



Третий лик. М., «Знание», 1979. Серия «Жизнь замечательных идей».  
Виктор Абрамович Зуев, доктор медицинских наук

Иногда заражение вирусами людей, животных, насекомых, растений и даже бактерий происходит тайно – не сопровождается признаками болезни, хотя такая скрытая вирусная инфекция может привести к самым неожиданным, а порой и к трагическим последствиям.

Многоликости вирусов, их способности вызывать в организме различные скрытые и особенно так называемые медленные инфекции и посвящена эта книга.

В Древнем Риме было несколько храмов, посвященных Янусу – божеству всех начал. Самый известный из них располагался на Форуме. В дни мира его ворота были всегда закрыты и открывались только при объявлении войны.

По календарю Юлия Цезаря месяц, посвященный Янусу (Ianuarius), начинается год.

Янус изображается с двумя лицами: одно обращено в прошлое, другое – в будущее. Выражение «двуликий Янус» подразумевает существование двух противоположных качеств – добра и зла – у од-ного лица.

На некоторых этрусских изображениях у Януса четыре лика...

#### Аннотация

Всегда ли попавший в организм человека или животного вирус вызывает заболевание?

Оказывается, не всегда! Неизмеримо чаще заражение вирусами людей, животных, насекомых, растений и даже бактерий происходит тайно, не сопровождается видимыми признаками болезней, хотя такая скрытая вирусная инфекция может привести к самым неожиданным, а порой и к трагическим последствиям.

Многоликости вирусов, их сравнительно недавно открытой способности вызывать в организме скрытые, или так называемые медленные инфекции, и посвящена книга. Автор — ученый-вирусолог, доктор медицинских наук.

Издание рассчитано на широкий круг читателей.

## СОДЕРЖАНИЕ

Часть I. ГРОЗНЫЙ ЛИК.....	3
Вирус в переводе с латинского означает «яд» .....	3
Как полезно уезжать в отпуск .....	5
Часть II. ДВУЛИКИЙ ЯНУС.....	8
Заразиться – заболеть???	8
Лед сломан .....	10
Что такое «персистенция вирусов» .....	12
Отчего и почему .....	16
Джентльменское соглашение.....	20
Часть III. ТРЕТИЙ ЛИК .....	24
Лекции со странным названием .....	24
История первая: разгаданная тайна (висна) .....	24
История вторая: хохочущая смерть (куру).....	28
История третья: как вас теперь называть? (скрепи) .....	32
История четвертая: компаньон или родственник? (болезнь Крейтцфельда – Якоба) .....	37
История пятая: Неожданное – рядом! (Подострый склерозирующий панэнцефалит) ...	41
История шестая: как овца обернулась волком (Врожденная краснуха).....	45
История седьмая: Трудное знакомство (Амиотрофический боковой склероз) .....	48
История восьмая: зло рождает зло (Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия).....	52
История девятая: кто виноват? (Рассеянный склероз) .....	55
История десятая: болезнь пушистых красавиц (Алеутская болезнь норки) .....	59
История одиннадцатая: Персистенция верхом (Инфекционная анемия лошадей) .....	62
История двенадцатая: призрачное благополучие (Лимфоцитарный хориоменингит мышей) .....	64
НА ГЛАВНЫХ ПЕРЕКРЕСТКАХ (Вместо заключения).....	68
Прошло 25 лет... ..	68
Откуда они пришли?.....	68
Приглашение в лабораторию .....	70
Операция "Ласса" .....	75

## ЧАСТЬ I. ГРОЗНЫЙ ЛИК

*Вирус в переводе с латинского означает «яд»*

...Город гудел как растревоженный улей. Толпы людей, теснившихся на улицах, с искаженными безумным страхом лицами, толкаясь и крича, стремились как можно скорее покинуть городские стены. Казалось, разум оставил этих людей и его место занял беспредельный страх. Страх смерти!

Чаще других повторялось слово «оспа». Болезнь не знала жалости: старые и малые, богатые и бедные – все становились ее жертвами, а заболев, многие умирали, покрытые черными корками запекшейся крови...

Черная оспа! Эпидемии этой страшной болезни охватывали на протяжении веков сначала страны Азии, а затем – Европы и Америки. Особое распространение оспа получила в XVI – XVIII вв. н. э. Опустошенные города Перу, 3,5 миллиона погибших от оспы в Мексике, 60 миллионов больных в Европе, половина вымершего населения в Сибири – таковы масштабы жертв этой болезни за одно XVIII столетие. В те времена из каждых четырех слепых трое теряли зрение в результате перенесенной оспы.

А кто из вас, читатели, не слышал об «испанке»?

В начале 1918 г. в истощенной войной французской армии вспыхнула эпидемия гриппа, быстро распространившаяся по всей Франции. С мая грипп уже свирепствовал в Испании, поразив несколько миллионов людей. В одном лишь Мадриде в короткое время заболело более 200.000 человек.

Болезнь распространялась и вскоре попала в Россию под названием испанской болезни («испанки»).

В 1919 – 1920 гг. болезнь протекала в особо тяжелой форме и сопровождалась небывало высокой смертностью, кое-где достигавшей 30%. В результате этой пандемии <sup>1</sup> гриппа в мире погибло около 20 миллионов человек – гораздо больше, чем на полях сражений первой мировой войны.

...1801 год. Первый консул Франции Наполеон Бонапарт получает известие о поражении своих войск на острове Гаити; высадившиеся на остров завоеватели легко одержали победу над плохо вооруженными туземцами, однако вскоре среди французских солдат началась повальная тяжелая болезнь, сопровождавшаяся высокой температурой, сильными головными болями и болями в спине, рвотой с кровью (черная рвота), бредом.

Из-за высокой смертности французы потеряли большую часть войска. Туземцы воспользовались этим обстоятельством и в результате внезапного нападения полностью разгромили захватчиков.

Так, свое первое военное поражение великий полководец потерпел благодаря вмешательству... вируса желтой лихорадки. Того самого вируса, из-за которого Западную Африку, где желтая лихорадка особенно распространена, стали называть могилой для европейцев.

Между тем быстрое развитие торговли способствовало заносу желтой лихорадки в Европу и, в частности, в Испанию и Португалию. В 1857 г., например, в Лиссабоне в течение короткой эпидемии умерло 6.000 человек. Но самые крупные эпидемии желтой лихорадки вспыхивали в Западном полушарии. Так, эпидемия в долине реки Миссисипи унесла 13.000 человек и надолго парализовала всякую деловую жизнь в этом районе.

В Центральной Америке французский инженер де Лессеп приступает к строительству Панамского канала и... терпит полную неудачу из-за повального заболевания рабочих желтой лихорадкой. Канал, кстати, удалось построить только после того, как американским эпидемиологом Горгасом в качестве первого мероприятия была проведена упорная борьба со смертоносными комарами – переносчиками вируса желтой лихорадки.

Люди очень восприимчивы к коревому вирусу. И, разумеется, дети особенно восприимчивы; это, однако, не значит, что взрослому такая опасность не угрожает. В разном возрасте корь протекает неодинаково: дети, как правило, легче переносят это заболевание, в то время как у взрослых корь отличается тяжелым течением и часто сопровождается различными осложнениями (воспалением среднего уха, энцефалитами и проч.).

Во всех учебниках эпидемиологии (эпидемиология – наука, изучающая массовые заболевания среди людей) описана знаменитая эпидемия кори на Фарерских островах, когда в 1846 г. туда был занесен вирус этой болезни. Так как до этого на островах не было кори, то, естественно, из 8.000 человек населения заболели более 6.000 – все, кроме тех, кто перенес это заболевание в 1781 г.

Следует «напомнить», что эпидемия кори, к сожалению, еще не принадлежит истории. На острове Гренландия в 1951 г. и на Аляске в 1952 г. практически все коренное население заболело корью в результате приезда лишь одного больного человека.

...4 февраля 1945 г. в Ялте открывалась Конференция глав государств антигитлеровской коалиции. В одной из машин к зданию Ливадийского дворца подъезжает президент Соединенных Штатов Америки. Но президент не выходит из машины... его выносят, потому что он, Франклин Делано Рузвельт, переболел полиомиелитом. И болезнь президента не была редким случаем.

3500 лет назад полиомиелит (детский паралич) поражал детей Древнего Египта. Вечная печать этого страдания была обнаружена на костях мумий детей фараонов и на костях жрецов Древней Сирии.

В середине XX столетия заболеваемость полиомиелитом быстро растет в странах Европы и Америки и особенно в США, где в 1956 г. было официально зарегистрировано свыше 300.000 только одних инвалидов после перенесенного полиомиелита. Вот почему полиомиелит в те годы был назван в Соединенных Штатах национальным бедствием №1. И когда многолетними усилиями большой армии вирусологов был достигнут главный успех – создана, наконец, полиомиелитная вакцина, – фабрики и заводы США своими sireнами известили мир о победе над этим тяжелым заболеванием.

Приглядитесь повнимательнее!

Как странно ведут себя вирусы, не правда ли? Словно в трагедии масок, проходят они по сцене естественной истории, сменяя эпидемии одних заболеваний эпидемиями других.

Однако, переворачивая страницы истории вирусных болезней, нетрудно заметить, что наряду с массовыми заболеваниями, примеры которых мы только что рассматривали, существуют болезни, не охватывающие сразу население целого города или района, но, тем не менее, по своим последствиям несущие прямую угрозу здоровью, а то и жизни людей.

«Нет болезни мучительнее и ужаснее, – писал А. П. Чехов, – как водобоязнь. Когда впервые мне довелось увидеть бешеного человека, я дней пять ходил, как шальной».

Страдающий от жажды больной просит пить. Когда ему подают воду и он пытается взять ее в рот, разыгрывается приступ водобоязни. Вдруг он резко отталкивает или отбрасывает от себя кружку с водой или выбивает ее из рук того, кто хочет ему помочь. Руки вытягиваются вперед и дрожат, голова и туловище отклоняются назад, шея напрягается, лицо искажается и выражает сильное страдание и страх, цвет лица делается цианотичным (синюшным), широко раскрытые глаза устремляются в одну точку, глазное яблоко выпучено, зрачки расширены, на лице заметны судорожные сокращения мышц.

В это время спазматически сокращены и дыхательные мышцы, это затрудняет дыхание, вдох сильно затруднен, сопровождается своеобразным свистом или храпом, выдох поверхностный и незаметный. В редких случаях спазмы мышц гортани делают постоянными, и тогда наблюдается чрезвычайно тяжелое прерывистое дыхание. Через несколько секунд спазмы мышц исчезают, дыхание восстанавливается, больной жалуется на то, что не хватает воздуха, не может глотать. Так описывает профессор М. А. Селимов приступ бешенства у больного человека.

Приступ бешенства может иногда начаться уже при виде воды или от звука льющейся воды, а также от потока (особенно холодного) воздуха, под влиянием яркого света или даже громкого звука. Психика больных возбуждена и между приступами, о чем свидетельствуют их многоречивость, суетливость и даже резкость в движениях – вскакивание с постели, беготня по палате, крики, стуки в дверь. Возбуждение может носить и агрессивный характер – буйство, когда больные, приобретая необыкновенную силу, выламывают ножки металлических кроватей, срывают со стен батареи отопления.

Наступающий затем период параличей связан с выпадением деятельности коры головного мозга и подкорковых областей. Он отличается выраженным снижением двигательной и чувствительной функций. Резко исхудавший больной лежит неподвижно, его лицо покрывают крупные капли пота, черты заострены. Судороги исчезают, и больной может глотать, пить, что создает ложное впечатление наступившего улучшения.

Это «зловещее успокоение» – грозный предвестник приближающейся смерти. Действительно, наступающий вскоре упадок сердечной деятельности сопровождается помрачением сознания, и больной погибает в результате паралича сердца.

После перечисления даже немногих примеров нужно ли удивляться тому, что первая половина нашего столетия была посвящена пристальному изучению вирусов – возбудителей острых лихорадочных заболеваний, разработке методов борьбы с этими заболеваниями и методов их предупреждения.

Открытия вирусов сыпались как из рога изобилия.

Судите сами: в 1892 г. русским ботаником и микробиологом Дмитрием Иосифовичем Ивановским был открыт вирус табачной мозаики – год рождения вирусологии как науки; 1898 г. – открыт вирус ящура, 1901 г. – вирус желтой лихорадки, 1907 г. – вирус натуральной оспы, 1909 г. – вирус полиомиелита, 1911 г. – вирус саркомы Рауса, 1912 г. – вирус герпеса, 1926 г. – вирус везикулярного стоматита, 1931 г. – вирус гриппа свиней и вирус западного энцефаломиелита лошадей, 1933 г. – вирус гриппа человека и вирус восточного энцефаломиелита лоша-

дей, 1934 г. – вирус японского энцефалита и вирус паротита, 1936 г. – вирус рака молочных желез мышей, 1937 г. – вирус клещевого энцефалита, 1945 г. – вирус крымской геморрагической лихорадки, 1948 г. – вирусы Коксаки, 1951 г. – вирусы лейкоза мышей и вирусы ЕСНО, 1953 г. – аденовирусы и вирус бородавок человека, 1954 г. – вирус краснухи и вирус кори, 1956 г. – вирусы парагриппа, вирус цитомегалии и респираторно-синцитиальный вирус, 1957 г. – вирус полиомы, 1959 г. – вирус аргентинской геморрагической лихорадки, 1960 г. – риновирусы.

Этот почти непрерывный поток открытий будет выглядеть еще внушительнее, если мы к 500 вирусам человека и животных добавим не меньший (если не больший!) список уже открытых вирусов растений (а их известно уже более 300), насекомых и бактерий. Вот почему первая половина нашего столетия поистине оказалась эрой великих вирусологических открытий!

А вторая половина нашего столетия?

Об этом – позже...

### *Как полезно уезжать в отпуск*

Стремление ученых как можно скорее обнаружить и выделить вирус при любом неизвестном и особенно тяжелом заболевании вполне понятно и оправданно, так как первый шаг в борьбе с бедой – это выяснение ее причины.

Действительно, добро и зло никогда не приходят порознь. И вирусы – эти страшные убийцы – оказали, в конце концов, человечеству неоценимую услугу в деле борьбы сначала с вирусными же, а затем и с другими (например, бактериальными) инфекционными заболеваниями.

### А история эта очень древняя...

Еще 3500 лет назад в Древнем Китае было подмечено, что люди, перенесшие легкую форму оспы, в дальнейшем никогда больше ею не заболевали. Страшась тяжелой формы этой болезни, которая не только несла с собой неминуемое обезображивание лица, но нередко и смерть, древние решили искусственно заражать детей легкой формой оспы.

На маленьких детей надевали рубашки больных людей, у которых оспа протекала в легкой форме; в нос вдвигали измельченные и подсушенные корочки оспенных больных; наконец, оспу «покупали» – ребенка вели к больному с крепко зажатой в руке монеткой, взамен ребенок получал несколько корочек с оспенных пустул, которые по дороге домой должен был крепко сжимать в той же руке.

Этот метод предупреждения оспы (или, по крайней мере, развития ее тяжелой формы), известный под названием вариоляции, не получил широкого распространения. Сохранялась большая опасность заболевания тяжелой формой оспы, и смертность среди привитых нередко достигала 10%. При перевивках очень трудно было дозировать заразный материал от больного, и иногда такие перевивки приводили к развитию опасных очагов оспы.

Проблема предохранения от оспы была решена лишь в конце XVIII в. Английский врач Эдвард Дженнер обратил внимание, что некоторые доярки никогда не болеют оспой. Заинтересовавшись причиной этого, Дженнер установил, что не болеют именно те из них, которые предварительно перенесли легкое заболевание – коровью оспу, или, как ее называли, вакцину (от греческого *vassas*, что означает «корова»).



Дмитрий Иосифович  
Ивановский (1864 – 1920)



Эдвард Дженер



Луи Пастер в 1885 г.

Будучи глубоко убежденным в правильности своих выводов, Э. Дженнер в 1796 г. отважился на небывало рискованный по тем временам эксперимент: он взял у доярки, больной коровьей оспой, содержимое пустулы и публично привил его на кожу плеча восьмилетнему мальчику Джемсу Фиппсу. На месте прививки развились лишь несколько пузырьков. Через полтора месяца Э. Дженнер ввел Фиппсу гнойное содержимое кожного пузырька от больного натуральной оспой.

Мальчик не заболел. Дженнер повторил заражение и тот же результат.

В 1798 г. Э. Дженнер выпускает свою работу о результате 25-летних наблюдений случаев коревой оспы у людей, которые приобретают благодаря этому невосприимчивость и к натуральной оспе. Работа была высоко оценена. Через 2 года Э. Дженнер был представлен английскому королю. Еще через год в его честь была выбита медаль. В 1802 г. парламент от имени народа награждает Дженнера 10.000 фунтов стерлингов, а русская императрица присылает ему бриллиантовое кольцо с благодарственным рескриптом. Спустя еще 3 года город Лондон избирает Э. Дженнера почетным гражданином и подносит ему диплом в ящике, осыпанном бриллиантами.

Так в 1798 г. была впервые доказана возможность надежного предупреждения оспы, а с 1840 г. вакцину для прививок начали получать заражением телят.

Вакцина против оспы оказалась первой противовирусной вакциной, и она, по существу, представляла собой живой вирус с резко ослабленной болезнетворной способностью.

Прошло почти 100 лет после открытия Э. Дженнера, и Луи Пастер в Париже приготовил и успешно испытал вакцину против бешенства. Этот препарат содержал живой вирус бешенства, у которого в результате многократных перевивок через мозг кролика утратилась способность вызывать бешенство у человека.

Луи Пастер создает свое знаменитое учение о предохранительных прививках, которое послужило и до сих пор служит плодотворной основой для дальнейших работ в этом направлении.

Сегодня здравоохранение располагает мощным арсеналом средств для предупреждения (профилактики) тяжелых вирусных заболеваний, и многие из этих средств знакомы нам с вами с раннего детства: вакцины против оспы, кори, краснухи, полиомиелита, паротита, гриппа. Наряду с перечисленными созданы и применяются в особых случаях вакцины против бешенства, желтой лихорадки, лихорадки денге, клещевого и японского энцефалитов, герпеса и др.

#### А все началось с одной неудачи...

Той весной Л. Пастер много работал с микробами куриной холеры, введение которых вызывало у кур смертельное заболевание.

Но вот наступило лето. Работа приостановлена, и Пастер с семьей уезжает отдыхать... Вернувшись осенью в лабораторию, ученый обнаружил забытую в термостате пробирку с микробами куриной холеры. Он ввел их птицам. Странное дело! Микробы куриной холеры перестали убивать кур. Микробы ослабли?

Тем же птицам, которые сначала получили «ослабленные» микробы, Пастер затем попробовал ввести свежие микробы куриной холеры.

Подопытные птицы не только не умирали, но даже не заболели, хотя куры, получившие только «свежие» микробы, погибли от холеры.

Ослабленные микробы – вот путь создания предохранительных прививок! И на Международном медицинском конгрессе в Лондоне, состоявшемся в 1881 г., Л. Пастер произнес: «Не встречаемся ли мы здесь с общим законом, который применим ко всем вирусам? Мы вправе рассчитывать открыть этим путем вакцины против всех заразных болезней...»

