достаточно широких масштабах. Решение таких проблем, как получение свободного от вирусов посадочного картофеля; отбор сортов, устойчи-

вых к вирусам сельскохозяйственных растений; освобождение от вируса плантаций винограда и плодовых; быстрое обнаружение и идентификация вируса-возбудителя в случае массовой инфекции; прогнозирование инфекционных вирусных заболеваний требует организации широкой службы иммунодиагностики.

Работа по оздоровлению сельскохозяйственных растений от вирусов включает в себя два неотделимых друг от друга приема.

1. Метод культуры клеток позволяет освободить от вирусов и размножить в пробирках исходные безвирусные растения, передав для посадки в почву десятки сотен и тысяч здоровых растений.

2. Метод культуры изолированных верхушек стебля находит широкое применение и для быстрого размножения одинаковых по всем хозяйственно-ценным признакам растений. Эти приемы, позволяющие получить здоровый от вирусов и других инфекций посадочный материал и быстро и рентабельно размножать ценные (иногда уникальные) растения, находят большое применение в сельскохозяйственном производстве многих стран, в том числе в СССР. Особенно широко они используются для оздоровления ценных сортов картофеля и цветочных культур (гвоздики, хризантемы, гладиолусы и др.).

Таким образом, проблемы ветеринарной и фитопатогенной вирусологии имеют междисциплинарный характер и тесно связаны с решением продовольственной программы.

ЧЕГО ВИРУСОЛОГИ ЖДУТ ОТ ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ?

Говоря о перспективах вирусологии, следует коснуться возможностей применения генной инженерии для борьбы с вирусными болезнями. Одной из них в не слишком отдаленном будущем должно стать получение мультивалентных вакцин. Мы уже говорили о таких вакцинах, составленных из химически чистых антигенов. В любом антигене ответственной за специфический иммунитет является не вся белковая или гликопептидная молекула, а лишь небольшая ее часть — антигенная детерминанта. Поэтому в будущем, когда станет доступным получение генов, кодирующих тот или иной антиген, можно будет выявить ту часть гена, которая ответственна за антигенную детерминанту. Пересаженные в бактериальную клетку, такие участки генов смогут

заменить смесь чистых антигенов, обеспечивая развитие специфического иммунитета ко многим возбудителям инфекционных болезней путем введения в организм минимальных количеств белка. Поставленная задача может показаться наивной, и, конечно, по мере ее решения придется внести многие коррективы в наши представления об антигенах и антигенных детерминантах. Тем не менее поставленная цель менее фантастична, чем это может показаться на первый взгляд, а пересадки гена инсулина хорошо иллюстрируют возможности преодоления самых трудных барьеров.

НЕСКОЛЬКО СЛОВ О ПОЛЕЗНЫХ ВИРУСАХ

Говоря о повсеместности распространения вирусов в биосфере, обычно фиксируют внимание на тех из них, которые причиняют ущерб здоровью человека или экономический ущерб животноводству и земледелию. Пример ликвидации оспы показывает, что, по крайней мере в отношении некоторых вредных вирусов, можно ставить задачу искоренения всей их популяции на локальном или глобальном уровне. Означает ли это, что мир вирусов абсолютно враждебен человеку и подлежит истреблению? Нет, конечно, нет! Не говоря уж о том, что многие вирусы могут быть использованы для борьбы с вредными для человека животными и растениями, а также для генно-инженерных работ, мир вирусов является важной составной частью биосферы и есть основания считать их важными факторами эволюции. Мир вирусов достоин дальнейшего изучения, чтобы, выпалывая сорняки, не повредить огороду.

Проблемы, которые мы обсудили в этой главе, имеют неодинаковую значимость и разную степень подготовленности к решению. Некоторые из них могут быть разрешены в ближайшие годы, на решение других потребуется не одно десятилетие, в отношении третьих можно высказать лишь общие пожелания. Можно, однако, с уверенностью сказать, что решение этих проблем требует усилий ученых многих стран, а возможно и всех стран мира.

Имея за плечами успешное решение задачи ликвидации некоторых вирусных инфекций, вирусологи с оптимизмом смотрят вперед, отдавая отчет в сложности стратегии дальнейшего наступления на вирусные инфекции.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

После того, как эта книга была уже почти написана, весь мир охватила «паника», вызванная появлением новой вирусной болезни с загадочным названием СПИД. Средства массовой информации окрестили СПИД «чумой XX века».