Гениальное провидение уже вскоре было подтверждено жизнью. Несомненно, идеи Э. Дженнера сыграли большую роль в создании Л. Пастером учения о предохранительных прививках. Ведь и само название препаратов для предохранительных прививок – вакцины – введено Пастером в честь Э. Дженнера:

«Я придал слову «вакцинация» более широкий смысл, чем это делалось до сих пор. Надеюсь, что наука сохранит это название в знак уважения к заслугам и огромным благодеяниям, которые оказал человечеству один из самых великих людей Англии – Дженнер. Какое удовольствие доставляет мне возможность почтить это бессмертное имя...»

С тех пор прошло много лет, но все препараты микроорганизмов (вирусов, бактерий или других), представляющие собой живые и ослабленные или убитые микроорганизмы и служащие для предупреждения различных инфекционных заболеваний, называют «вакцины», тем самым как бы увековечивая историю блестящей победы человеческого разума над тяжелейшим инфекционным заболеванием – натуральной оспой.

Итак, в борьбе с вирусными заболеваниями ученые всеми силами стремились, прежде всего, обнаружить и выделить возбудителя. Изучив его свойства, приступали к приготовлению вакцины. Так, в борьбе за здоровье и жизнь человека становилась на ноги молодая наука о вирусах, имеющая древнюю драматическую предысторию.

Упомянутые выше и многие другие вирусы прочно вошли в учебники и руководства как возбудители острых лихорадочных заболеваний.

Это представление настолько прочно укоренилось в нашем сознании, что достаточно, например, лишь вспомнить вирус гриппа, и в памяти возникают события гигантских мировых эпидемий; вирус кори немедленно ассоциирует с картиной тяжело больного ребенка, а вирус полиомиелита вызывает образы несчастных калек, прикованных к коляскам.

Так, на протяжении веков до открытия вирусов и в течение многих десятилетий после их открытия к человечеству обращен грозный лик вирусов, которые несут с собой страдания, нередко – инвалидность, а то и смерть.

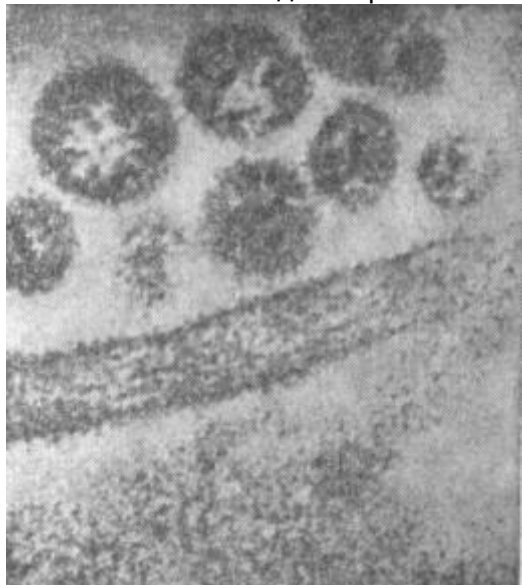
С нашей стороны было бы непростительным легкомыслием считать, что этот лик утратил свои грозные черты.

Самый близкий пример – продолжающиеся мировые пандемии гриппа. Да, есть противогриппозная вакцина, и ее применение примерно вдвое снижает заболеваемость среди привитых, но... Во-первых, заболеваемость гриппом превосходит заболеваемость всеми известными инфекционными болезнями, вместе взятыми (!), а во-вторых, вирус гриппа часто меняет свои свойства, и это заставляет вместо приготовленной заранее вакцины готовить в срочном порядке новую. Все эти причины и объясняют еще высокую заболеваемость гриппом. Вспомните, ведь в последнюю пандемию 1972 – 1973 гг. во всем мире гриппом переболело не менее 2,5 миллиарда (!) человек.

#### Есть и другие не менее печальные примеры.

Мы с вами живем во второй половине XX в. Трудно поверить, что где-то на нашей планете еще может быть открыто заболевание и, более того, массовое заболевание, вызванное новым, не известным ранее вирусом.

Увы! За последнее время это случилось дважды.



Вирус лихорадки Ласса, сфотографированный в электронном микроскопе при увеличении 103 000 раз

В 1967 г. в Марбурге и во Франкфурте-на-Майне (ФРГ), а также в Белграде (ФНРЮ) неожиданно вспыхнуло заболевание среди сотрудников научно-исследовательских институтов, занимавшихся приготовлением и изучением клеточных культур из органов африканских зеленых мартышек, привезенных для этого из Уганды. 7 человек погибли от этой болезни. Два года спустя в далекой Нигерии в христианской миссии, расположенной в местечке Ласса, от неизвестного инфекционного заболевания умирает медицинская сестра. Ухаживавшие за ней две другие медицинские сестры также заболели, и одна из них умерла. Погиб врач, вскрывавший трупы умерших медицинских сестер. В 1970 г. во время вспышки этого заболевания в Нигерии смертность достигала 52 %. Позднее были описаны вспышки болезни в Либерии и в Сьерра-Леоне. За все время из 20 заболевших только медицинских работников 9 человек погибли.

Первое из описанных здесь заболеваний известно теперь под названием «вирусная болезнь Марбурга», второе – «лихорадка Ласса».



## ЧАСТЬ II. ДВУЛИКИЙ ЯНУС

### Заразиться – заболеть???

Во время эпидемии полиомиелита, вспыхнувшей в Румынии в конце 20-х гг., медицинская сестра одной из больниц вынуждена была держать своего ребенка в палате с больными детьми. Он спал за ширмой. Ребенок на протяжении нескольких месяцев выглядел совершенно здоровым, однако был несколько истощен, и врач однажды назначил ему общеукрепляющие процедуры, в том числе и облучение ультрафиолетовым светом.

Спустя сутки после первого же сеанса облучения у ребенка поднимается температура до 40°, а на следующую ночь он погибает с явлениями паралича. Диагноз полиомиелита подтверждается на вскрытии и вирусологически.

В 1925 г. в Бристоле (Англия) вспыхнула эпидемия оспы, при которой смертность достигала 71%. Вакцинированная за 6 лет до этого 12-летняя девочка непрерывно ухаживала за своим заболевшим отцом, а после его смерти – за больными оспой матерью и теткой. За все это время ребенок ни одного дня не болел, но 21 человек непривитых, которые контактировали с этой девочкой, заболели натуральной оспой и погибли.

Сегодня оба приведенных факта легко объяснимы: в обоих случаях вирус присутствовал в организме внешне здоровых детей, то есть оба ребенка были вирусоносителями: в первом – вируса полиомиелита, а во втором вируса натуральной оспы.



Частица бактериального вируса, сфотографированная в электронном микроскопе. Увеличение 450000 раз

Под действием ультрафиолетового облучения произошла так называемая активация вируса полиомиелита (явление резкого усиления вирусного размножения), и ребенок погиб от развившегося острого полиомиелита. Во втором случае вирусоносительство, очевидно, сопровождалось постоянным выделением инфекционного вируса оспы в окружающую среду, и 21 человек расплатились за это своими жизнями.

Так, с начала 20-х гг., в самый разгар борьбы с тяжелыми вирусными заболеваниями, в научной литературе начали появляться сообщения о возможности присутствия некоторых вирусов в организме внешне здоровых людей.

Число подобных сообщений постепенно увеличилось. Наблюдения показали, что это явление касается не только людей. Оно обнаружено и среди животных, растений, насекомых и даже бактерий.

Да, да! Бактерий! В 1921 г. известный бельгийский иммунолог Жюль Бордэ и его ученик румынский микробиолог М. Чиука описали случаи появления бактериального вируса – бактериофага – в пробирках с бактериями, хотя никто этот вирус в пробирки не вносил. Может быть, бактериофаг попал туда случайно? Может быть (см. рис.).

Тогда большую массу бактерий вырастили из одной клетки, и вновь в такой культуре бактерий обнаруживался бактериофаг. Более того, если даже такие бактериальные культуры предварительно обрабатывали антибактериофаговыми сыворотками<sup>1</sup>, то и после такого воздействия все равно в бактериальных культурах вновь находился бактериофаг.

Все эти наблюдения свидетельствовали о том, что бактериальный вирус может скрыто существовать в бактериальной клетке, не вызывая ее разрушения. Ж. Бордэ еще в 1925 г. писал: «Способность воспроизводить бактериофаг записана в наследственном материале бактерии».

И это была правда, но... первооткрыватель бактериофага – Феликс Д'Эррель, чей авторитет в то время был необычайно высок, не признал существования скрытой формы вирусной инфекции у бактерий, и с его легкой руки все описанные примеры были признаны результатами простого лабораторного загрязнения бактериальных культур бактериофагом.

Понадобилось еще 25 лет, чтобы окончательно утвердить факт существования скрытой вирусной инфекции у бактерий, известной в настоящее время под названием «лизогения».

<sup>1</sup> Сыворотки, полученные из крови животных, предварительно иммунизированных бактериальным вирусом. Такие сыворотки содержат особые белковые тела – антитела, обладающие антивирусным действием. Иммунизируя животных различными вирусами, получают антитела к соответствующим вирусам.



И представьте себе, лизогения оказалась первой скрытой формой вирусной инфекции, механизм которой был изучен достаточно подробно.

Было обнаружено, что заражение бактерий бактериофагом далеко не всегда приводит к накоплению в бактериальной клетке нового потомства бактериофагов и гибели самой клетки. Значительно чаще, как выяснилось, заражение ведет к совершенно иному результату.

Уже давно установлено, что собственно заражение бактерии есть введение в клетку не всей частицы бактериофага, а лишь ее содержимого – молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Так вот, при острой инфекции такая бактериофаговая ДНК, попав внутрь бактерии, вызывает остановку всех присущих бактерии обменных процессов и взамен этого в зараженной клетке запускаются синтезы будущих бактериофаговых структур – бактериофаговой ДНК и бактериофаговых белков. Причем и те и другие синтезируются отдельно и даже в разных участках бактериальной клетки, а затем, как в сборочном цехе, происходит сборка зрелых вирусных частиц: молекулы ДНК бактериофага «упаковываются» в бактериофаговые белковые чехлы – и частицы бактериального вируса готовы! Внутри зараженной клетки образуется 100 – 200 и более таких частиц, клетка разрывается, и потомство вируса выходит наружу.

А что же тогда происходит при скрытой вирусной инфекции внутри бактерии, то есть при лизогении? А вот что.

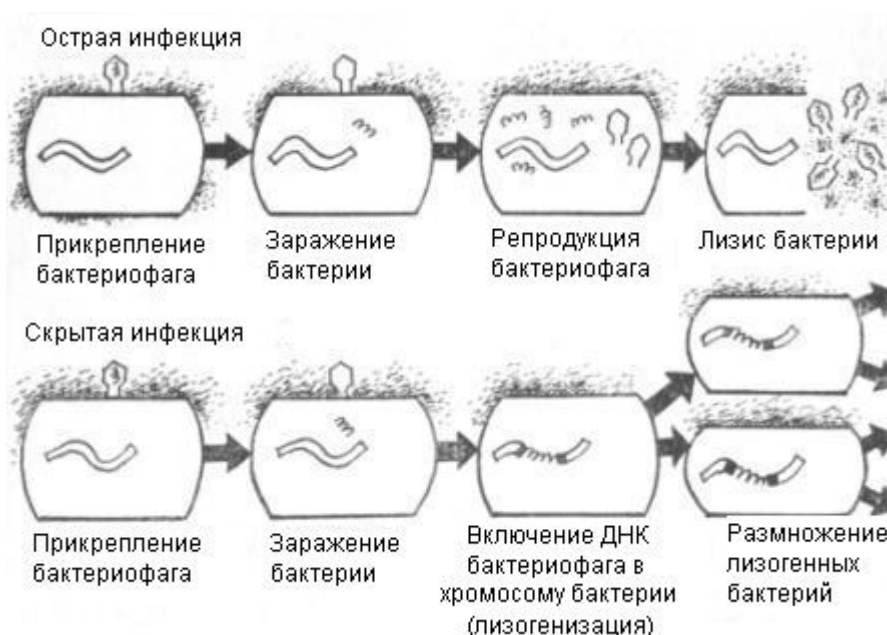


Схема острой и скрытой (лизогения) вирусной инфекции бактериальной клетки.

ДНК многих так называемых умеренных бактериофагов, попав внутрь бактериальной клетки, начинает вести себя совсем не так, как мы только что описывали. Такая ДНК не подавляет бактериальные синтезы (или вернее, подавляет их очень ненадолго), не запускает синтезов будущих бактериофаговых структур, а сама встраивается в состав бактериальной хромосомы – носителя наследственной информации бактерии.

Читатель, конечно, помнит, что деление любых клеток начинается с деления их хромосом. И не забыл, что деление хромосом осуществляется их продольным расщеплением, благодаря чему все единицы наследственности (гены), расположенные в хромосоме друг за другом, подобно бусинкам в нитке бус, попадают поровну в обе вновь образовавшиеся в результате деления дочерние клетки. Ну, а какова же при этом судьба бактериофаговых ДНК?

За них нет основания беспокоиться. Встроившись в структуру бактериальной хромосомы, ДНК этих вирусов тоже расщепляются при делении, бактериальной хромосомы как ее составная часть, и таким образом по одной бактериофаговой ДНК попадает во вновь образовавшиеся дочерние бактериальные клетки, которые тоже будут лизогенными, то есть способными к лизису (растворению). Это значит, что через много генераций в одной или сразу в нескольких лизогенных бактериях может произойти активация вирусной репродукции (помните, что случилось с ребенком после облучения его ультрафиолетовым светом?).

Если мы попробуем облучить ультрафиолетовым светом такие лизогенные бактерии, то вскоре после этого вирусная ДНК отсоединится от бактериальной хромосомы и поведет себя точно так же, как и при формировании острой инфекции – отсоединившаяся ДНК вызовет остановку всех обменных процессов клетки и вместо этого запустит синтезы только вирусной ДНК и только вирусных белков. Теперь, как нетрудно догадаться, начнется сборка зрелых вирусных частиц бактериофагового потомства. Конечно, после всех этих событий бактериальная клетка лопаается, и вновь образовавшиеся частицы вируса выйдут наружу.

Вскоре после обнаружения скрытой вирусной инфекции у бактерий начали появляться сообщения о существовании скрытой вирусной инфекции у растений. Так, в 1930 г. сотрудники Кембриджского университета Сэлмен и Пелей сделали интересное открытие, работая с различными сортами картофеля. Исследователи привили черенок внешне вполне здорового картофеля «Король Эдуард» на растение другого сорта и вскоре обнаружили у этого последнего развитие тяжелого вирусного заболевания.

Позднее оказалось, что каждое растение сорта «Король Эдуард», полученное из любой части Англии, при прививке другим сортам картофеля вызывает у них развитие тяжелого вирусного заболевания. Так был открыт Е-вирус картофеля, которым действительно были заражены все растения сорта «Король Эдуард», внешне ничем не проявлявшие вирусной инфекции.

Вскоре скрытые вирусные инфекции были обнаружены у сахарной свеклы, томатов, огурцов и других растений, в том числе и у многих цветов.

В 1937 г. французские ученые Эритье и Тейсье открыли у некоторых плодовых мушек-дрозофилл неожиданное свойство – очень высокую чувствительность к действию двуокиси углерода ( $\text{CO}_2$ ), выражающуюся в быстро наступающей гибели насекомых, помещенных в атмосферу этого газа. Обычно плодовые мушки-дрозофиллы хорошо переносят такое воздействие, и  $\text{CO}_2$  может вызвать у них лишь временный наркоз. Прошло несколько лет, и оказалось, что виной всему так называемый вирус «сигма», заражение которым у мушек внешне ничем не проявляется и определяется лишь по описанному выше признаку повышенной чувствительности насекомых к двуокиси углерода.

У гусениц тутового шелкопряда была обнаружена скрытая инфекция вирусом полиэдроза. Этот вирус передается насекомыми по наследству. Японский исследователь Ямафуджи показал, что если гусениц тутового шелкопряда кормить на листьях, смоченных азотистокислым калием, ацетоксином или гидроксиламином, то скрытая инфекция переходит в явную.

Шли годы. Чем глубже проникали ученые в тайны вирусов, тем чаще наблюдали они случаи, когда вирусное заражение не приводило к развитию заболевания.

Еще в 1921 г. в Пастеровском институте в Париже известный французский вирусолог Левадити выделил из слюны внешне здорового человека инфекционный вирус герпеса.

Американец Шоп, передавая вирус кроличьей папилломы от диких кроликов домашним, обнаружил, что у домашних кроликов (так же как и у диких) развивались опухоли, но инфекционный вирус при этом у них обнаруживать не удавалось. Шоп выдвинул предположение о возможности существования вируса кроличьей папилломы в организме домашних кроликов в «маскированной» форме.

Некоторые исследователи сталкивались с длительным выделением инфекционных вирусных частиц из внешне здорового организма, перенесшего заболевание. Такие здоровые вирусоносители (люди и животные) длительное время выделяли вирусы после выздоровления от полиомиелита, вакцинальной инфекции<sup>2</sup>, ящура, чумы птиц и др. Эти примеры ясно показывали, что выздоровление вовсе не всегда означает освобождение от вируса: острая инфекция может переходить в скрытую форму.

Все эти факты накапливались постепенно. Они не сразу привлекли к себе всеобщее внимание и уж совсем не сразу заставили ученых задуматься над их сутью.

По мнению многих, все эти примеры были казуистикой, эдакими фокусами природы (чего в жизни не бывает!) и поэтому каждый раз вызывали удивление, порой даже изумление, но... объяснения им никто дать не мог. Почему же?

Да, наверное, потому, что еще не было сделано какого-то важного открытия, которое в силу своей неожиданности и простоты смогло бы, что называется, перевернуть прочно укоренившееся представление о неизбежности смертельной схватки при встрече вируса с организмом.

И вот такое открытие, наконец, было сделано.

### *Лед сломан*

Зимой 1952 г. группа американских вирусологов – Роу, Хьюбнер, Гилмор, Паротт и Уорд – получила из детской больницы в Вашингтоне удаленные хирургическим путем аденоиды и миндалины внешне здоровых детей. Ткань измельчили ножницами и каждый кусочек в пробирках с питательной средой поместили в термостат. За состоянием тканей наблюдали в микроскоп...

Кусочки тканей, прикрепившись к стеклу, постепенно на их периферии началось размножение клеток, которых становилось все больше и больше. Культуры ткани росли, им периодически меняли питательную среду.

Прошло уже много дней, и вдруг в некоторых культурах, как бы ни с того ни с сего, начали проявляться признаки цитопатического действия – началась дегенерация клеток: клетки по-

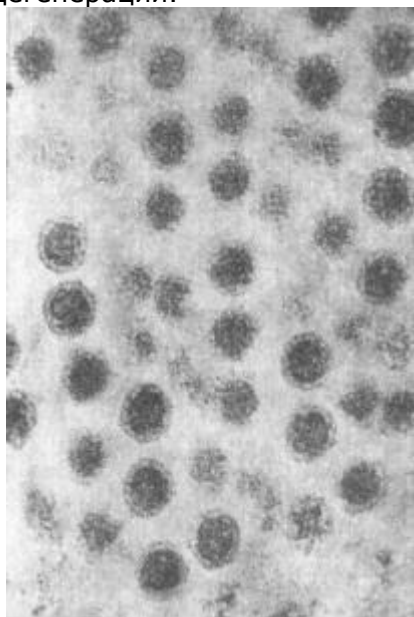
<sup>2</sup> Легкое заболевание человека, иногда развивающееся после прививки оспы. Оно проявляется в общих явлениях (недомогание, температура поднимается до  $38,5^\circ\text{C}$ ) и местной воспалительной реакцией.

темнели, отслаивались друг от друга, сморщивались и распадались. Процесс нельзя было остановить, и вскоре многие культуры ткани (полученной от внешне здоровых детей!) погибли.

Желая выяснить причину, ученые, прежде всего, посеяли питательную среду таких погибших культур в питательный бульон, на котором, как известно, хорошо размножаются различные бактерии. Ведь не исключено, что в тканевую культуру могли случайно попасть бактерии и вызвать гибель клеток.

Но нет, бульон на протяжении многих дней оставался стерильным. Бактерий в культурах не было. Тогда питательную среду таких неожиданно погибших тканевых кусочков пропустили через бактериальные фильтры – специальные фарфоровые или целлюлозные пластинки с размерами пор, меньшими, чем величина даже самых маленьких бактерий. С помощью таких фильтров можно легко отделить бактерии от вирусов в любом растворе: бактерии задержатся фильтром, а вирусы, пройдя сквозь поры фильтра, окажутся в фильтрате – в жидкости, прошедшей через фильтр.

...Пропустив через бактериальный фильтр питательную среду с разрушенными тканями, исследователи полученный фильтрат внесли в свежую культуру ткани, клетки которой хорошо размножились; но спустя несколько дней и в этой культуре обнаружились признаки клеточной дегенерации.



Аденовирус, сфотографированный в электронном микроскопе. Увеличение 400000 раз.

Тогда пропустили через бактериальный фильтр питательную среду теперь уже этих разрушенных тканей и вновь полученный фильтрат добавили к свежей культуре. И опять через несколько дней наблюдали гибель культуры. Подобные пересевы проделали 17 раз подряд, и каждый раз фильтрат погибшей культуры вызывал гибель вновь зараженной ткани. Значит, гибель тканевых культур можно было вызывать всякий раз, перенося фильтрат погибших клеток на свежие культуры. Отсюда – простой вывод: в аденоидной ткани и в ткани миндалин внешне здоровых детей находится какой-то быстро размножающийся мельчайший инфекционный агент, способный проходить через бактериальные фильтры, которые задерживают бактерии (значит, не бактерия), и этот агент все время размножается в тканевой культуре.

Так были открыты хорошо теперь известные аденовирусы. Нетрудно догадаться, что после этого ученых заинтересовал главный вопрос: почему аденовирусы, присутствовавшие в организме ребенка, не вызывают развития признаков заболевания?

Необходимы новые исследования. Прежде всего надо выяснить, почему гибель тканевых кусочков наступает не сразу, а лишь спустя 10, 20 и более дней их культивирования в пробирках.

...Ткани миндалин тщательно измельчают ножницами, разрушают растиранием или попеременным замораживанием и оттаиванием. Ни в одном случае из таких гомогенатов вирус выделить не удастся. Но что интересно – в таких тканевых суспензиях обнаруживают антитела к аденовирусам!

Антитела – вот причина неудач. Ученые высказывают мнение, что именно антитела маскируют вирус. При культивировании кусочков тканей антитела вымываются, вирус как бы освобождается от их действия и становится доступным для обнаружения.

В работу включаются многие исследователи. Теперь опыты ведут не на культурах тканей (кусочках), а на культурах клеток. Сейчас вы познакомитесь с этим методом клеточных культур и сами убедитесь в его преимуществе перед методом культур тканей.

Кусочки разнообразных тканей, как обычно, предварительно измельчают ножницами, затем заливают теплым раствором трипсина и начинают помешивать в стеклянной колбе.

Трипсин уже много лет широко применяют для приготовления из кусочков различных тканей клеточных взвесей. Этот фермент обладает замечательным свойством переваривать межклеточное вещество, благодаря чему маленькие кусочки ткани быстро распадаются на отдельные клетки. Полученную взвесь клеток осаждают в центрифуге на дно пробирки, после чего трипсин сливают, а осадок клеток вновь разводят, но на этот раз уже в специальной питательной среде. В таком виде клетки разливают по пробиркам или так называемым матрасам – стеклянным флаконам с плоскопараллельными стенками, напоминающими по форме кирпичики.

Только осев на стенки пробирки или матраса и прикрепившись к стеклу, клетки начинают делиться. Постепенно клеток становится так много, что они образуют пласт на поверхности стекла, или, как принято говорить, однослойную культуру клеток – сплошной ковер толщиной в одну клетку. Легко представить, что если такой слой с помощью трипсина снять с поверхности

стекла, развести свежей питательной средой в 2, 3 или в 4 раза и засеять вновь соответственно на 2, 3 или 4 новых матраса, то спустя 2 – 4 дня после этого можно будет опять получить новый урожай клеток.

Так размножают клетки во всех лабораториях мира, чтобы потом, например, заражать их вирусами и наблюдать характер и особенности действия вирусов на слой в целом и на отдельные клетки. Под действием вирусов в определенных клеточных культурах развиваются процессы гибели клеток (цитопатическое действие вируса) – клеточный пласт при этом часто расщепляется на отдельные клетки или группы клеток, которые темнеют, сморщиваются, а затем и постепенно разрушаются. Интересно, что многие вирусы, как оказалось, в определенных клеточных культурах обладают способностью вызывать только присущую им характерную картину постепенной гибели (цитопатического действия) клеточной культуры.

Метод клеточных культур внес неоценимый вклад в изучение взаимодействия вирусов с клетками. В отличие от культивирования тканей при заражении клеточного пласта можно точно дозировать количество вируса на одну клетку; практически весь слой клеток доступен микроскопическому исследованию. Метод клеточных культур, таким образом, позволил проводить строго контролируемые количественные исследования с вирусами.

...Итак, получив культуру клеток человека, американский вирусолог Гинсберг заразил их аденовирусом и в питательную среду добавил противоаденовирусные антитела. И что же?

Клетки прекрасно размножались в присутствии таких антител, и вскоре их накопилось в матрасе так много, что можно было пересевать в новые матрасы. При этом опять в питательную среду добавили антитела. И так клетки в присутствии противоаденовирусных антител успешно пересевали 25 раз, а однажды при очередном пересеве в питательную среду уже больше не добавили антител...

Через несколько дней в клеточной культуре появились признаки дегенерации клеток, и вскоре культура погибла, а в питательной среде были обнаружены большие количества аденовируса.

Вот вам и ответ на главный вопрос! В зараженных клетках много дней и ночей размножался аденовирус, но в присутствии антител он не проявлял своего губительного действия на культуру. Убрали из питательной среды антитела – и вирус начал усиленно размножаться, быстро разрушив все клетки.

Так и в организме человека скрытое размножение аденовируса происходит благодаря присутствию противоаденовирусных антител, которые, не уничтожая вирус полностью, сдерживают его размножение в рамках «мирного сосуществования» с хозяином.

Такое объяснение было простым и понятным, оно логически вытекало из описанных выше наглядных опытов с клеточными культурами и, кроме того, хорошо подкреплялось широко известными фактами частого обнаружения в сыворотке крови многих внешне здоровых людей действительно значительных количеств противоаденовирусных антител.

Открытие аденовирусов и оказалось тем важным событием, которое в силу своей простоты, а потому и наглядности убедительно доказало возможность существования в организме человека скрытой вирусной инфекции и даже проливалось свет (вспомните опыт с клеточными культурами!) на причины поддержания вирусоносительства. Эти находки заставили отбросить всякие сомнения и послужили мощным стимулом активного поиска и изучения скрытых вирусных инфекций. Прежде всего – в организме человека и животных.

К чему же привели эти поиски?

### *Что такое «персистенция вирусов»*

Исследования разворачиваются все более широким фронтом. Теперь ученые ищут ответ на вопрос: если вирус может размножаться в организме без признаков заболевания, то как же уследить за его рассеиванием в окружающей среде и к каким последствиям все это может привести?

Различные лаборатории мира включаются в активный поиск. И буквально в первые же годы скрытые вирусные инфекции обнаруживаются там, где их ищут.

Так, аденовирусы удалось найти не только в аденоидах и миндалинах, но и в легких и во внутрибрюшинных лимфатических узлах здоровых людей. Кроме аденовирусов, из организма внешне здоровых людей были выделены вирусы кори, краснухи, герпеса, классической чумы птиц, цитомегалии, ветряной оспы, клещевого энцефалита, полиомиелита и многие другие.

Грызуны способны годами носить в себе, например, вирусы лимфоцитарного хориоменингита, лихорадки Ласса, бешенства.

В г. Бостоне (США) по просьбе ребенка родители купили сирийского хомяка. Новый жилец отличался склонностью покусать своих хозяев, и очень скоро в семье вспыхнуло заболевание, отличающееся разнообразием симптомов. Врачи определили вспышку лимфоцитарного хориоменингита. При этом у четверых членов семьи болезнь протекала в гриппоподобной форме и у одного завершилась развитием менингита, а у другого – энцефалитом. У двух соседей, приходивших поиграть с хомяком, тоже развилась гриппоподобная форма лимфоцитарного хориоме-

нингита. Отмечено, что у самых пожилых членов семьи болезнь протекала наиболее тяжело, в то время как у ребенка наблюдали лишь бессимптомную (скрытую) инфекцию, несмотря на самый тесный контакт с хомяком и частые укусы.

В одной из больших больниц штата Нью-Йорк (США) были отмечены неоднократные случаи лимфоцитарного хориоменингита среди людей, особенно среди медицинского персонала, посещавшего помещение отдела радиотерапии, где для исследовательских целей содержалось около 200 сирийских хомяков. Именно они оказались скрытыми носителями вируса.

Эти примеры вовсе не означают, что хомяки опасны и с ними ни в коем случае нельзя иметь дело. Во все нет! Но если вы надумаете порадовать ребенка подарком, то избегайте покупки с рук. Лучше приобретать животных в зоомагазинах, где они проходят строгий ветеринарный контроль.

Уже много лет назад на территории нашей страны в 4 районах Крайнего Севера было известно заболевание, которое называли «дикованием» животных. Р. А. Канторович в течение нескольких лет проводит в тундре массовое вирусологическое обследование различных видов животных и птиц, у которых не было никаких признаков заболевания. Отлавливаются песцы, лисицы, волки, собаки, горностаи, мышевидные грызуны и совы. Кропотливо изучаются их внутренние органы, и из мозга здоровых песцов и лисиц удается выделить вирус «дикования», который оказывается не чем иным, как вирусом бешенства!

Продолжая свою работу, исследователь обнаружил очень важную закономерность: во время вспышек «дикования» вирус бешенства удавалось выделять у 50 – 75% внешне здоровых песцов, в то время как в период спада болезни – лишь у 3 – 10% здоровых животных. Полученные данные прямо указывали на ведущую роль песцов в сохранении вируса бешенства на территории Заполярья,

В 1958 г. в Институте вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР С. Я. Гайдамович, заражая вирусом бешенства петухов и голубей, наблюдает у них скрытую инфекцию на протяжении 70 дней, а И. А. Шумейкина обнаруживает и описывает скрытую инфекцию вирусом бешенства у крыс, когда инфекционный вирус до 78-го дня не только сохраняется в головном мозгу зараженных (и не проявляющих признаков заболевания) животных, но все это время выделяется со слюной!

Скрытыми носителями вируса бешенства оказались летучие мыши, особенно часто – кровососущие летучие мыши (вампиры), обитающие в Бразилии, Мексике и Аргентине. Доказано, что вампиры могут быть здоровыми вирусоносителями в течение очень долгого времени, передавая инфекцию через укусы.

Особенно подробному обследованию подверглись обезьяны. Повышенный интерес к этим животным объяснялся просто: почки обезьян начали использовать для приготовления клеточных культур, которые, в свою очередь, нашли широкое применение в производстве противополиомиелитной вакцины. Из организма внешне здоровых обезьян выделено, пожалуй, самое большое разнообразие вирусов: аденовирусы, вирусы герпеса, вирусы группы оспы, парегриппозные и многие другие. Среди прочих от обезьян был выделен даже вирус кори.

Ученые заподозрили причастность людей в передаче животным этого вируса, тем более что обследование обезьян сразу после их отлова никогда не позволяло выделять у них коревой вирус. Через 7 лет после первых наблюдений причины зараженности вирусом кори обезьян прояснились. Оказалось, что люди, в детстве переболевшие корью, могут на протяжении многих лет оставаться здоровыми вирусоносителями, сохраняющими вирус кори в лимфатических узлах и селезенке. Поэтому обезьянам, чтобы заразиться вирусом кори, нет необходимости контактировать с больным человеком, для этого вполне достаточно встретиться лишь с вирусоносителем.

В 1931 г. американец Шоп открыл вирус гриппа свиней. Характерной особенностью этой болезни является одномоментность вспышек на фермах, иногда очень далеко расположенных друг от друга. Эта особенность создавала обманчивое впечатление очень высокой заразительности свиного гриппа. Многолетние детальные исследования болезни позволили, наконец, Шопу разобраться в истинных причинах вспышек.

Шоп доказал, что в естественных условиях свиньи являются скрытыми носителями вируса гриппа, но это вирусоносительство оказалось совсем не таким простым. Много лет потратил ученый, прежде чем установил, что истинным резервуаром вируса гриппа служит легочный червь свиней. Однако и это было еще не все.

В свою очередь, промежуточным хозяином легочного червя является обычный земляной червь, в организме которого легочный червь проходит цикл развития, состоящий из трех стадий. И вот только личинки третьей стадии способны заражать свиней, в организм которых они попадают при поедании свиньями земляных червей.

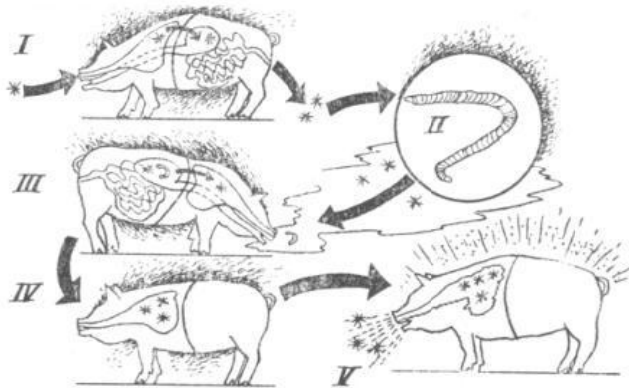
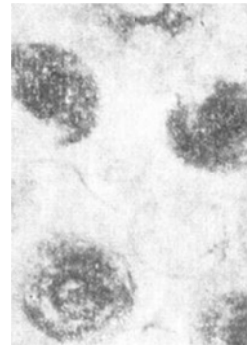


Схема заражения свиней вирусом гриппа.



Вирс герпеса, сфотографированный в электронном микроскопе. Увеличение 230000 раз

Теперь смотрите: если личинки третьей стадии происходят из яиц легочного червя, находившегося в организме больных гриппом свиней, то такие личинки оказываются носителями вируса свиного гриппа. Из кишечника свиней личинки проникают в дыхательные пути свиней, где и превращаются во взрослого червя. Поэтому, если быть точным, то надо сказать, что внешне здоровые свиньи являются «носителями носителей» вируса гриппа, то есть легочных червей-вирусоносителей. Отсюда становится понятным, почему у таких свиней удастся обнаружить присутствие вируса гриппа не обычными диагностическими методами, а только с помощью своего рода «провокаций».

Выяснение сложного механизма формирования скрытой гриппозной инфекции у свиней разъяснило многие вопросы: в теплое летнее время земляные черви «развозят» в себе зараженных вирусом гриппа личинок легочного червя по стадам свиней. Такие животные долгое время выглядят совершенно здоровыми. Но вот приходит осень, а за ней и первые холода. И на многих свинофермах, даже далеко находящихся друг от друга, в одно и то же время вспыхивает заболевание, представляющее собой не результат заражения животных друг от друга, а следствие активации «маскированного», как назвал его Шоп, вируса гриппа под действием неблагоприятных метеорологических условий.

Роль неблагоприятных условий будет нам ближе и понятней, если мы вспомним такое хорошо известное заболевание, как герпес. На губах, а точнее, на границе слизистой оболочки и кожи губ или крыльев носа, вначале появляется болезненная припухлость, на месте которой вскоре развиваются наполненные серозной жидкостью пузырьки с тонкими стенками на покрасневшем основании. Эти пузырьки лопаются и покрываются коркой, отпадение которой не оставляет после себя рубцов.

Герпес у человека – рецидивирующая инфекция, повторяющаяся очень часто. Теперь уже точно установлено, что, заражаясь вирусом герпеса в раннем детстве, мы носим в себе его на протяжении всей жизни, но в результате переохлаждения, перегрева, повышенного солнечного облучения, сильного переутомления, при психических расстройствах, нередко при менструации и очень часто при различных заболеваниях (гриппе, малярии, пневмонии, менингите и др.) до того скрытно размножающийся в нашем организме вирус герпеса резко активизируется и вызывает развитие описанной выше картины болезни. У каждого человека, как правило, существует свой «излюбленный» неблагоприятный фактор, чаще других провоцирующий заболевание.

Для автора этих строк таким излюбленным фактором служит переохлаждение, когда развившийся вдруг герпес заставляет мучительно вспоминать допущенную оплошность.

Пристальное внимание к скрытым вирусным инфекциям во многом изменило существовавшие ранее представления о чувствительности и нечувствительности к ряду вирусов различных организмов. Ну, например, человек.

Много лет вирус истинной чумы птиц (относящийся к вирусам гриппа птиц) считали непатогенным для человека. Но вот в один американский госпиталь поступает мужчина с подозрением на гепатит. Больной до этого в течение длительного времени путешествовал по различным странам мира и, в частности, долгое время провел в местах Средиземноморья, где истинная чума птиц широко распространена.

Ни во время путешествия, ни два месяца после него не было никаких признаков нездоровья. И только затем подъем температуры, потеря аппетита, нарушение функции кишечника, развившаяся желтушность кожных покровов и темный цвет мочи заставили недавнего путешественника обратиться к врачу. В результате вирусологического обследования у больного был выделен вирус истинной чумы птиц.

Вирусы человека длительно сохраняются в организме животных (вспомните обезьян!); вирусы животных обнаруживаются в организме человека. Действительно, почему эти вирусы должны быть так резко разделены?

Еще один пример. Проводилось специальное исследование возможности передачи типичного вируса животных – вируса ящура – от инфицированных свиней неинфицированным коровам через человека. У людей, после того как они исследовали зараженных вирусом ящура свиней, брали тампоном мазки из носа, и представьте, в этих пробах был обнаружен инфекционный вирус ящура, и в довольно высокой концентрации. Люди не заболели, но скрытая инфекция у людей не прошла даром для коров. Так, у некоторых из коров, с которыми потом контактировали люди, развились типичные ящурные поражения, а из крови и смывов глотки таких животных на 14-й день после контакта с человеком-вирусоносителем был выделен вирус ящура.

Изучение скрытых вирусных инфекций с каждым годом приносило (и приносит) все более неожиданные открытия. Судите сами.