В 1981 г. среди группы гомосексуалистов в Сан-Франциско (США) были обнаружены больные сравнительно редкими заболеваниями — пневмоцистной пневмонией (воспалением легких) и саркомой Капоши. Упомянутая пневмония вызывается простейшим организмом пневмоцистой. Раньше она встречалась, как правило, в сиротских домах, приютах и протекала не тяжело. Здесь же пневмония приобретала затяжное, злокачественное течение и оканчивалась смертельным исходом. Саркома Капоши представляет довольно редкую форму рака кожи, обычно она развивается у пожилых людей в виде высыпаний на подошвах и других участках тела, имеет длительное и доброкачественное течение. В данном случае она поражала мужчин цветущего возраста, развивались метастазы и болезнь оканчивалась смертью.

Специальные исследования больных из Сан-Франциско показали, что у них имеются серьезные нарушения иммунологического статуса — резкое снижение клеточного иммунитета, в частности, изменилось отношение числа Т-хелперов (Т4) и Т-супрессоров (Т8). В норме отношение Т4:Т8 приближается к двум, а у этих больных оно равнялось долям единицы. Были и другие признаки ослабления клеточного иммунитета. Все это послужило основанием для не очень удачного названия болезни — синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Неудачно, потому что больной не приобретает, а теряет важный, даже решающий, компонент клеточного иммунитета.

Вскоре сходные заболевания были обнаружены в Нью-Йорке и в других городах США, а затем и в других странах Западной Европы, Африки, Латинской Америки, Австралии. Всемирная организация здравоохранения стала регистрировать СПИД и публиковать сведения о новых случаях болезни в еженедельном эпидемиологическом бюллетене.

Клиническое течение СПИД многолико. Сам по себе иммунодефицит, т. е. снижение и утрата клеточного иммунитета, не вызывает каких-либо признаков заболеваний, вызывают их наслаивающиеся патологические процессы. Кроме саркомы Капоши и пневмоцистной пневмонии, при

СПИД наблюдаются многочисленные инфекции, получившие общее название «оппортунистических», т. е. приспособившихся к течению в организме, имеющем недостаток иммунитета. Многие из них вызываются вирусами (герпес, цитомегаловирусная инфекция, герпесобразный вирус Эпштейна—Барра), часто наблюдается гепатит В или носительство антигена вируса этой болезни. Отмечаются заболевания, вызванные бактериями обыкновенного и птичьего туберкулеза. Нередки грибковые заболевания — молочница, глубокие и системные микозы. Во многих случаях причина их возникновения остается неясной.

Чаще всего СПИД проявляется в снижении работоспособности, слабости, потере аппетита, больной резко худеет, его мучают длительные лихорадки, ночной пот, продолжительные поносы, на слизистой оболочке полости рта появляются белые пятна, увеличиваются лимфатические узлы — подчелюстные, подмышечные, паховые. Нередко первично или вторично поражается центральная нервная система — ослабевают память, нарушается координация движения, снижается интеллект, развиваются параличи, слабоумие.

Диагноз СПИД ставится, если все симптомы выражены. В более легких случаях, когда в наличии лишь их часть, говорят о СПИДоподобном комплексе. Заметим, что инфекция может протекать бессимптомно, без видимых признаков болезни.

Читателю, наверное, уже понятно, что СПИД — инфекционная болезнь. Возбудителем ее является вирус, открытый французским вирусологом Л. Монтанье в 1983 г. и исследованный более детально американским ученым Р. Галло в 1984 г.

Вирус иммунодефицита человека относится к семейству ретровирусов и подсемейству лентивирусов.

Подсемейство лентивирусов включает вирусы иммунодефицита человека, обезьян, вирус инфекционной анемии лошадей, вирус висна овец, вирус артрита и энцефалита коз. Это так называемые медленные инфекции, откуда и произошло название лентивирусов (лентус от лат. медленный). Медленными эти вирусы называют и потому, что инкубационный период болезни, которую они вызывают, измеряется месяцами и годами, и кроме того, она имеет длительное хроническое течение. Так протекает и СПИД, вызываемый вирусами иммунодефицита человека.