На побережье Леггорн во Франции от 36 образцов морских устриц были выделены различные кишечные вирусы. Вирус энцефаломиокардита свиней выделен из кишечника здоровых хлопковых крыс и енота-полоскуна. Помните роль кровососущих летучих мышей-вампиров в поддержании в природе вируса бешенства? Так вот, вампиры в штате Оахака в Мексике оказались еще и носителями вируса венесуэльского энцефаломиелимита лошадей. В провинции Саскачеван (Канада) вирус западного лошадиного энцефаломиелимита выделяли у 40% подвязковых змей и у 30% леопардовых лягушек. Вирус гриппа человека выделен в Австралии из организма здоровых чаек, серых цапель на Нижнем Амуре и даже из органов китов, добытых в Тихом океане. А от дикой песчанки, пойманной в Дагомее во время эпидемии оспы у людей, вдруг выделяют вирус оспы!

Сколько сил и средств потратила Всемирная организация здравоохранения для ликвидации оспы на земном шаре. И в эту глобальную программу большую лепту внесли советские ученые и изготовлением вакцины и личным участием в проведении массовых прививок в различных странах Азии и Африки. И затраченные труды не пропали даром – оспа как эпидемическое заболевание ликвидирована на земном шаре!

Но есть ли гарантия, что эпидемии оспы не вспыхнут вновь? Увы, такой гарантии нет! Напротив, существует вполне реальная угроза возникновения новых вспышек.

В Московском институте вирусных препаратов группой вирусологов, руководимой С. С. Маренниковой, от внешне здоровых обезьян, отловленных или отстрелянных на территориях Демократической Республики Конго и Республики Заир, выделен вирус натуральной оспы!

Да, скрытая оспенная инфекция обезьян Экваториальной Африки вынуждает держать «порох сухим».

Итак, постепенно накапливающиеся факты заставляют признать, что разнообразные вирусы могут длительное время скрыто размножаться в организме человека, различных животных и (как мы помним) даже насекомых, растений и бактерий. Такое продолжительное размножение вирусов уже давно получило специальное название – «персистенция» (запомните его, пожалуйста). Этот термин происходит от латинского слова *persistencia*, что означает «сохранение предыдущего состояния», «упорство», «постоянство». То есть при персистенции как бы проявляется способность вируса упорно сохраняться в организме продолжительное время.

Естественно возникает вопрос: какое же время пребывания вируса можно считать продолжительным, а какое непродолжительным?

Давайте в этом разберемся. Всякое вирусное заболевание начинается потому, что в организм попадает вирус. Но признаки такого заболевания развиваются не сразу, а спустя несколько дней, необходимых вирусу для размножения в зараженном организме и достижения высокой концентрации. Вот тогда-то у нас с вами и поднимается температура, разбаивается голова, появляются кашель, насморк и другие симптомы, характерные для той или иной болезни.

Организм больного совсем не безучастен к вирусу. С первых же часов он активно включается в борьбу с возбудителем и мобилизует для этого все свои защитные силы. А их немало!

В зараженном организме вырабатываются антитела против проникшего вируса, которые склеивают вирусные частицы, нейтрализуют их активность и в конце концов растворяют; клетки белой крови поглощают вирусные частицы и переваривают их внутри себя; повышение температуры – тоже защитная реакция организма, направленная на убивание вируса, как правило, очень чувствительного к повышенной температуре; значительные количества вируса постоянно выводятся из больного организма с мочой (вот почему врачи советуют нам во время болезни обильное питье!).

Проходит несколько дней, и болезнь побеждена. Вирус уничтожен, симптомы страдания исчезают, организм выздоравливает, приобретая повышенную невосприимчивость к повторному заражению (вспомните хотя бы накопившиеся в изобилии противовирусные антитела). Вот все это время, складывающееся из инкубационного периода и неосложненного периода самой болезни, как раз и характеризует время непродолжительного пребывания вируса в организме.

Но ведь хорошо известна неодинаковая продолжительность и инкубационного периода, и самой болезни при заражении различными вирусами. Совершенно верно! Все это ничуть не меняет дела, а лишь означает, что время пребывания в организме каждого конкретного вируса



обусловлено особенностями и самого вируса и его размножения, и характером поражения органов и тканей и, конечно, особенностями ответной реакции организма.

Поясним эти рассуждения примерами. Инкубационный период при гриппе соответствует 1 – 2 – 3 дням, после чего течение неосложненного гриппа, как правило, не превышает недели. Следовательно, если нам удастся обнаружить вирус гриппа в организме выздоровевшего человека, скажем, спустя месяц после заражения, то мы имеем все основания говорить о персистенции данного вируса в его организме.

Другой пример – корь. Инкубационный период при этой болезни в среднем равен 14 дням, вслед за которым развивается 4 – 5-дневный период предвестников, а затем и собственно картина заболевания, длящаяся 10 – 14 дней. Таким образом, инкубационный период и период заболевания занимают от 28 до 33 дней. Поэтому обнаружение вируса кори в организме ребенка через месяц после заражения еще никак нельзя рассматривать как персистенцию этого вируса.

Теперь нам надо обсудить еще одну особенность персистенции вирусов. Выше мы говорили о том, что всякое вирусное заболевание начинается с попадания вируса в организм. Но ведь недавно мы рассматривали многочисленные примеры присутствия (и длительного присутствия) вирусов в организме людей и животных, когда это не приводило к развитию заболевания и такие организмы выглядели практически совершенно здоровыми. Тем не менее в таких случаях говорят о скрытой инфекции.

Инфекция и болезнь. Чтобы не ошибаться в дальнейшем, давайте рассмотрим, в чем сходство и различие этих терминов.

Очень часто не только в повседневном обиходе, но и во врачебной среде и даже в специальной литературе в понятие «инфекция» вкладывают порой совершенно различный смысл.

Например, мы часто говорим: «В ранку попала инфекция...» Ясно, здесь под словом «инфекция» подразумевают инфекционный агент (например, вирус). В других случаях употребляют выражение «произошла инфекция», то есть имеют в виду сам процесс заражения. Наконец, даже во многих учебниках описывается, например, «курс детских инфекций». В этом случае под термином «инфекция» понимают «заболевание».

Иными словами, мы сталкиваемся с типичным примером полисемии – многозначности слова. Поэтому, чтобы избежать недоразумений, под словом «инфекция» здесь будем иметь в виду процесс взаимодействия вируса (мы ведь ведем речь только о вирусных инфекциях) с хозяином; формы этого процесса могут быть различными и зависят как от свойств самого вируса, так и от особенностей хозяина. Какие же это формы?

А об этом мы с вами уже кое-что знаем. Ясно, что наиболее знакомой является острая форма инфекции, когда после заражения развивается картина заболевания. Но ведь после заражения начинается размножение вируса в организме, и организм вступает в борьбу с вирусом. Значит, еще до проявления первых симптомов болезни начинается то самое взаимодействие вируса с хозяином, которое мы теперь и определили как суть инфекции. Следовательно, всякая болезнь подразумевает инфекцию. А инфекция? Обязательно ли она приводит к развитию болезни?

Теперь мы и это знаем – нет, не всегда. Далеко не всегда. Сегодня уже никто не сомневается в том, что скрытые вирусные инфекции очень широко распространены, их могут вызывать самые разнообразные вирусы, и такие инфекции являются правилом во взаимодействии вирусов с организмом, в то время как болезнь служит исключением из этого правила.

Но и скрытые инфекции могут иметь различную продолжительность. И в этих случаях, если вирус присутствует в организме сравнительно недолго (а мы уже знаем, что под этим подразумевать), то такая инфекция называется *инаппарантной* (от французского слова *inapparent* – «неявный», «невидимый»). Если же речь идет о скрытой персистенции вируса, то такую форму инфекции называют *латентной* (от латинского слова *latens* – «скрытый»). На первый взгляд может показаться, что термины достаточно близки по значению и смысла в подобном разделении нет. Однако смысл есть, и немалый. Как мы увидим несколько позднее, латентные вирусные инфекции оказывают самое большое влияние, например, на рассеивание вирусов в окружающей среде, и этим они наиболее коварны. Вспомните хотя бы вирус герпеса, который человек сохраняет в своем организме в течение всей жизни.

Но почему же вирус, сформировавший в организме латентную инфекцию, не вызывает развития заболевания? Каков механизм вирусной персистенции?

#### *Отчего и почему*

Большое количество вирусов населяет нашу планету. У разнообразных хозяев формируют они латентную инфекцию; неодинаковые механизмы в отдельных случаях поддерживают вирусную персистенцию.

В 1950 г. американский вирусолог Магнус изучал размножение вируса гриппа в курином эмбрионе. Ученый обратил внимание, что при заражении эмбрионов очень большой дозой вируса в них накапливается большое количество вирусных частиц, а инфекционность при этом резко падает. Магнус объяснил это несоответствие накоплением в эмбрионе «неполного» виру-

са, то есть вирусных частиц, внутри которых не было нуклеиновой кислоты. Однако это оказалось не совсем так.

Позднее выяснилось, что при условии массовного заражения куриных эмбрионов вирусом гриппа накапливается урожай потомства, среди которого преобладают вирусные частицы с нехваткой (дефектом) в генетическом материале. Иными словами, в разных частицах не хватает какого-либо кусочка рибонуклеиновой кислоты, которая как раз и является генетическим материалом частиц вируса гриппа. Такие вирусные частицы, сами не способные к размножению, получили название дефектных. Их поведение напоминает собаку на сене: сами не размножаются и, находясь внутри клетки, препятствуют размножению стандартных вирусных частиц. Однако при одновременном заражении одной клетки и дефектной и стандартной частицами картина меняется – дефектные частицы начинают размножаться, используя недостающие «инструменты» стандартных частиц. Поэтому роль дефектных вирусных частиц в механизме формирования персистенции можно представить следующим образом.

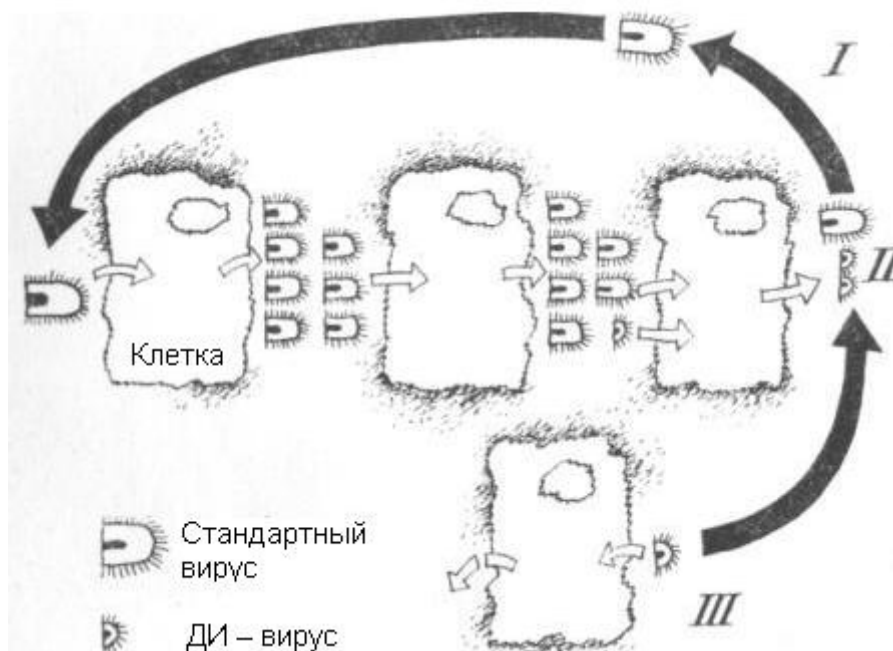


Схема образования в клетках дефектных интерферирующих (ДИ) частиц; I – стандартная частица заразит клетку, которая после этого даст новый урожай стандартных частиц; II – дефектная частица заражает клетку совместно со стандартными частицами, в результате чего в клетке образуется урожай новых вирусных частиц, среди которых дефектные уже будут преобладающими; III – клетка, зараженная только дефектными частицами, не будет давать урожая вирусного потомства, и в таких клетках уже не будет происходить размножение стандартных частиц.

Процесс последовательных заражений отдельных клеток (и в клеточной культуре, и в организме) обладает одной особенностью. Очень редко случается так, чтобы в клетке, зараженной стандартной частицей, среди накапливающегося потомства появлялась бы одна дефектная частица. Но если это все же происходит, то дефектные частицы, используя недостающие «инструменты» стандартных частиц, имеющиеся тут же в клетке, «под рукой», начинают активно размножаться и делают это значительно быстрее, чем стандартные частицы, так как у дефектных генетический материал меньше и собрать его можно быстрее. Выйдя из клетки вместе со стандартными частицами, дефектные заражают новые клетки, в которых стандартные частицы уже размножаться не смогут. Такое явление называют интерференцией, или исключением активности. Вместе с тем при одновременном заражении клеток и дефектными и стандартными частицами начинается одновременное размножение тех и других, и опять дефектные будут опережать в этом стандартные вирусные частицы. Нетрудно понять, что очень скоро среди всего потомства вируса дефектные частицы станут преобладающими и будут защищать от стандартного вируса те клетки, в которых они (дефектные) находятся. Когда между активным синтезом дефектных вирусных частиц и синтезом очень небольшого количества стандартных частиц достигается определенная пропорция, инфекционный процесс начинает протекать в латентной форме.

То, что описанные выше события протекают именно так, подкрепляется двумя серьезными аргументами. Во-первых, дефектные интерферирующие вирусные частицы обнаружены в популяциях очень многих вирусов (гриппа человека, полиомиелита, бешенства, везикулярного стоматита, лимфоцитарного хориоменингита, лихорадки долины Рифт, гриппа птиц, парагриппа,

обезьяньих вирусов, аденовирусов и др.); во-вторых, при ряде скрытых вирусных инфекций удалось выделить дефектные интерферирующие частицы из организмов зараженных животных или человека, а также из клеточных культур.

Недавно в Москве в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР Л. А. Денисов привел прямые доказательства роли дефектных частиц вируса гриппа в формировании латентной инфекции. Прежде всего молодой ученый разработал метод обогащения вирусного препарата или дефектными или стандартными вирусными частицами. Затем он заразил такими препаратами вируса клеточные культуры, которые до этого даже считались нечувствительными к вирусу гриппа. И вот что было обнаружено.

При заражении клеток большой дозой вируса, обогащенного стандартными частицами, в так называемых нечувствительных клетках развивалась острая инфекция – клетки дегенерировали и погибали, а в питательную среду выходило большое количество вновь синтезированного вируса гриппа.

Если же такие клетки заражались тем же самым препаратом вируса, но маленькой дозой, то в клетках формировалась скрытая инфекция, при которой клетки продолжали хорошо размножаться, не обнаруживали ни малейших признаков заболевания и вместе с тем в питательную среду из таких клеток постоянно выделялся инфекционный вирус гриппа.

Но вот исследователь заразил клетки препаратом вируса, предварительно обогащенным дефектными частицами, и... в клетках не обнаруживаются ни признаки заболевания, ни признаки присутствия вируса. Тогда Л. А. Денисов заражает клетки таким препаратом, но очень большой дозой. И опять – та же картина. Но что интересно: после заражения клетки начали быстрее размножаться и оказались устойчивыми к заражению даже стандартными частицами вируса.

Прошло немало дней напряженного поиска, прежде чем Денисову в содружестве с молодым специалистом по электронной микроскопии А. А. Маныкиным (Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР) удалось обнаружить в клетках такой культуры рибонуклеопротеидные (рибонуклеиновая кислота, связанная с белком) структуры вируса гриппа, которые действительно были значительно короче (нехватки), чем такие структуры внутри стандартных вирусных частиц. Латентная гриппозная инфекция этих клеток была доказана!

Таким образом, эксперимент показал: изменяя в одном и том же препарате соотношение дефектных и стандартных вирусных частиц, можно получать различные формы инфекционного процесса, а присутствие в таком препарате большого количества дефектных частиц прямо ведет к латентной инфекции.

Присутствием и своеобразным действием дефектных частиц не во всех случаях можно объяснить механизм персистенции вирусов.

Мы с вами уже говорили о том, как много лет назад была открыта латентная вирусная инфекция у бактерий – лизогения, при которой дезоксирибонуклеиновая кислота (генетический материал) бактериофага объединяется – интегрирует – с хромосомой бактериальной клетки и в дальнейшем расщепляется как интегральная часть хромосомы в процессе клеточного деления.

Строгие доказательства интеграции генетического материала бактериофага с генетическим материалом бактериальной клетки и широкая распространенность таких лизогенных бактерий в природе наводили на мысль о возможности существования подобных взаимоотношений между вирусами животных и клетками животного происхождения.

В 1946 г. известный советский вирусолог Л. А. Зильбер выдвинул вирусную теорию происхождения опухолей, согласно которой вирус играет роль пускового механизма злокачественного процесса. Позднее под влиянием больших успехов в изучении лизогении Л. А. Зильбер значительно расширяет и уточняет положения теории, названной им вирусогенетической теорией происхождения опухолей, главным постулатом которой как раз и становится объединение генетического материала опухолевого вируса с генетическим материалом клетки человека или животных.

Прошло много лет, прежде чем в 1968 г. в лаборатории американского вирусолога Р. Дюльбекко было доказано, что да, действительно, два опухолевых вируса – полиомы и обезьяний ОВ<sub>40</sub> – поддерживают скрытую форму инфекции в клетках благодаря интеграции их ДНК с ДНК животной клетки. Публикации этих работ положили конец многолетним спорам о возможности для вирусов животных типа взаимодействия с клеткой, хорошо и давно известного в области бактериофагии. А спустя несколько лет интеграционный механизм был выявлен также и при латентной инфекции клеточных культур вирусами герпеса и аденовирусами.

Казалось бы, наступила пора торжества положений вирусо-генетической теории происхождения опухолей. Однако все эти находки были связаны с вирусами, генетический материал (геном) которых состоит из ДНК. И так как геном клетки представлен молекулами ДНК, то возможность интеграции двух геномов была понятной. И вот тут-то мы подходим к наиболее уязвимому месту вирусо-генетической теории: большинство-то скрытых опухолевых вирусов животных являются РНК-содержащими! И это было давно известно и, откровенно говоря, очень затрудняло объяснение возможной интеграции геномов таких вирусов с клеточным геномом.

Разрешение этого кажущегося противоречия было начато исследованиями американского биохимика Г. Темина, который еще в 1964 г. обнаружил в клетках, зараженных РНК-содержащим вирусом саркомы Рауса, синтез новой ДНК, никогда не встречавшейся в незараженных этим вирусом клетках. Позднее Темин со своим сотрудником Мизутани и одновременно и независимо от них в другой лаборатории США Балтимор открыли в составе вирусных частиц новый фермент – РНК-зависимую ДНК-полимеразу. Уже само название фермента поясняет его функцию: с помощью этого фермента осуществляется построение молекул ДНК на матрице РНК. Вот такая вновь синтезированная ДНК, оказывается, и интегрирует с ДНК клетки.

Эти открытия объясняли возможность интеграции геномов РНК-содержащих вирусов с геномом клетки и таким образом окончательно доказывали справедливость положений вирусогенетической теории происхождения опухолей, тем более что фермент РНК-зависимая ДНК-полимераза (получивший название «обратная транскриптаза», или «ревертаза») вскоре был обнаружен в составе частиц всех РНК-содержащих опухолевых вирусов.