Попробуем теперь понять, как развивается СПИД, иными словами, каков патогенез этой болезни.

Вирус иммунодефицита человека накапливается в крови, сперме и влагалищных выделениях. Основной путь передачи СПИД — половой. Возможна передача болезни при переливании препаратов крови, а также с нестерильными шприцами и другими инструментами, загрязненными зараженной кровью. Были случаи передачи болезни от матери ребенку в процессе родов. Все остальные способы распространения инфекции отсутствуют при СПИД: болезнь не передается при обычном бытовом контакте (рукопожатии, поцелуе), не передается она воздушно-капельным путем, не участвуют в передаче и кровососущие насекомые (комары, клопы, клещи). Кстати, вирус СПИД погибает при температуре 56°C.

Итак, половым путем, ребенку от матери или через кровь вирус попал из зараженного организма в здоровый.

Падение числа Т-хелперов нарушает нормальное их соотношение с Т-супрессорами, которых оказывается слишком много, они начинают угнетать иммунитет. Дефицит иммунитета растет, и организм становится беззащитным против инфекции. Не угрожающие жизни здорового человека возбудители — вирусы, бактерии, простейшие организмы — в этой ситуации вызывают смертельные заболевания. Развиваются опухолевые процессы, доброкачественная саркома Капоши приобретает злокачественное течение, болезнь обычно не поддается лечению и оканчивается смертельным исходом.

В настоящее время СПИД неравномерно распространен и среди разных групп населения и по территории земного шара.

Для США, где заболеваемость СПИД наиболее высока, а также для Западной Европы, Канады, Латинской Америки, Австралии и Новой Зеландии характерна высокая поражаемость гомосексуалистов (до 75% всех заболевших), наркоманов (до 13%), проституток. Меньше удельный вес лиц, получавших донорскую кровь и ее препараты, а также других групп населения. До 90% от числа заболевших составляют мужчины.

По-видимому, подобное распространение и распределение заболеваемости среди разных групп населения не только отражают усиление связей между странами, но и являются печальным плодом так называемой сексуальной революции, охватившей страны Запада и особенно США. Сексуальная революция, маскирующаяся под пресловутую «свободу личности», легализировала беспорядочные половые отношения и половые извращения. Достаточно ска-

зять, что только в клубах гомосексуалистов в США было зарегистрировано более 2,5 млн. человек. При подобного рода половых сношениях происходят травмы слизистых оболочек, а содержащая вирус сперма заражает чувствительные к нему клетки. Легко заражаются СПИД и наркоманы, передающие друг другу нестерилизованные шприцы.

В странах Африки с примерно одинаковой частотой заболевают СПИД и мужчины, и женщины, заражаясь друг от друга половым путем. Нередко заражения детей от матерей во время родов. В распространении СПИД в Африке большую роль сыграла урбанизация и проституция. В некоторых странах зараженными СПИД оказалось до 80% проституток.

Со времени начала регистрации число заболеваний СПИД бурно нарастало, в первое время удваиваясь каждые полгода, а затем — каждые 8—10 мес. Естественно, что этот рост частично имеет место за счет улучшения регистрации заболеваний, но в основном все же за счет истинного увеличения заболеваемости. Как мы уже говорили, первые случаи СПИД были зарегистрированы в 1981 г. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 1 мая 1987 г отмечены 46 628 случаев СПИД в 101 стране, в том числе в Америке — 37 585 (в США 33 720), в Европе — 4903, в Африке — 3538, в Австралии и Океании — 475, в Азии — 127. Примерно половина из этих больных умерла. В СССР к этому времени было 32 случая СПИД, преимущественно среди иностранцев.

Каковы прогнозы на ближайшее будущее? Ожидается, что к концу 1991 г общее число больных СПИД достигнет 1 млн. человек, в том числе в США — 270 тыс. Предполагается, что в этой стране уже заражено СПИД до 1,5 млн человек, а во всем мире 5—10 млн. человек. Считается, наконец, что из 100 зараженных заболевают тяжелой формой СПИД 10—30 человек, более легкой формой (СПИДоподобный комплекс) 30—40, остальные являются носителями вируса долгие годы, а может быть и всю жизнь.

Мы нарисовали довольно мрачную перспективу течения СПИД, заболеваемость которым можно охарактеризовать как развивающуюся пандемию, неравномерно охватившую разные страны мира.

Положение, безусловно, тяжелое, но далеко не безнадежное, и программа борьбы со СПИД, объединяющая усилия всех стран мира, была недавно предложена мини-

стром здравоохранения СССР, академиком Е. И. Чазовым Генеральному директору Всемирной организации здравоохранения.

Решая глобальные задачи, следует позаботиться прежде всего о своем доме. К счастью, мы далеко не беспомощны в борьбе со СПИД, и еще не поздно приостановить его распространение в нашей стране, защитив советский народ от этого смертельного недуга.

Выше уже говорилось, что зараженный вирусом СПИД человек может быть обнаружен до начала заболевания по наличию в его крови антител к вирусу. Поэтому массовые обследования населения позволяют выявить таких зараженных. Для этого применяются специальные тест-системы, основанные на иммуноферментном анализе.

Обследованию подлежат все доноры крови, чтобы полностью исключить возможность этого пути передачи, а также группы повышенного риска. Здесь нет надобности описывать методы их выявления: оставим это медикам, особенно эпидемиологам, для которых выявление источников инфекции — профессиональный долг.

Когда носитель вируса обнаружен, ему будет разъяснено, как вести себя, чтобы не заразить окружающих. И эти правила человек должен соблюдать, преднамеренное заражение в нашей стране карается законом. Разумеется, соблюдение врачебной тайны обязательно — в этом каждый оканчивающий медицинский вуз дает клятву.

Определенную роль должны сыграть и анонимные кабинеты, куда может обратиться каждый человек, подозревающий у себя возможность заражения СПИД. Пройдет обследование, и человек узнает его результаты, не называя своего имени. При этом предполагается, что если СПИД обнаружен, то больной обратится за дальнейшей медицинской помощью. Хочется еще раз подчеркнуть, что лучшее средство против распространения СПИД — понимание причин болезни и разумная осторожность.

Хотя до настоящего времени не существует радикальных методов лечения СПИД, однако в нашей стране и за рубежом ведутся интенсивные исследования в этом направлении. Выраженным действием на вирус, уменьшающим его размножение, обладают два соединения — азидотимидин и рибовирин. Ряд веществ — интерлейкин 2, Т-активин, интерферон — обладает иммуностимулирующим действием. Ведутся поиски методов удаления вируса и зараженных им клеток из крови. Кроме того, применяется лечение сопутствующих СПИД заболеваний —

пневмонии, грибковых заболеваний, саркомы Капоши. Применение всех этих средств пока позволяет лишь продлить жизнь больного СПИД, однако в ближайшие годы можно ожидать и появление более радикальных средств.

Естественно, что усилия многих научных коллективов направлены на изыскание вакцин для профилактики СПИД. Возможные варианты таких вакцин получены и за рубежом, и в нашей стране и проходят предварительные испытания. Однако не следует проявлять чрезмерного оптимизма, так как на пути получения эффективных вакцин для профилактики СПИД стоят большие трудности: требуется получить в организме иммунитет, используя белки вируса, который сам вызывает поражение иммунной системы. Обычный критерий иммунитета — образование антител — здесь непригоден, так как организм, зараженный СПИД, образуя антитела, носит в себе вирус. Кроме того, даже шимпанзе, которые могут заразиться вирусом СПИД, им не болеют. Поэтому проверять на них вакцину можно лишь условно. Тем не менее есть основания надеяться на получение вакцины для профилактики СПИД в ближайшие годы. Хотя в СССР вряд ли потребуются применение вакцины против СПИД, вирусологи ведут интенсивные исследования и в этом направлении.

Пандемия СПИД, обрушившаяся на человечество, — тяжелое испытание, аналогом которому может служить средневековая чума. Объединенные усилия ученых и работников здравоохранения всех стран могут и должны приостановить распространение этого недуга, а затем и окончательно справиться с ним.

* * *

В 1992 г. вирусология отметит свой первый вековой юбилей.

За прошедшие 100 лет она накопила громадный опыт и в настоящее время располагает богатейшим арсеналом методов, позволяющим вирусологам свободно ориентироваться в сложном мире вирусов, число которых, как мы говорили, достигает (сейчас) полутора тысяч!