В последние годы интеграционный механизм персистенции был обнаружен и для некоторых инфекционных вирусов, также содержащих РНК. В Институте вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР В. М. Жданов с большим творческим коллективом показал, что в культуре некоторых клеток можно создать латентную инфекцию вирусом кори, и в этом случае длительная персистенция вируса обусловлена интеграцией генома коревого вируса с геномом зараженных клеток.

Интеграционный механизм был продемонстрирован и в клетках, около 20 лет назад зараженных вирусом клещевого энцефалита. Такие клетки, содержащие персистирующий в них вирус, были получены и поддерживались О. Г. Анджапаридзе и Н. Н. Богомоловой в Московском институте вирусных препаратов.

А теперь посмотрите, насколько важными оказались эти две модели латентных вирусных инфекций: основываясь на результатах экспериментов с клеточными культурами, В. М. Жданов и его сотрудники обнаружили интеграцию генома вируса кори с геномом клеток лимфатических узлов, костного мозга и лейкоцитов крови при тяжелом заболевании – системной красной волчанке. А совсем недавно В. М. Жданову удалось выявить подобный же механизм вирусной персистенции при затяжном течении клещевого энцефалита у человека: генетический материал вируса оказался интегрированным с геномом клеток спинного, продолговатого и головного мозга.

Однако и возможностью интеграции геномов не исчерпываются механизмы вирусной персистенции. Так, несколько лет назад в одной из лабораторий изучали длительную персистенцию вируса ящура у телят. При этом выяснился очень интересный факт. На протяжении года из организма телят постоянно удавалось выделять вирус, который не размножался в культуре чувствительных клеток, если их после заражения помещали в температуру 41°C, которая как раз и соответствует температуре тела телят. Вместе с тем если же такие зараженные вирусом клетки инкубировали при температуре 37°C, то вирус в них начинал прекрасно размножаться и в конечном счете даже вызывал разрушение клеток.

А все дело в так называемых температурочувствительных мутантах. В результате мутационных изменений в геноме вируса иногда может быть затронут тот участок, который определяет образование специального фермента – полимеразы, осуществляющей конструирование вирусных нуклеиновых кислот (геномов) при размножении вируса. При этом нарушение фермента носит весьма своеобразный характер – фермент начинает плохо работать или вовсе не работает при той температуре, при которой обычно вирус хорошо размножается. Но, оказывается, фермент успешно работает в условиях пониженной температуры. Вот потому-то такие вирусные мутанты и называли температурочувствительными.

Теперь представьте себе, что мы заразили таким температурочувствительным вирусом группу клеток и поместили культуру в обычные температурные условия. Если такой мутантный вирус будет плохо размножаться, то это приведет к накоплению в клетках вирусных «полупродуктов», а зрелого вируса, который бы имел все необходимое в своем составе, образовываться не будет. Именно такие вирусные «полупродукты» и будут персистировать в клетках. Нередко такие «полупродукты» могут привести к совершенно неожиданным последствиям.

Вот один из примеров. Реовирус вызывает у человека заболевание верхних дыхательных путей, диарею и жирный понос. Если ввести обычный штамм реовируса в мозг новорожденным крысам, то у них вскоре развивается острый энцефалит с высокой смертностью. Если же таких животных заражают температурочувствительным мутантом реовируса, то крысы в течение нескольких месяцев выглядят совершенно здоровыми, но затем у них медленно развивается гидроцефалия, которая прогрессирует и, в конце концов, заканчивается гибелью.

Наконец, говоря о механизмах вирусной персистенции в организме, нельзя забывать, что организм оснащен целым арсеналом достаточно разнообразных противовирусных средств. Одни из них всегда готовы, всегда на чеку, например, клетки белой крови (лейкоциты) и некоторые клетки стенок мелких сосудов, способные захватывать любые чужеродные для организма

тела (в том числе и вирусы) и переваривать их. Другие – быстро образуются в ответ на заражение вирусом, например противовирусные антитела, интерферон.

Отсюда мы вправе заключить, что формирование вирусной персистенции в организме представляет собой результат «неудачи» деятельности защитных механизмов хозяина. Случаи такой неудачи могут быть разнообразными. Действительно, некоторые вирусы, например, обладают выраженной способностью подавлять выработку антител, как это делает вирус лимфоцитарного хориоменингита. Другие, наоборот, способствуют накоплению колоссального количества таких антител, как, например, при заражении вирусом алеутской болезни норки, но... такие антитела не обладают способностью нейтрализовать этот вирус. Третьи – «умышленно» тормозят выработку интерферона или так изменяют его, что он не оказывает своего защитного действия. А, скажем, вирус инфекционной анемии лошадей после заражения животных поселяется и персистирует только в макрофагах, и им после этого, конечно, уже не до того, чтобы очищать организм от вируса.

### *Джентльменское соглашение*

Теперь настало время полностью разобраться в том значении, которое имеют для нас исследования латентных вирусных инфекций. А эта проблема, как мы сейчас увидим, имеет несколько аспектов.

Конечно, самое главное заключается в том, что латентно инфицированный организм может оказаться скрытым, а потому и неконтролируемым источником рассеивания вируса в окружающей среде.

В 1968 г. в Тегеране на VIII Международном конгрессе по тропической медицине и малярии обсуждались результаты повторных наблюдений в Индии и в Европе латентной инфекции у собак, вызванной вирусом бешенства. Укусы таких собак приводили к случаям смертельных заболеваний людей, но собаки сами оставались здоровыми, хотя у них и был выделен вирус. Более того, специальные лабораторные исследования, проведенные в Иране, показали, что собаки, искусственно зараженные малыми дозами вируса бешенства, остаются внешне совершенно здоровыми, хотя в мозговой ткани у них и содержится этот вирус.

Эти примеры достаточно ясно указывают на необходимость внимательного изучения эпидемиологии латентных вирусных инфекций.

Эпидемиология – наука об эпидемиях – в каждом конкретном случае стремится прежде всего ответить на три вопроса:

1. Кто является источником инфекционного агента?
2. Каковы пути передачи этого инфекционного агента?
3. Что представляет собой восприимчивый коллектив?

Ответы на все эти вопросы определяют три звена эпидемической цепи. И понятно, что разрыв цепи хотя бы в одном из звеньев позволит прекратить, приостановить или даже предупредить развитие эпидемического процесса. Следовательно, изучение эпидемиологии латентных вирусных инфекций предусматривает прежде всего выявление хозяев (люди, животные, птицы, насекомые), которые могут быть скрытыми носителями определенных вирусов; выявление путей передачи, по которым вирус тайно может переправляться от одного организма к другому (по воздуху, по воде, с пищей, при тесном контакте); и, наконец, круг восприимчивых хозяев, способных в результате заражения поддерживать в своем организме персистенцию определенных вирусов.

Само собой разумеется, что подобная необходимость относится не только к вирусу бешенства у собак и даже, вероятно, в наименьшей степени, потому что случаи здорового носительства этого вируса собаками, к счастью, оказываются чрезвычайно редкими, да к тому же есть прекрасное средство профилактики этого заболевания – прививки против бешенства.

В последние годы заметно увеличилось число любителей собаководства. Это очень приятное увлечение, особенно если оно постоянное. Собака – поистине друг человека. И чтобы оградить друга, не забывая, пожалуйста, ежегодно прививать его, тем более что эта мера полезна и владельцам.

В последние годы все более возрастает интерес ученых к носительству вируса бешенства у летучих мышей. Связано это не только с давно установленным вирусоносительством у этих животных в далекой Аргентине, Мексике и Бразилии, но и с недавним обнаружением зараженности летучих мышей на Кубе и на территории Польской Народной Республики.

Итак, самый важный аспект изучения латентных вирусных инфекций – эпидемиологический. Но как приступать к его исследованию? Для этого, конечно, надо прежде всего уметь обнаруживать вирус во внешне здоровом организме. Это нелегкая задача хотя бы потому, что ни один, например, латентно инфицированный человек не придет к врачу с жалобами, как это происходит при острой форме инфекции. Скрытый вирусоноситель практически здоров, но... он может быть опасен для окружающих! Где же выход?

И здесь мы сталкиваемся с новым аспектом изучения проблемы – диагностикой латентных вирусных инфекций. Учитывая отсутствие каких-либо видимых симптомов такой формы инфек-

ционного процесса, все надежды приходится связывать с эффективностью лабораторных диагностических приемов. А они, оказывается, имеют свои особенности.

Уже много десятилетий одним из важнейших методов лабораторной диагностики инфекционных заболеваний служит определение в крови специфических антител. Специфических потому, что в ответ на введение, например, какого-либо вируса в организме вырабатываются антитела только к данному вирусу, и они способны связываться только с этим вирусом и блокировать его активность.

А дальше – все просто: у больного с подозрением на грипп берут кровь, и сыворотку смешивают с вирусами гриппа А, А1, А2 и В. Такую смесь каждую в отдельности вводят в куриный эмбрион. И если, скажем, только в тех куриных эмбрионах нет размножения вируса, в которые до этого ввели сыворотку в смеси с вирусом гриппа А1, то есть все основания считать именно этот вирус виновником данного заболевания.

Вы уже, наверное, догадываетесь, о чем пойдет речь. Конечно, вирусы, поддерживающие в организме латентную инфекцию, тоже вызывают в нем образование специфических антител. Правда, определение их будет более сложным в связи с отсутствием каких бы то ни было симптомов, и для выяснения природы антител потребуется широкий набор диагностических вирусов.

Тем не менее, преодолевая все эти трудности, ученые именно таким путем проводят так называемую серологическую разведку – определяют в пробах сыворотки крови людей, допустим, какого-то района наличие антител к вирусам, подозреваемым как персистирующие у населения данного района. Но опять возникает трудность.

Дело в том, что антитела к вирусам вырабатываются и в организме переболевших, и в организме латентно инфицированных, и в организме людей, перенесших инаппарантную инфекцию (вспомните, это непродолжительное пребывание вируса в организме), не говоря уже о тех, кто прививался вакциной против заболевания, вызываемого тем же вирусом.

Поэтому ответить на вопрос: свидетельствуют ли антитела о существующей персистенции вируса или они лишь свидетельство минувшей встречи – бывает довольно трудно. Поэтому прямым доказательством вирусной персистенции до сих пор служит выделение самого персистирующего вируса.

Прямо скажем, нелегкая это задача, и решение ее иногда затягивается на многие годы. Сорок лет назад было впервые высказано предположение о пожизненной персистенции вируса герпеса в организме человека, но попытки выделить его из организма не приносили успеха. Дело доходило до того, что для выделения вируса некоторые энтузиасты даже срезали у себя кусочки слизистой губ на границе с кожей (ведь именно здесь обметывает губы герпетическая лихорадка); но и такое самопожертвование оставалось напрасным. И лишь в 1972 г. Ф. Бастин, А. Рабсон, К. Яи и Т. Тролка из лаборатории патологии Национального ракового института в США сумели, наконец, решить эту задачу. Им помогли в этом два обстоятельства: первое – давнишние наблюдения воспалительной реакции при герпетической (острой, конечно) инфекции в узлах тройничного нерва, которые располагаются в головном мозгу; а второе – обнаружение вируса при экспериментальной латентной герпетической инфекции у кроликов именно в узлах тройничного нерва.

Американские ученые извлекли из трупов 23 людей, погибших от разнообразных причин, узлы тройничных нервов, измельчили их на кусочки размерами до 1 мм<sup>3</sup> и поместили в матрасы, где уже была выращена до этого однослойная культура клеток почки зелёной африканской мартышки. Мартышкины клетки были избраны не случайно – они высокочувствительны как раз к вирусу герпеса, и ученые надеялись на быстрое его накопление в таких клетках, даже если вируса в узлах и будет очень мало (в противном случае вся работа могла бы оказаться «мартышкиным трудом»).

Конечно, исследователи отбирали тройничные узлы только от трупов тех людей, у которых не было никаких проявлений активной герпетической инфекции. Матрасы с кусочками ткани на клетках наблюдали день за днем, и только спустя 3 недели в двух появились признаки разрушения и гибели обезьяньих клеток. В чем причина? Питательную среду от таких культур ввели свежим клеткам почки зелёной африканской мартышки, и гибель их наступила уже через 24 часа, а в электронном микроскопе были прекрасно видны типичные частицы вируса герпеса. Так, из узлов тройничного нерва 56-летнего мужчины и 54-летней женщины был выделен инфекционный вирус герпеса. Латентная герпетическая инфекция человека доказана!

Приведенный пример свидетельствует о больших трудностях выделения персистирующих вирусов. Для этого нередко требуются комбинации существующих, а то и разработка новых лабораторных методов, что может быть обусловлено изменением свойств вирусов, поддерживающих латентную форму инфекционного процесса.

Теперь рассмотрим проблемы латентных вирусных инфекций с третьей стороны. Мы уже знаем, что в латентно инфицированном организме в ответ на персистенцию вируса начинается выработка специфических антител. Но еще в 30-х гг. были подмечены глубокие расхождения устойчивости к вирусным заболеваниям с уровнем таких антител в крови. Например, наблюда-

лись случаи смерти от оспы в то время, когда в крови у больных людей присутствовали противоболезненные антитела в очень высоких концентрациях.

И вот что еще было показательным. Существует болезнь, которая выражается в нарушении образования в человеческом организме белка. И не вообще белка, а определенного его вида – гаммаглобулина. Но ведь антитела к различным возбудителям как раз и представляют не что иное, как гаммаглобулины (вспомните продающийся в аптеках противокоревой гаммаглобулин!). В организме таких больных людей в ответ на введение любого инфекционного агента образуется очень мало или не образуется вовсе специфических антител.

Так вот, оказалось, что дети, страдающие такой болезнью, наиболее часто и тяжело болеют бактериальными, а не вирусными болезнями. Почему?

На этот вопрос был получен ответ при... вакцинации. Представьте: в результате вакцинации таких детей противовирусными вакцинами у них приобреталась высокая устойчивость к соответствующему вирусу, а между тем в крови не появлялись противовирусные антитела!

Довольно парадоксов. Латентная инфекция организма или клеточных культур сопровождается приобретением невосприимчивости к повторному заражению тем вирусом, который такую латентную инфекцию поддерживает. Вы помните широко известное выражение с глубоким диалектическим смыслом: «Добро и зло никогда не приходят порознь»? Оно полностью применимо и к латентным вирусным инфекциям, которые не только таят в себе опасность рассеивания вируса в окружающей среде и возникновения вспышек заболевания, не только трудны для диагностики, но, оказывается, и полезны для самого организма-вирусоносителя, оберегая его от заболевания при заражении тем же вирусом.

Таким образом, противовирусный иммунитет прямо связан с персистенцией вирусов. И не случайно наиболее эффективные вирусные вакцины – это живые вакцины, то есть препараты живых вирусов, лишенных болезнетворных свойств, но способных размножаться после прививки и таким образом длительное время сохраняться (персистировать) в организме.

Справедливость этого положения легко доказывается опытным путем. Стоит только создать в организме животного латентную инфекцию и затем пытаться заражать его большими дозами того же вируса – латентно инфицированное животное становится высокоустойчивым к заражению.

В связи с тем, что противовирусный иммунитет не связан (или мало связан) с выработкой антител, принято говорить о его клеточной природе. Такое представление очень хорошо иллюстрируют разнообразные опыты, в клеточных культурах (как часто они приходят на помощь). Ведь в таких культурах нет тех клеток организма, которые вырабатывают антитела, а между тем если сформировать в культуре клеток латентную инфекцию, то такие клетки уже не удаётся разрушить заражением даже очень высоких доз того же самого, а иногда и близкородственных вирусов.

А вот еще один интересный пример, но не из лабораторной практики, а из жизни. По собственному опыту мы знаем, что перенесенная корь оставляет после себя пожизненный иммунитет. Так что же, после перенесенного заболевания вирус кори не покидает наш организм? Да, это так и есть. И доказательство этому было впервые получено в 1965 г., когда из лимфатических узлов и селезенки взрослых внешне здоровых людей, в детстве перенесших корь, был выделен коревой вирус.

В конце этой книги мы с вами обсудим различные пути формирования латентных вирусных инфекций, а здесь лишь отметим следующее. Чем дольше поддерживается в организме латентная вирусная инфекция, тем дольше сохраняется иммунитет к данному вирусу. При этом механизм предупреждающего действия вакцин обусловлен недопущением в клетку болезнетворных вирусных частиц – место уже занято вакцинным вирусом. Но, к сожалению, вот что характерно: ни одна из известных до сих пор живых вирусных вакцин (против бешенства, оспы, гриппа, паротита, кори, желтой лихорадки, полиомиелита, клещевого энцефалита и др.) не создает иммунитета более прочного, чем перенесенное заболевание. Это, по-видимому, свидетельствует о менее продолжительной латентной инфекции после прививки, нежели после перенесенного заболевания.

Итак, вырисовывается любопытная картина: латентная вирусная инфекция обеспечивает защиту от того же самого вируса, не позволяя ему вызвать развитие заболевания. То есть латентная вирусная инфекция выгодна организму. А самому вирусу? Извлекает ли он из этого какую-либо пользу?

Огромную! Судите сами: если бы вирусы вызывали только смертельные заболевания, то они «рубили бы сук, на котором сидят». И вирусы поступают по-другому.

Среди всех известных вирусов человека и животных самую многочисленную группу представляют те из них, которые переносятся членистоногими – комарами, москитами, клещами. Из общего числа известных вирусов, которых насчитывается 500, членистоногими переносятся более 200 видов! У них даже есть специальное название – «арбовирусы», что означает «вирусы, переносимые членистоногими». Основными хранителями различных арбовирусов могут быть ящерицы, змеи, ежи, кроты, полевки, мыши, белки, зайцы, еноты, лисицы, овцы, козы и даже



олени. Понятно, что особую роль в сохранении арбовирусов играют те животные, у которых инфекция протекает в латентной форме.

Членистоногие, питаясь кровью зараженных животных, сами оказываются зараженными, но не болеют, а поддерживают (иногда в течение всей своей жизни) латентную инфекцию. Поэтому-то членистоногие, кусая здоровых животных, передают им вирусы и таким образом обеспечивают постоянное поддержание арбовирусов в природе и широкое их распространение.

Этому в большой мере способствуют также и птицы, которые осуществляют регулярное трансконтинентальное распространение арбовирусов. Зараженные через укусы, скажем, клещей где-нибудь в странах Африки птицы, поддерживая в своем организме латентную инфекцию, прилетают ранней весной в наши края. Вот почему в дельте Волги обнаруживаются вирусы, носящие достаточно красноречивые названия. Например, вирус Западного Нила, вирус Синдбис и многие другие, по большей части оказывающиеся выходцами из далекого Египта.

Вот видите, именно благодаря способности создавать в организме птиц латентную инфекцию (больная птица далеко не улетает!) вирус, подобно Нильсу, путешествовавшему с дикими гусями, пересекает страны и континенты, океаны и моря и, оставив за собой иногда многие тысячи километров пути, попадает в новые места. Так, птицы во время сезонных миграций не только разносят арбовирусы с одного континента на другой, но и являются причиной регулярного возникновения природного очага в тех местах, где невозможна круглогодичная циркуляция арбовирусов.

Пора делать вывод – латентная форма инфекции выгодна, а вернее, просто необходима для сохранения вируса в природе как вида. И на примере арбовирусов мы видим: чем шире формируют вирусы латентную инфекцию в природе, тем шире они распространены на нашей планете. Значит, латентная инфекция – некое «мирное сосуществование» вируса и организма – представляет собой обоюдовыгодный союз. Подметив эту особенность латентной вирусной инфекции, известный французский вирусолог Поль Одюруа сказал: «Латентная вирусная инфекция – это джентльменское соглашение, подписи которого нам известны, но условий которого мы не знаем».

С тех пор прошло более 10 лет. И кое-какие условия или механизмы этого соглашения мы уже знаем. Однако надо полагать, что во всех случаях состояние латентной инфекции как нельзя более подходящее для вируса в целях сохранения его как биологического вида.

В самом деле, латентно инфицированный хозяин в одно и то же время оказывается и идеальным хранилищем вируса, который не может размножаться вне организма, и наиболее совершенным средством его распространения. Согласитесь, что, сами того не подозревая, мы предоставляем для рассеивания вируса весь транспорт цивилизации – от детской коляски до сверхзвукового лайнера. Да и сами вирусы, не теряя времени, уже давно разъезжают на птицах, млекопитающих, холоднокровных и насекомых. Вирусы стремятся выжить!

Как мы уже говорили, организм-вирусоноситель получает гарантию от развития острой формы инфекционного процесса (заболевания).

Постепенное накопление знаний о латентной вирусной инфекции позволяет шаг за шагом приближаться к решению главной задачи во всей этой проблеме, а именно к умению управлять процессами персистенции как в сторону закрепления вируса в скрыто инфицированном организме, так и в сторону быстрого и полного освобождения организма-вирусоносителя от персистирующего вируса.

Практически это можно представить себе следующим образом. Партия естествоиспытателей отправляется в леса Западной Африки, известной как очаг желтой лихорадки. Людей прививают вакциной для того, чтобы гарантировать от заболевания. Что ж здесь нового?

Действительно, приготовление живых вирусных вакцин, начатое еще Л. Пастером, не учитывало законов латентных инфекций. Однако сейчас при разработке новых или усовершенствовании существующих вакцинных препаратов учитывается такое их свойство, как приживляемость, то есть способность вакцинного вируса персистировать в привитом организме. В этой связи в недалеком будущем будут разработаны меры, направленные на возможно более длительное удержание вакцинного вируса в привитом организме.

А теперь – обратный пример. Вас направляют работать, скажем, воспитательницей в детский сад. Известно, что вы – скрытый носитель вируса гриппа, а среди ваших будущих питомцев нет латентной гриппозной инфекции. Конечно, было бы разумным освободить ваш организм от вируса гриппа и уберечь тем самым детей от возможностей вспышки этой болезни. Вот этого сегодня еще, к сожалению, мы делать не умеем, но уже сейчас учимся, правда, пока в лабораториях, на различных экспериментальных животных.

Мы познакомились с латентными вирусными инфекциями. Кратко проследили путь, пройденный учеными, исследовавшими распространение вирусов и их особенности. Выяснили, что вирус по характеру своего поведения в организме не столь однообразен, как это предполагалось столетиями бедствий во времена вирусных эпидемий. Узнали, что вирус, как двуликий Янус, способен вызывать и острую (заболевание), и бессимптомную инфекцию.

Но не успели еще улечься страсти вокруг открытия у вирусов этих свойств, как...

### ЧАСТЬ III. ТРЕТИЙ ЛИК

#### *Лекции со странным названием*

Ранним мартовским утром 1954 г. студенты и преподаватели Лондонского университета были немало удивлены объявлением о том, что профессор Рейкьявикского института экспериментальной патологии Бьерн Сигурдсон прочитает цикл из трех лекций под общим названием: «Наблюдения за тремя медленными инфекциями овец».

Медленные инфекции? В самом деле, такого названия никто еще не слышал! Аудитория сидела затаив дыхание.

...В 1933 г. на остров Исландия были привезены овцы, закупленные исландскими фермерами в Германии для развития каракулеводства. Животные долгое время выглядели внешне совершенно здоровыми. Но вот спустя много месяцев (а в некоторых случаях и лет) среди привезенных овец в разных районах острова начинаются заболевания. Болезни иногда принимают массовый характер, но, самое удивительное, они проявляются какими-то странными признаками: у одних животных медленно развивается тяжелая одышка, у других – появляется спотыкающаяся походка, третьи – все время трутся своими боками об изгородь.

Фермеры были очень обеспокоены, они никогда не встречались с такими болезнями овец. Не встречались с ними и исландские ветеринары...

Б. Сигурдсон приступает к изучению неизвестных ранее болезней овец. Проходят годы. Ученый внимательно исследует признаки заболеваний, долго просиживает над микроскопом, «разглядывая срезы тканей пораженных органов.

Нет, труды не пропали даром! В конце концов Сигурдсон, исследуя и сравнивая больных животных, обратил внимание на весьма любопытное сходство в течении болезней даже тогда, когда эти заболевания четко различались между собой. Так, например, одно из них характеризовалось медленно прогрессирующей пневмонией, два других – были связаны с поражением центральной нервной системы; а между тем все эти болезни имели и много общего. Сигурдсон подсмотрел четыре признака, по которым различные по клинике болезни овец можно было объединить между собой.

1. Необычайно продолжительный инкубационный период (месяцы и даже годы!).
2. Длительное клиническое течение, неизбежно приводящее к смерти.
3. Патологические изменения только в одном органе или в одной тканевой системе.
4. Узкий круг чувствительных хозяев.

Сигурдсон перечислил все эти признаки в своей заключительной лекции и предложил называть заболевания, которые отвечают этим признакам, медленными инфекциями.

Итак, у овец были обнаружены медленные инфекции. Но, может быть, такого рода инфекции встречаются только у овец? Тогда стоит ли о них так долго и подробно говорить?

Три года спустя после ставших теперь знаменитыми лекций Сигурдсона в глухих горных районах острова Новая Гвинея обнаруживается неизвестное ранее заболевание среди папуасов – куру, которое развивается после многолетнего инкубационного периода, характеризуется поражениями только головного мозга и всегда заканчивается смертью.

Значит, медленные инфекции встречаются не только у животных, но и у людей? Что же является их причиной?

Оказывается – вирусы. Опять вирусы?! Ну, на этот раз, может быть, какие-то особые? О, если бы!

Чтобы чуть-чуть прояснить картину, забежим немного вперед. В 1960 г. удастся выделить и рассмотреть в электронном микроскопе возбудителя типичной медленной инфекции овец (описанной еще Сигурдсоном) – висны. Им оказался действительно вирус – и что было неожиданным, – очень сходный по своему строению и свойствам с большим количеством уже давно и хорошо известных вирусов животных.

Значит, медленную инфекцию может вызвать вирус, в принципе похожий на те вирусы, которые мы с вами знаем как возбудителей острых лихорадочных заболеваний?

Ошеломляющий ответ на этот вопрос был получен очень скоро, когда открыли, что такие наши «домашние» вирусы, как вирусы кори и краснухи, способны вызывать медленную инфекцию у детей и подростков.

Здесь уже было над чем серьезно задуматься: двуликий Янус обнаруживал третий лик! Давайте рассмотрим его поближе, а для этого я расскажу вам несколько необычных историй.

#### *История первая: разгаданная тайна (висна)*

Среди заболеваний овец на острове Исландия Сигурдсон столкнулся с одним, история изучения которого оказалась столь же поучительной, сколь и плодотворной.

С 1935 по 1951 г. на многих фермах в южных и юго-западных районах Исландии регистрировались отдельные случаи неизвестного ранее заболевания с явлениями паралича.

Болезнь характеризовалась незаметным, медленно развивающимся и как бы подкрадывающимся началом. У заболевавших овец меняется походка во время бега, они уже не могут вытягивать задние ноги. Иногда ранним симптомом служит легкое дрожание губ, и голова может быть слегка наклонена в сторону. Постепенно симптомы заболевания прогрессируют – развиваются параличи, особенно задних конечностей. Животное уже не может подниматься. Овцы постепенно теряют в весе, иногда у них задерживается рост. Исход болезни всегда смертельный.

Болезнь была названа «висна», что означает «чахнувший», — в названии нашло отражение развитие характерных симптомов у парализованных животных.

Позднее в этих же районах появились нередкие случаи хронической прогрессирующей пневмонии у овец, получившей наименование «мэди», что означает «одышка». Действительно, при мэди основным симптомом страдания оказывается одышка у животных, проявляющаяся первоначально при нагрузке, а позднее и в состоянии покоя. Появляется сухой кашель, очень характерна задержка роста. Так же как и висна, мэди всегда заканчивается гибелью животных.

Мэди была впервые описана в 1939 г. в отдаленном районе Исландии, где в это время не было случаев висны или каких-либо других заболеваний среди овец. Поэтому довольно долго висну и мэди рассматривали как два совершенно самостоятельных заболевания. Однако при более пристальном изучении больных животных в стадах все чаще удавалось наблюдать как бы смешанные случаи заболеваний, характеризующихся клиническими признаками как висны, так и мэди. При вскрытии у погибших овец обнаруживали, с одной стороны, поражения центральной нервной системы – разрушение белого вещества головного мозга и большие скопления клеток в мозговых оболочках, а с другой – поражения в легких и селезенке, выражавшиеся в картине хронического воспаления и разрастания опорной ткани.

Инфекционная природа висны легко доказывалась при заражении здоровых овец суспензиями мозговой ткани больных животных. При этом симптомы развивающегося заболевания полностью совпадали с таковыми при естественном заболевании. Поэтому с помощью искусственного заражения можно было точно установить и продолжительность инкубационного периода при висне. Она составляет от 6 месяцев до 6... лет(!).

Итак, казалось бы, существуют две различные болезни. Однако их разделение продолжалось до тех пор, пока в 1957 – 1958 годах Сигурдсон и два его сотрудника – Тормар и Полсон не взялись всерьез за поиски возбудителя висны. Успех пришел, когда исследователи начали приготавливать клеточные культуры из мозговой ткани пяти зараженных висной овец. (Вспомните-ка историю открытия аденовируса!)

О выделении вируса висны ученые сообщили в 1960 г. и, кроме того, обнаружили некоторые его очень важные свойства.



Вирус висны, сфотографированный электронным микроскопом. Увеличение 220.000 раз.

Так оказалось, что клиническая картина висны развивается не только после внутримозгового введения вируса здоровым овцам, но и после внутрилегочного их заражения. Более того, вскоре оказалось, что как внутримозговое, так и внутрилегочное заражение вирусами висны здоровых овец приводит к развитию поражений и в центральной нервной системе, и в легких в виде прогрессирующей пневмонии. Таким образом с середины 60-х гг. было твердо установлено, что висна и мэди представляют собой лишь две формы одной и той же медленной вирусной инфекции овец, проявляющейся либо более выраженными симптомами поражения центральной нервной системы, либо более выраженными признаками хронической прогрессирующей пневмонии.

Вскоре это мнение подверглось испытанию, результаты которого, правда, еще более укрепили представление о едином возбудителе. Эта история была связана с выделением в 1968 г. в штате Монтана (США) вируса от овец с прогрессирующей хронической пневмонией. Это заболевание первоначально считали совершенно самостоятельным, и выделенный вирус так и называли – «вирус хронической прогрессирующей пневмонии овец в Монтане». Но через 3 года выяснилось, что вовсе нет необходимости в столь длинном наименовании этого вируса: он оказался не чем иным, как вирусом висны.

Вирус к моменту гибели животных от висны накапливается в различных органах и тканях в значительных количествах. Но и до появления характерных признаков заболевания вирус висны обнаруживается в спинномозговой жидкости, в крови и, что особенно важно, в слюне овец. Легко представить, сколь опасны животные в инкубационный период (а он, напомним, может продолжаться до 6 лет!), являясь источником рассеивания вируса в окружающей среде.

Изучение висны сыграло особую роль не только в истории развития проблемы медленных инфекций, но и в истории развития науки о вирусах вообще. И чем глубже ученые проникали в

тайны этой болезни, чем ближе познакомились с ее возбудителем, тем большее чувство недоумения вызывали у них добытые факты.

Вот один из примеров. Исландские вирусологи Сигурдсон, Тормар и Полсон, те самые, которые впервые открыли вирус висны, решили посмотреть, как поведет себя вирус при заражении им различных клеточных культур. И что же?

Оказалось, что вирус висны в ряде культур вызывает быстро развивающуюся клеточную дегенерацию – цитопатический эффект, о котором мы с вами уже говорили раньше. Казалось бы, этот частный факт не должен был вызывать глубокого изумления. Однако изумляться было чему!

Дело в том, что уже много десятилетий хорошо известна способность подавляющего большинства вирусов вызывать в культурах клеток цитопатический эффект. Результат такого действия отлично виден даже при малом увеличении микроскопа и давно не только служит надежным показателем вирусной активности, но и свидетельствует о количестве активных вирусных частиц в единице объема испытуемого вирусосодержащего материала.

В самом деле, если в каком-либо материале, например в смыве из горла, хотят определить концентрацию вирусных частиц, то обычно поступают следующим образом.

Готовят 10-кратные разведения этого материала в питательной среде (1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000 и т. д.). По 1 см<sup>3</sup> каждого разведения вносят в отдельные пробирки с клеточными культурами. Спустя несколько дней в ряде пробирок развивается дегенерация клеток, завершающаяся распадом клеточного слоя.

После этого можно рассуждать следующим образом. Если, например, наивысшее разведение нашего материала – 1 : 100 – еще вызывает клеточную дегенерацию, а начиная с разведения 1:1000 и далее никаких признаков гибели клеток не обнаружено, то мы вправе считать, что в исходном смыве в 1 см<sup>3</sup> содержалось по крайней мере не менее 100 вирусных частиц, способных заражать клетки, размножаться в них и вызывать затем их гибель. В подобном случае говорят, что титр (концентрация в единице объема) вируса равен 10<sup>2</sup> в 1 см<sup>3</sup>.

Именно на этом свойстве вирусов и основаны исследования в различных вирусологических лабораториях, когда хотят обнаружить присутствие вирусов в разных материалах и затем определить его количество в таком материале.

Обнаружение цитопатического действия вируса висны, которое развивалось иногда даже через 24 – 48 часов после заражения клеток, явно озадачило исследователей. Было непонятно, каким же образом вирус, вызывающий в организме зараженной овцы «медленный» патологический процесс, растягивающийся иногда на годы, в пробирках с клеточной культурой «быстро» размножается и «быстро» разрушает клетки всего слоя. Иными словами, удивление вызывала способность возбудителя типичной медленной инфекции вызывать острую («быструю») форму инфекционного процесса в клетках.

Описанное открытие имело принципиально важное значение: оно явно разрушало прежнее представление об исключительности возбудителей медленных вирусных инфекций, которые долгое время даже называли медленными вирусами.

С фактами нельзя не считаться! И следовало допустить, что в природе нет «быстрых» и «медленных» вирусов, а есть способность (свойство) вирусов в неодинаковых условиях вызывать различные формы инфекционного процесса. И за примерами не надо далеко ходить!

Совсем недавно был поставлен такой опыт. Вирусом висны заразили 21 овцу в возрасте от 5 до 6 месяцев. Через различные промежутки времени у 17 животных развилась характерная клиническая картина со всеми признаками висны. Однако у 4 оставшихся овец не проявлялось ни малейших признаков заболевания, и все они внешне выглядели совершенно здоровыми, а между тем... из организма таких животных легко выделялся инфекционный вирус висны.

Эта находка срывала новую маску с вируса – возбудителя медленной инфекции: как и подавляющее большинство обычных вирусов, вирус висны оказался способным вызывать (помимо медленной) еще одну форму инфекционного процесса – латентную инфекцию, отличающуюся, как вы помните, столь глубоко скрытым течением, что организм при этом выглядит внешне совершенно здоровым.

При изучении чувствительности к вирусу висны различных клеточных культур, конечно же, испытали и клетки, полученные из тканей человека. И представьте, в некоторых из них вирус висны хорошо размножался.

Такой результат опытов будил уже совершенно другие мысли: не может ли вирус висны быть опасным для человека?

Подобный вопрос никак нельзя назвать праздным, учитывая, что висна описана в странах Европы, Африки, Северной и Южной Америки. Существование латентной формы висны вызвало среди ученых особое беспокойство за тех людей, кто по роду своей работы тесно контактирует с больными животными. Такие контакты имели место, в частности, на многих исландских животноводческих фермах, где за больными животными ухаживали и взрослые и дети. При забое больных животных нередко не принимали никаких мер предосторожности. Более того, извест-

но, что в подобных случаях мясо зараженных животных считали вполне пригодным в пищу, и его свободно продавали.

Специально проведенные проверочные исследования показали, что висна не распространяется среди людей.

Однако «сюрпризы» вируса висны не закончились. Тщательное обследование зараженных овец помогло установить, что в организме таких животных через 2 – 3 месяца одновременно с накоплением вируса начинают накапливаться и противовирусные антитела. И то, что такие антитела действительно являются противовирусными, легко доказывается в опытах заражения клеточных культур.

Вирус висны предварительно смешивают с сывороткой или спинномозговой жидкостью зараженных овец и затем такую смесь вводят в культуру клеток. На протяжении многих дней клетки выглядят совершенно здоровыми, и в них не наблюдается размножение вируса, хотя если такую же культуру заражают смесью вируса и сыворотки нормальной, незараженной овцы, то через несколько дней в ней размножается вирус и клетки погибают.

Отсюда вывод: в организме овцы, зараженной вирусом висны, образуются и постепенно накапливаются противовирусные антитела, которые, однако, не спасают зараженное животное от развития заболевания и последующей гибели.

Результаты этих исследований, конечно, вызвали огромный интерес у исследователей, но вместе с тем ставили и весьма нелегкий новый вопрос: каким же образом в организме животного в условиях постоянного присутствия противовирусных антител может жить и беспрепятственно размножаться вирус висны?

Для ответа на этот вопрос в опыт взяли одну-единственную овцу, которую изучали на протяжении 5 лет после заражения вирусом висны. Из ее организма регулярно выделяли вирус и одновременно брали пробы крови для получения сыворотки.

Что же оказалось? А вот что: чем позднее у овцы выделяли из крови вирус висны, тем хуже он нейтрализовался сывороткой, полученной от этого животного в самом начале заболевания, то есть в процессе длительной персистенции в организме животного вирус постепенно менял свойства своих поверхностных структур (антигенов) и как бы «уходил» от губительного действия антител, которые, как вы помните, способны соединяться и нейтрализовать активность только точно таких вирусных частиц, в ответ на которые антитела выработались.

Обнаруженная изменчивость поверхностных антигенов вируса висны, персистирующего в организме овцы, открыла новый механизм вирусной персистенции.

Особенно большой интерес приобретает это открытие в связи с многолетними наблюдениями над вирусом гриппа. Вспомните, как часто меняет этот вирус свое лицо.