Можно ли ожидать в будущем появления новых вирусных заболеваний? Пример СПИД заставляет утвердительно ответить на этот вопрос. Вместе с тем этот же пример демонстрирует, как в настоящее время достаточно оперативно удается выделять и изучать свойства новых вирусов, определять пути распространения и разрабатывать основные способы их предупреждения и лечения.

КРАТКИЙ СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

- Ген** — единица наследственности. Участок молекулы ДНК, содержащий сочетание нуклеотидов, соответствующих определенным белкам (полипептидам).
- Генетический код** — определенная последовательность нуклеотидов в ДНК, несущая информацию об аминокислотной последовательности белков.
- Генно-инженерные методы** — экспериментальные приемы, позволяющие выделять, очищать и переносить гены из одних клеток в другие (например, из клеток животных в бактерии).
- Геном** — совокупность генов в хромосомах или набор генов в ДНК (РНК) вирусов.
- Дефективные вирусные частицы** — вирионы, частично или полностью лишенные генома.
- Дрейф антигенный** — изменение белкового состава вирусов, приводящее к появлению новых вариантов.
- Информационная РНК (иРНК)** — переносчики информации с генов на рибосомы, где происходит синтез белка (трансляция).
- Мутация** — наследуемые изменения генов, затрагивающие структуру ДНК и приводящие к появлению новых свойств.
- Пандемия** — всеобщая эпидемия, охватывающая все население земного шара.
- Паразитизм** — способность одних организмов, особенно выраженная у микроорганизмов, жить за счет живых тканей растений или животных, используя их белки, углеводы, витамины и другие соединения как источники питания или энергии и нанося им этим вред.
- Плазмиды** — независимые от хромосом участки ДНК, способные к репликации и функционирующие как генетические элементы.
- Провирусы** — неинфекционная фаза существования вируса, ДНК которого включается в хромосому клетки и передается при делении дочерним клеткам.

- Репродукция вирусов** — воспроизведение (размножение) вирионов в клетках организма-хозяина.
- Серотип** — вариант вируса, отличающийся по антигенным свойствам от других.
- Транскрипция** — процесс передачи (переписывания) генетической информации от ДНК к иРНК.
- Трансляция** — перевод 4-буквенного кода нуклеотидов на иРНК на 20-буквенный код аминокислот при синтезе белка на рибосомах.
- Умеренные фаги** — неинфекционные вирусы бактерий (бактериофаги), вызывающие состояние лизогении. Геном фага при этом встраивается в геном бактерии и синхронно реплицируется вместе с ним.
- Хромосомы** — ядерные структуры клеток, содержащие наборы генов.
- Экспрессия генов** — передача наследственной информации.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение. Знакомьтесь — вирусы!	4
Глава 1. Как невидимки были «пойманы с полничным»	6
Глава 2. Как устроены мельчайшие из мелких	13
Глава 3. «Портретная галерея» вирусов	27
Глава 4. «Кто есть кто» в мире вирусов?	31
Глава 5. Драма, которая разыгрывается без репетиций	44
Глава 6. Единоборство, или кто кого?	50
Глава 7. От сложного к простому	60
Глава 8. Короли вирусов	66
Глава 9. Вирусы против человечества	95
Глава 10. Человечество против вирусов	102
Глава 11. От утопии к науке	117
Глава 12. Дитя природы	120
Глава 13. Что дальше?	130
Послесловие	152
Краткий словарь терминов	158

Научно-популярное издание

ВИКТОР МИХАЙЛОВИЧ ЖДАНОВ

ФЕЛИКС ИВАНОВИЧ ЕРШОВ

**Укрощение строптивых
рассказы о вирусах и вирусологии**

Зав. редакцией *И. В. Туманова*. Редактор *Н. В. Рожнова*. Оформление художника *Л. В. Амбросовой*. Художественный редактор *В. Ф. Киселев*. Технический редактор *Н. В. Сорокина*. Корректор *Н. П. Проходцева*

ИБ № 4990

Сдано в набор 20.07.87. Подписано к печати 15.10.87. Т—03889. Формат бумаги 84×108/32. Бумага офсетная № 1. Гарнитура литер. Печать высокая. Усл. печ. л. 8,40. Усл. кр.-отт. 8,80. Уч.-изд. л. 8,86. Тираж 50 000 экз. Заказ № 788. Цена 40 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина». 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы 97.