45 лет назад был впервые выделен вирус гриппа человека, который позднее назвали – вирус гриппа типа А. В 1940 г. во время вспышки гриппа выделяют вирус, резко отличающийся своей антигенной структурой, и его обозначают как вирус гриппа типа В. Проходит еще 7 лет, и выясняется, что причиной новых эпидемий гриппа оказывается вирус хотя и родственный вирусу А, но вместе с тем заметно изменивший свои свойства и названный вирусом гриппа А1. Наконец, в 1957 г. в Азии разворачивается начало новой пандемии гриппа, виновником которой оказывается вирус, опять изменивший свою внешность и в связи с этим получивший имя – вирус гриппа А2.

Прошло 20 лет. В середине ноября 1977 г. в различных городах Советского Союза начались небольшие вспышки гриппа, которые в конце месяца в Новосибирске, Хабаровске и Владивостоке развиваются в эпидемию. В конце ноября и начале декабря заболеваемость резко возрастает, и эпидемия гриппа захватывает Москву, Ленинград, Мурманск, Полтаву и другие города страны. В считанные дни от начала эпидемии в Региональный центр по гриппу (который находится в Москве в Институте вирусологии им. Д. И. Ивановского Академии медицинских наук СССР) начинают поступать выделяемые от людей вирусы: из Московской городской санэпидстанции, из лаборатории вирусных инфекций и клинической иммунологии того же Института вирусологии, из вирусологической лаборатории Хабаровской краевой санэпидстанции и из Владивостокского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены.

В Региональном центре по гриппу проводят все необходимые исследования с вирусом и обнаруживают, что возбудитель последней гриппозной эпидемии оказывается (кем бы вы думали?) старым знакомым – вирусом гриппа А1!

Обнаруженные изменения антигенных свойств у вируса висны при персистенции в организме хозяина (овцы) не могли не натолкнуть ученых на мысль о возможности «антигенного дрейфа» в подобных условиях и у вируса гриппа.

Пока не будем спешить с выводами, но кто знает, не придется ли в скором времени еще раз вспомнить добрым словом ученых, так плодотворно поработавших с вирусом висны.

И последнее. Вы помните, что выделение вируса висны и первое знакомство с ним в электронном микроскопе вызвали немалое удивление – уж очень он был обычен (а ведь болезнь-то необычная), очень похож на хорошо известные РНК-содержащие вирусы, вызывающие опухоли

у животных. Вирусные частицы висны даже содержали в своем составе фермент – обратную транскриптазу.

Вы, наверное, догадываетесь, почему к вирусу висны живейший интерес проявили вирусологи, занимающиеся опухолевыми вирусами. Конечно, сразу же начались поиски опухолеродной способности и у этого вируса.

Многочисленные попытки выявить онкогенные потенции у вируса висны принесли, наконец, успех двум вирусологам из Национального ракового института (США) Такемото и Стоуну, которые получили злокачественное перерождение – трансформацию – мышинных клеток. Очаги трансформации появились спустя 3 недели после заражения таких клеток вирусом висны. Но при этом инфекционный вирус не удавалось обнаружить ни в самих трансформированных клетках, ни в окружающей их питательной среде. Положение казалось безвыходным – ученые не могли даже выявить в измененных клетках каких-либо вирусных структур, например, антигена.

Такие «безмолвствующие» клетки уже трижды пересекали с одного матраса на другой, но... стоило смешать их с культурой клеток овец, как сразу же обнаружился инфекционный вирус висны. А если трансформированные вирусом висны «безвирусные» мышинные клетки вводили в организм мышат, предварительно облученных рентгеновскими лучами, то у таких мышат вскоре развивались большие опухоли, представлявшие собой типичные фибросаркомы, которые потом можно было сколько угодно раз перевивать от одного животного другому.

И вот здесь мы сталкиваемся еще с одним парадоксом возбудителей медленных инфекций: вирус висны имеет очень много общих черт с опухолевыми вирусами; он содержит в своем составе специальный «инструмент» – фермент обратную транскриптазу; он способен, как мы только что видели, вызывать развитие опухоли в искусственных условиях. А в естественных?

А в естественных условиях у зараженных вирусом висны овец никогда не было обнаружено опухолевых изменений.

Иными словами, несмотря на полную, если так можно выразиться, онкогенную готовность, наш знакомый вирус ведет себя не как опухолевый, а как инфекционный вирус. На этом основании родилось мнение, что вирус висны образует собой некий эволюционный мостик между инфекционными и онкогенными РНК-содержащими вирусами: в условиях естественной инфекции он вызывает медленное развитие патологических изменений, которые не сопровождаются и не приводят к опухолевому росту, однако вирус висны сам обладает явным онкогенным потенциалом, который он может реализовать в определенных специфических условиях.

В каких именно, покажут результаты дальнейших исследований.

### *История вторая: хохочущая смерть (куру)<sup>3</sup>*

В восточной части острова Новая Гвинея на высоте 1500 – 2000 м над уровнем моря расположен труднодоступный горный район. Его сильно пересеченная местность покрыта травой кунаи или густыми лесными массивами.

Здесь к югу и востоку от горы Майкла разбросаны туземные деревни языковых групп Фор, Кейагана, Каните, Ауйяна, Кими и Узуруфа. Согласно древним обычаям, между племенами и между деревнями на протяжении многих лет велись частые войны с ритуальными убийствами, колдовством и людоедством.

Первые контакты с туземцами этих районов зарегистрированы в 1932 г., когда их посетила экспедиция золотоискателя Тэда Эйбенка. В 1949 г. в Тарибо (область Кейагана) была основана первая лютеранская миссия. Там же вскоре был организован и первый патрульный пост, который, как и вообще патрулирование этих районов, был создан специально в целях прекращения междоусобицы и поддержания порядка.

Первый патрульный офицер района Джон Мак Артур 6 декабря 1953 г., подходя к деревне Амуси, увидел сидящую у костра маленькую девочку. «Она сильно дрожала, – писал в своем дневнике Д. Мак Артур, – а голова ее спазматически покачивалась из стороны в сторону. Мне сказали, что она жертва колдовства и что эта дрожь продолжится вплоть до ее смерти. До самой смерти она не сможет есть. Через несколько недель она должна погибнуть...»

Джон Мак Артур продолжал встречать подобные случаи заболевания среди туземцев, которое, как он вскоре установил, называлось «куру» – словом, обозначающим у папуасов дрожание от холода или от страха.

Отвергнув вздор по поводу колдовства, Мак Артур оказался достаточно проницательным человеком, чтобы заподозрить в куру новое, неизвестное до той поры заболевание человека. Он сообщил о своих наблюдениях и предположениях австралийскому врачу Винсенту Зигасу, который и начал в 1956 г. первые наблюдения над больными туземцами.

В октябре В. Зигас провел несколько недель в области Окапа, где собрал пробы крови от 26 больных куру и сумел даже взять кусочки мозга человека, умершего от этого заболевания. Весь собранный материал был сразу же переправлен доктору С. Андерсону в Мельбурн (Австралия), который, и предпринял первые попытки его лабораторного изучения.

<sup>3</sup> Дополнительно см. [http://ru.wikipedia.org/wiki/Куру\\_\(болезнь\)](http://ru.wikipedia.org/wiki/Куру_(болезнь))

Кусочки мозга растирали в ступке с песком, полученную кашу разводили соевым раствором, после чего вводили в куриные эмбрионы или в мозг взрослым мышам или мышатам-сосункам. Все эти манипуляции были не случайными. Именно подобным образом и были открыты многие вирусы, известные сейчас как возбудители тяжелых инфекционных заболеваний.

Все попытки закончились неудачей: из мозга погибшего от куру папуаса не удалось выделить вирус не только после однократного заражения куриных эмбрионов или животных, но и даже после многократных последующих попыток перевивать мозг таких животных на новой партии животных или жидкости из куриных эмбрионов на новой партии куриных эмбрионов (метод так называемых «слепых» пассажей).

Никакой информации не дал и анализ сывороток крови больных куру – в них не были обнаружены антитела ни к одному из выделяемых на острове Новая Гвинея вирусов энцефалита.

Но вот в начале марта 1957 г. в изучение куру включается тогда малоизвестный американский вирусолог Карлтон Гайдушек, и с этого момента начинается интенсивное и, как мы увидим ниже, плодотворное исследование этого действительно неизвестного цивилизации заболевания.

В Окапа строятся больница и лаборатория. Пробы от больных доставляют автомобилем на аэродром, а оттуда – в лаборатории Австралии и США. Больные подвергаются тщательному клиническому и лабораторному обследованию; начинают испытываться многочисленные терапевтические средства; наконец, в районе распространения куру разворачиваются специальные эпидемиологические исследования, которые помогли бы ответить на вопросы: кто или что служит источником заражения людей куру?

Каким путем возбудитель (если он есть) передается здоровому человеку?

Какие еще живые существа могут болеть куру или, по крайней мере в организме каких из них возбудитель куру может размножаться?

Совершенно очевидно, что прежде всего надлежало тщательно изучить картину начала и развития заболевания у людей.

Как оказалось, куру отличается столь выраженной однородностью симптомов и такой стабильностью течения заболевания, что описывается туземцами различных районов с удивительным однообразием. Более того, эта схожесть, безусловно способствовавшая быстрому и легкому запоминанию, послужила включению некоторых стадий проявления болезни в колдовской ритуал народности Форэ.

Первым признаком куру оказывается нарушение походки (двигательная атаксия). Этот симптом развивается столь незаметно, что наиболее часто подмечается окружающими прежде, чем его замечает сам больной. Атаксия медленно и постепенно прогрессирует, становится все более выраженной и характеризуется неправильной постановкой ног и качающейся походкой. В этот период больные часто жалуются на боли в коленях, головную боль, общее недомогание, повышение температуры, кашель и насморк. Позднее появляется характерное дрожание туловища, конечностей и головы.

Все попытки больного хоть как-то скоординировать свои движения еще больше усиливают дрожание, которое усугубляется также возбуждением, усталостью или истощением больного. Спустя месяц приступы дрожания происходят с частотой 2 – 3 раза в секунду и создают у окружающих впечатление озноба. Дрожание уменьшается в тех случаях, когда больной сидит расслабившись, и совершенно пропадает во время сна.



Мальчик из племени Форэ, больной куру.

На втором-третьем месяце начинают проявляться нарушения речи и координации тонких движений рук и ног, хотя больной продолжает выполнять определенную работу в доме и в саду. В это же время можно наблюдать появление странных непроизвольных движений, которые наиболее часты и заметны во время стремления больного подняться из лежачего или сидячего положений. Больные оказываются способными ходить, только опираясь на палку, а месяц спустя они ведут уже главным образом сидячий образ жизни, хотя зачастую находятся около дома и даже присутствуют на празднествах.

Постоянно пребывая в лежачем положении, больной теперь не может самостоятельно есть и, как правило, очень скоро погибает от истощения. Причиной гибели нередко бывает также инфицирование пролежней и развитие общего заражения крови (сепсис) или застойная бронхопневмония. Иногда обездвиженный больной получает случайные ожоги от домашнего очага.

Одной из характерных особенностей куру, проявляющейся уже с первых месяцев заболевания, является повышенная возбудимость, избыточный и не всегда уместный смех, долго не проходящие улыбки, а иногда приступы буйного беспричинного веселья. Повышенная возбуди-



мость при куру оказывается столь выраженной, что именно поэтому заболевание называли «хохочущая смерть».

Однако болезнь прогрессирует, больной чувствует себя все хуже, речь его становится неразборчивой, он уже не в состоянии удерживать равновесие даже сидя, и его выводят из темной хижины только в туалет.

Спустя 3 – 6 месяцев от начала заболевания больные находятся в крайне тяжелом состоянии. Их уже не выносят на улицу, они лежат в хижинах, страдая от недержания мочи и кала. Быстро образуются пролежни.

При вскрытии трупов умерших от куру людей оказалось, что все патологические изменения ограничиваются только головным мозгом. В коре, в некоторых подкорковых областях и в мозжечке развивается вакуолизация (образование вакуолей, то есть полостей) нервных клеток. Вакуолизация постепенно становится столь выраженной, что серое вещество головного мозга приобретает вид губки, откуда и возникло название *status spongiosus* (губкообразное состояние).

Дегенеративные явления в нейронах сопровождаются разрастанием соединительной ткани мозга, в мозжечке появляются аморфные бляшки.

Но если подробное описание картины болезни и вызываемых ею изменений в организме были получены, вскоре же после начала систематических исследований куру, то выяснение причин заболевания затянулось на долгие годы.

Здесь все казалось непонятным и странным. Прежде всего было установлено, что под риском заражения находятся далеко не все жители восточного нагорья, а лишь около 30 тысяч человек, включающие племена народности Форэ и представителей соседних племен, связанных с Форэ брачными отношениями. Вместе с тем, в последние 25 лет тысячи европейцев и жителей других районов Новой Гвинеи посетили восточное плоскогорье, но ни у кого из них ни разу не зарегистрировано заболевание куру.

Конечно, как только исследователи узнали о людоедстве среди народности Форэ, они сразу же попытались связать с этим актом причину возникновения куру: было высказано предположение, что постоянное поступление в организм (особенно детей) мозговой ткани может привести к резкому повышению чувствительности к некоторым мозговым веществам (антигенам) и в конце концов вызвать развитие заболевания. Однако подобное утверждение всего не объясняло. Ведь куру не регистрировали среди соседних с Форэ племен; но вместе с тем и среди соседних племен был также широко распространен ритуал людоедства.

Может быть, только среди племени Форэ употребляются какие-нибудь токсические вещества, вызывающие по мере их использования медленно развивающееся нарушение обмена?

В этой связи был составлен специальный список используемых населением Форэ веществ – краски для тела, лекарства, приправы для пищи и прочее. Однако включенные в этот список более чем 400 веществ животного и растительного происхождения употреблялись как больными, так и неболевшими туземцами.

Ясно было одно – патологический процесс развивается в мозге. Видимо, и поражающий фактор следовало бы искать в мозговой ткани людей, погибших от куру.

Мозг погибших извлекают, его кусочки растирают с песком в фарфоровых ступках, приготавливают взвеси, которые потом вводят широкому кругу животных. В опыты заражения включены овцы, козы, свиньи, сирийские хомяки, крысы, собаки, морские свинки, куры, утки, а также 20 различных пород мышей. Мало того, используют для заражения мышей, предварительно обработанных иммунодепрессантами, – веществами, подавляющими сопротивляемость организма к инфекционным агентам.

Ни в одном случае не удастся передать заболевания животным! А обезьяны?

Придется использовать и этих дорогостоящих животных. В августе 1963 г. К. Гайдушек и его помощники заражают в мозг самку и самца шимпанзе взвесью мозговой ткани от двух погибших от куру людей. Начинается, томительное ожидание.

Дни... недели... месяцы... Прошел год. Оба шимпанзе внешне выглядят совершенно здоровыми. Неужели вновь неудача?

Время тянется мучительно долго. Со дня заражения проходит 18 месяцев, а обезьяны не обнаруживают ни малейших признаков недомогания. То же самое через 19 месяцев. Прошло 20 месяцев – никаких признаков.

Миновал 21-й месяц. Что-то необычное вдруг заметили в поведении самки шимпанзе: у нее появилась сонливость, позднее присоединились признаки расстройства координации движений. Вначале малозаметные, они постепенно проявлялись все сильнее. У обезьяны уже стало заметно прогрессирующее нарушение походки с последующей наступившей неспособностью ходить и даже сидеть.

Через 9 месяцев после появления первых признаков страдания обезьяна погибает. На вскрытии в ткани головного мозга обнаруживают поразительное сходство изменений с теми, которые уже были хорошо известны как характерные для куру у человека: вакуолизация серого вещества головного мозга; типичная картина губкообразного состояния!

Самец-шимпанзе, зараженный одновременно с самкой, заболевает через 30 месяцев после введения ему растертых кусочков мозга погибшего от куру человека!

Так постепенно величайшее терпение исследователей начинает приносить результаты.

Доктор К. Гайдушек и его помощники сумели передать куру от 11 погибших людей 18 шимпанзе, которые заболевали спустя 14 – 39 месяцев после введения им растертой мозговой ткани. Мало того, куру удалось передавать от шимпанзе в пяти серийных пассажах. При этом инкубационный период постепенно уменьшался от 14 – 39 месяцев до 11 – 18 месяцев после заражения.

Все эти опыты дали прямое доказательство инфекционной природы куру. После решения столь принципиального вопроса ученые стремятся удешевить дальнейшие исследования и пытаются заменить дорогостоящих шимпанзе обезьянами других видов.

Из 28 испытанных видов 9 оказались чувствительными к возбудителю куру. Однако все было не так просто, а главное – не так быстро: куру удалось передать непосредственно от человека обезьяне резус, но инкубационный период в этом случае продолжался... 8 лет и 5 месяцев.

Более удобными оказались обезьяны Нового Света. Пяти видам из них – паукообразным, белкообразным, мармозетам, шерстистым и капуцинам – удалось передать куру вначале непосредственно от погибшего человека, а затем и пассировать возбудитель от обезьяны к обезьяне, что также сопровождалось резким сокращением инкубационного периода болезни у животных.

Чувствительность обезьян к куру, что называется, развязала руки исследователям, которые приступили к широкому изучению болезни.

Прежде всего было установлено, что мозговая ткань человека и паукообразных обезьян содержит более 1.000.000 инфекционных доз возбудителя в одном кубическом сантиметре 10%-ной взвеси, в то время как мозговая ткань шимпанзе в том же объеме содержит даже более чем 50.000.000 инфекционных доз.

Итак, возбудитель куру находится в мозге! Но только ли там? Чтобы ответить на этот вопрос, у погибших от куру были взяты кусочки различных внутренних органов, растерты до кашицеобразного состояния и в виде взвеси введены в мозг здоровым обезьянам, которые... заболели с характерными признаками куру спустя различное время после заражения.

Вывод: возбудитель куру размножается и в некоторых внутренних органах животных, хотя и не вызывает в них никаких патологических изменений.

Теперь можно попытаться выяснить, что же представляет собой этот загадочный возбудитель куру.

Прежде всего его размеры. 10%-ную взвесь мозга погибшего пропускают через специальные фильтры с хорошо известным диаметром пор. Оказывается, если использовать фильтр с диаметром пор 220 нм<sup>4</sup>, то полученный фильтрат (отфильтрованное вещество) сохраняет свою инфекционность; если же взять фильтр с диаметром пор 100 нм, то возбудитель куру задерживается на фильтре и введение фильтрата не вызывает у животного развития заболевания. Таким образом, размеры возбудителя куру оказались сходными с размерами большого количества известных вирусов.

Возбудитель куру в течение 5 лет сохраняет свои инфекционные свойства при хранении в условиях – 70°C. Подобно многим вирусам, возбудитель долгое время (до 70 дней) обнаруживается в культуре клеток, приготовленной из мозговой ткани зараженных обезьян.

В последние годы на основании накопленных сведений возбудитель куру принято называть вирусом потому, что он действительно обладает многими свойствами, характерными для этих микроорганизмов.

Однако вирус куру имеет и ряд существенных отличий. Так, например, его до сих пор не удается увидеть в электронном микроскопе. И эти неудачи, надо прямо признать, пока просто невозможно объяснить.

В самом деле, если размеры вирусной частицы соответствуют примерно 100 – 150 нм и таких частиц, как мы только что видели, в 1 см<sup>3</sup> мозговой суспензии насчитывается более чем 50.000.000, то по опыту изучения других вирусов такая концентрация их при указанных размерах (ведь есть вирусы куда мельче!) полностью должна обеспечить возможность рассмотрения их в электронном микроскопе. Увы! Этого до сих пор сделать не удается даже после предварительного 100-кратного концентрирования инфекционного материала в скоростных центрифугах. В этих случаях ученые могли рассмотреть в электронном микроскопе лишь отдельные фрагменты клеточных мембран.

Одной из характерных черт вируса куру является его необычайная устойчивость к нагреванию по сравнению с большинством известных вирусов. Так, получасовое прогревание при 85°C, губительное для подавляющего большинства вирусов, не только не разрушает инфекци-

<sup>4</sup> Нанометр – единица длины, которая представляет собой одну миллиардную часть метра и используется для измерения величины вирусных частиц.

онности вируса куру, но даже не вызывает заметного ее снижения. Как мы вскоре узнаем, повышенная устойчивость вируса куру к нагреванию сыграла роковую роль в распространении заболевания среди людоедов Форэ.

На основании наблюдений было установлено, что инкубационный период при куру у людей колеблется от 5 до 10 лет. Становилось все более очевидным, что источником заражения является человек, однако оставались неясными пути проникновения вируса в организм здоровых людей.

Очень ценные сведения и в этом отношении дали опыты передачи куру обезьянам. Оказалось, что куру развивается у животных не только в результате их внутримозгового заражения, но и при внутримышечном, подкожном и внутривенном введении заражающего материала. Таким образом, становилось ясным, что куру может передаваться без того, чтобы вирус сразу же попадал в мозг.

Но как же тогда вирус попадает в организм человека?

К. Гайдушек вновь предполагает связь передачи куру с ритуалом людоедства. Естественно, что первая мысль – вирус попадает с зараженной пищей, то есть через желудочно-кишечный тракт.

Нескольким шимпанзе вводят в желудок большие количества зараженной мозговой ткани. Заболевание не развивается.

Снова длительные раздумья. Гайдушек внимательно анализирует ритуал людоедства, свидетелем которого он был очень много раз.

Поедание умерших родственников, в котором главное участие принимали женщины и дети, рассматривалось среди туземцев Форэ как дань уважения и траура. Считалось, что с поеданием особенно мозга умершего родственники приобретают его ум и все его добродетели.

...Женщины и девушки голыми руками рассекают трупы умерших. Отделив мозг и мышцы, закладывают их голыми руками в специальные бамбуковые цилиндры, которые затем недолго держат на раскаленных камнях.

В это время женщины обтирают руки о свои тела и волосы, чистят свои раны, расчесывают места укусов насекомых, вытирают детям глаза и чистят им носы. Проходит немного времени, и женщины и дети начинают толпиться вокруг очагов в нетерпеливом ожидании, когда откроют цилиндры, извлекут содержимое и начнется пиршество...

Дети, сами принимавшие участие в подобных пиршествах или имевшие матерей, участвовавших в подобных ритуалах, все обязательно оказывались зараженными куру.

Мужчины редко участвовали в акте каннибализма. Если мальчик покидал общество женщин, поселялся в мужском доме и там питался до того, как кто-либо из его родственников умер от куру, его шансы избежать заражения значительно увеличивались.

Температура внутри цилиндра при ритуальной термообработке не превышает 95°, что, как мы понимаем, при кратковременном воздействии не уничтожает вируса куру.

Специальная проверка показала, что мозговая ткань внутри бамбуковых цилиндров остается заразной даже после разведения ее в десять миллионов раз и более.

Все эти наблюдения наводили на мысль о попадании вируса куру в организм человека через участки поврежденной кожи, слизистой или конъюнктивы.

С 1957 г. людоедство среди народности Форэ было запрещено, что привело к резкому снижению заболеваемости.

Для полного представления о причинах этого ужасного заболевания необходимо учитывать и роль генетических факторов. Эта мысль впервые возникла в связи с тем, что заболевание, как мы уже говорили, поражает только представителей народности Форэ, достигая 30,8 на 1000 жителей. К этому следует добавить случаи куру у представителей Форэ, покинувших свои родные места, и отсутствие заболевания среди обслуживающего персонала, прибывшего для оказания медицинской помощи из других районов Новой Гвинеи или из других стран мира.

Все эти наблюдения заставляют признать существование выраженной предрасположенности к куру у туземцев восточного плоскогорья Новой Гвинеи.

В результате многолетних наблюдений теперь уже твердо установлено, что искоренение ритуального людоедства среди Форэ привело к полному исчезновению случаев куру среди детей моложе 12 лет. Учитывая это обстоятельство, а также тот факт, что вирус куру не передается от беременных женщин плодам – больные куру матери рожают здоровых детей, – есть все основания рассчитывать на полное исчезновение заболевания спустя 15 – 20 лет.

### *История третья: как вас теперь называть? (скрепи)<sup>5</sup>*

Среди заболеваний, которые изучал Б. Сигурдсон, одно представляло собой смертельное поражение мозга у овец – скрепи. У больных овец появляются признаки резкого раздражения кожи, они трутся об изгороди, деревья, столбы и другие неподвижные предметы (отсюда и название болезни: английское scrape означает «скоблить», «скрестись»). Сильный зуд приво-

<sup>5</sup> Дополнительно см. <http://ru.wikipedia.org/wiki/>

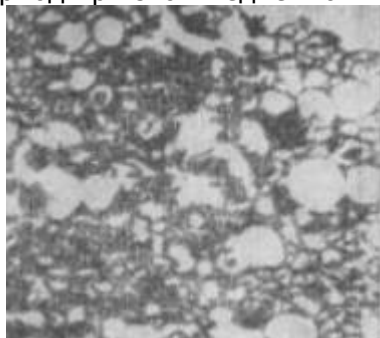
дит к тому, что животные кусают друг друга и при этом даже скусывают участки кожи. Овцы резко возбудимы – приближение к ним вызывает у них сильную дрожь, хотя в некоторых случаях напротив – развивается выраженная вялость в их поведении и даже сонливость. Наконец, еще одним характерным признаком заболевания служит нарушение координации движений, что наиболее ярко выражается в появлении спотыкающейся походки, и в конце концов больное животное не может стоять.

Все эти проявления создают весьма типичную картину, облегчающую постановку диагноза. Заболевание развивается медленно, продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет и всегда заканчивается гибелью животного.

Это заболевание было известно в Англии еще с 1732 г., а в 1755 г. оно оказывается уже столь широко распространенным, что становится предметом петиции, поданной в Британский парламент фермерами-овцеводами графства Линкольншир.

Получение точных сведений о скрепи долгое время затруднялось благодаря тому, что эти сведения нередко умышленно скрывались по коммерческим соображениям. Тем не менее постепенно болезнь все более широко распространяется с племенными овцами и в различных странах мира получает свои названия. Для скрепи известны, по крайней мере, 34 наименования. Только в Англии заболевание получило такие названия, как «вертячка», «почесуха», «трясучка» и даже «рахит». Существовали и другие названия, в которых главным образом так или иначе отражались характерные признаки, связанные со стремлением животных тереться и чесаться, что, как мы уже знаем, и служит главным проявлением болезни. Интересно, что одно из названий скрепи было французское *La tremblante*. Вспомните куру! Ведь *trembler* в переводе означает «дрожать».

Несмотря на широкое распространение, 45 лет назад скрепи еще рассматривали как чисто сельскохозяйственную проблему. Природа болезни оставалась неизвестной, хотя более 100 лет назад предпринимались первые попытки продемонстрировать заразительность и передачу заболевания. В 1899 г. болезнь впервые удалось передать искусственно заражением здоровой овцы мозговой тканью от больного скрепи животного. А в 1936 г. французские исследователи Кюи и Шелле доказали, что возбудитель скрепи способен проходить через бактериальные фильтры, и такой фильтрующийся агент вызывает у здоровых овец развитие первых признаков заболевания лишь спустя много лет (иногда до 5 лет). Так был установлен инкубационный период при этой медленной инфекции.



Губкообразные изменения в мозгу мыши, пораженной скрепи.

Так же как и при куру, при скрепи поражения обнаруживают только в головном мозгу. И опять мозговая ткань напоминает губку. Вот почему и скрепи отнесена в группу так называемых губкообразных энцефалопатий.

Легко понять, в каких невыгодных условиях в течение многих лет проводились исследования скрепи в связи с необходимостью использовать для этих целей овец. Успешная передача скрепи в 1961 г. мышам оказалась переломным моментом в истории изучения заболевания. Появилась реальная возможность резко увеличить объем исследований и их интенсивность в связи с дешевизной новых лабораторных животных. А главное – работа с мышами позволяла приступить к проведению разнообразных количественных определений. И еще одна большая удача – у зараженных мышей заболевание развивалось спустя всего лишь 4 – 5 месяцев!

«Мышиный» успех вдохновил ученых. Вскоре скрепи удалось передать крысам, норкам, рыжим полевым, золотистым и китайским хомякам, а затем и обезьянам породы циномольтус и белкообразным обезьянам. Правда, у обезьян циномольтус инкубационный период растягивался до 5 с половиной лет, а зараженные шимпанзе вообще не отвечали развитием признаков заболевания даже при очень длительном наблюдении.

Первые (но далеко не последние!) неожиданности с вирусом скрепи начались с попыток заразить им клеточные культуры. Такие культуры готовили из различных органов, в том числе и овец, но все попытки получить размножение возбудителя оканчивались неудачей. Между тем вирус скрепи успешно размножается в условиях клеточной культуры, но только приготовленной из мозга... уже больных скрепи животных. Такие содержащие возбудитель клетки можно было пересевать до 150 раз, и в них сохранялась персистенция вируса скрепи.

Тогда было решено пойти дальше и посмотреть, что же происходит с возбудителем в организме зараженных мышей. Когда и где можно (если можно) обнаруживать агент?

Оказалось, что после подкожного заражения мышей возбудитель скрепи в течение недели находится в селезенке, затем он не обнаруживается ни в одном органе, а спустя месяц появляется в селезенке и лимфатических узлах, еще через 2 месяца – в спинном мозгу, а еще через месяц – и в головном. Но вот на что нельзя было не обратить внимания: при развитии заболевания во всех органах животного, исключая, конечно, головной мозг, не было ни малейших

признаков каких-либо патологических изменений, а возбудитель в них находился в концентрации, равной 10.000.000(!) смертельных доз в 1 г ткани. Персистенция в органах?!

Итак, скрепи – инфекционное заболевание. Это доказано давно и неопровержимо сначала опытами по передаче агента овцам, а затем и многим другим видам животных. Твердо установлено, что возбудитель проходит через бактериальные фильтры, что он способен к персистенции в культурах клеток, приготовленных из мозга зараженных животных; наконец доказана скрытая персистенция в организме в тканях (исключая мозговую).

Все это вместе взятое, казалось, недвусмысленно обосновывало вирусную природу возбудителя скрепи. Оставалось только произвести ряд уточняющих определений, например, установить размеры, устойчивость к физическим воздействиям и химическим веществам, посмотреть, как выглядят частицы вируса скрепи в электронном микроскопе. Однако...

Изучение свойств агента скрепи с первых же шагов дало поистине сенсационные результаты, анализ которых до сего времени служит предметом оживленных дискуссий и основанием для ряда смелых и оригинальных гипотез.

Прежде всего оказалось, что возбудитель в высушенном состоянии сохраняет свою жизнеспособность на протяжении 2 лет хранения при температуре 8 – 12°C. Даже после 30-минутного кипячения (!) ткань зараженного животного сохраняет свою инфекционность для здоровых овец. Конечно, этот результат заставил внимательно изучить отношение агента к температуре. И оказалось, что критической является температура 87,5°C, при которой происходит быстрое (но неполное) снижение инфекционной активности. И опять подтверждено, что непродолжительное кипячение полностью не инактивирует возбудителя.

Ученые поняли, что встретились с необычным возбудителем инфекционной болезни и надо было проверять все возможные стороны его характера. Эти испытания принесли много новых интересных сведений.

Возбудитель скрепи оказался устойчивым к ферментам, переваривающим белки – к пепсину и трипсину; к ферментам, разрушающим ДНК и РНК – дезоксирибонуклеазе и рибонуклеазе, к ультразвуку и формалину. В 12%-ном растворе формалина заразительность кусочков мозга больных овец сохранялась 28 месяцев. В отличие от известных вирусов активность агента скрепи не снижалась даже после того, как его 34 раза поочередно погружали то в температуру –70°, то +37°C. Заметим, что известные вирусы полностью разрушаются уже после 3 – 10 подобных циклов обработки.

Нашлась все-таки управа! Возбудитель скрепи оказался высокочувствительным к действию сильных окислителей, мочеvine, фенолу. Все как у обычных вирусов, но... Если разрушенные ткани, содержащие известные вирусы, смешать в равных количествах со спиртовым раствором йода, то их инфекционная активность полностью разрушается. В тех же условиях разрушается 99,9% (но не 100%) инфекционной активности агента скрепи.

Каков же размер этого загадочного возбудителя? К этому вопросу периодически возвращались на протяжении 27 лет. После долгих споров, вызванных допущенными вначале ошибками, размеры были определены – от 17 до 27 нм. Это было сделано первоначально с помощью особых фильтров с известными размерами пор, а затем – расчетным способом на основе определения молекулярной массы, которую, в свою очередь, выяснили по чувствительности возбудителя к ультрафиолетовому свету и проникающей радиации.

Но вот эти два последних свойства оказались наиболее удивительными и вызвали немало дискуссий. Судите сами: устойчивость агента скрепи и к ультрафиолетовому свету, и к проникающей радиации оказалась в 100 – 1000(!) раз выше, чем у всех известных вирусов.

А где же, вы спросите, данные электронной микроскопии? Каков он из себя, этот возбудитель скрепи? На кого похож?

Более 10 лет рассматривают исследователи ткань пораженного мозга животных и не перестают удивляться – в препаратах видны лишь скопления... мембран. Сложенных, скрученных, свернутых в кольцо, наконец, разорванных, но мембран.

Тогда в работу включились биохимики. Оказалось, что синтез в мозговой ткани больных животных общего белка и выработка энергии остаются неизменными, общее количество нуклеиновых кислот также сохраняется на прежнем уровне, но зато заметно увеличивается активность ферментов, разлагающих сахара и их производные. Попытки найти инфекционные нуклеиновые кислоты не дали положительных результатов.

Отсутствие ясных представлений о структуре возбудителя и, вместе с тем целый набор необычных свойств – все это породило много разных догадок и послужило основанием для предположений, фантастичность которых порой также трудно отвергнуть, как и доказать.

Так, например, безуспешные попытки обнаружить инфекционные нуклеиновые кислоты в зараженных тканях побудили некоторых исследователей высказать мнение, что агент скрепи представляет собой самореплицирующуюся белковую молекулу. Но тогда трудно понять повышенную устойчивость возбудителя к нагреванию и формалину.

Высокая устойчивость к ультрафиолетовому свету, повышенная чувствительность к энергичным окислителям и наблюдаемая повышенная активность ферментов, разлагающих сахара!

Не значит ли это, что возбудитель скрепи представляет собой вовсе не белок, а сложную молекулу полисахарида?

Но не белковая, ни полисахаридная гипотезы не получили распространения в связи с тем, что выделенные из зараженных тканей фракции белков или полисахаридов не обладали инфекционностью. Значительно более привлекательной явилась так называемая мембранная гипотеза. Англичане Р. Гиббонс и Г. Хантер тоже исходили из того, что при скрепи не удастся обнаружить главной вирусной структуры – нуклеиновой кислоты. Поэтому ученые предложили рассматривать возбудителя как составную часть клеточной мембраны. На чем они основывались?

Во-первых, высокая чувствительность агента к тем веществам, которые как раз и разрушают клеточные мембраны. Затем – значительная инфекционность препаратов отдельно выделенных мембран. И наконец, данные электронной микроскопии, при которой в местах поражения мозговой ткани всегда присутствуют мембранные структуры.

Хотя мембранная гипотеза и объясняет многие особенности возбудителя скрепи, но вместе с тем она не может ответить на главный вопрос: что же представляет собой собственно инфекционное начало, пусть даже связанное с мембранами? А между тем недавно в лаборатории Г. Хантера был разработан специальный метод обнаружения очень малых количеств ДНК, и оказалось, что таким методом в начале клинической фазы заболевания в мозгу животных можно обнаружить новый вид ДНК с очень малой молекулярной массой, которая связана с мембранами. Значит все-таки нуклеиновая кислота есть!

И здесь мы с вами подходим к вирусной гипотезе возбудителя скрепи. Само собой разумеется, что первые же исследования агента скрепи заставили думать о нем как о вирусе, и не случайно на протяжении уже многих лет, несмотря на различные мнения и гипотезы, до сего времени скрепи главным образом изучается именно вирусологами. Действительно, с точки зрения экспериментальной вирусологии не существует, казалось бы, причин, по которым возбудителя этой медленной инфекции нельзя было бы отнести к вирусам. И перечень этих свойств сегодня уже достаточно внушителен:

- возбудитель инфекционен;
- его размеры соответствуют размерам ряда известных вирусов человека и животных (например, вирусов полиомиелита, ящура);
- способен к длительной персистенции в различных тканях организма и в культуре клеток, приготовленных из таких тканей;
- чувствителен к действию мочевины и фенола;
- в зараженном организме, достигнув определенного уровня размножения в лимфоидной ткани (в селезенке и в лимфатических узлах), возбудитель позднее прорывается в центральную нервную систему, где и вызывает характерные патологические изменения; иными словами, агент скрепи ведет себя как классический нейротропный вирус, но только очень медленно реализующий свое болезнетворное действие.

А как же быть с большей частью необычных физико-химических свойств возбудителя?

Сегодня можно найти примеры вирусов, каждый из которых обладал бы каким-нибудь одним свойством, характерным для агента скрепи (но не всеми свойствами одновременно!). К тому же вполне допустимо, что агент скрепи, находясь в организме, приобретает оболочку от клеток хозяина, что в конечном счете и придает новые свойства такому комплексу.

Но все это были лишь объяснения, а не доказательства, не снимавшие главного возражения против вирусной гипотезы скрепи – необычайно высокой устойчивости агента к ультрафиолетовому свету. И здесь в спор вмешался американец Т. Динер, открывший недавно новый класс возбудителей – «вириоды», которые в отличие от вирусов не имеют белковой оболочки и таким образом представляют голую нуклеиновую кислоту, способную, однако, заражать растения, размножаться внутри их клеток и таким путем вызывать у них заболевания. Первым вириодом оказался ранее известный вирус низкорослости хризантем, а позднее – и вирус, поражающий цитрусовые. В последние годы открыты еще четыре.

В своих увлекательных статьях Т. Динер подчеркивает весьма заманчивое сходство свойств вириодов и возбудителя скрепи: продолжительный инкубационный период, высокая устойчивость к нагреванию (которая у вириодов оказывается даже более выраженной), малая молекулярная масса, отсутствие видимых в электронном микроскопе вирусоподобных частиц в зараженных тканях. Мало того, исследователь даже специально проверил возможные причины высокой устойчивости вириодов к ультрафиолетовому свету и обнаружил, что она обусловлена, во-первых, малыми размерами вириодов и, во-вторых, (что очень существенно) защитным действием присутствующего в испытуемом материале клеточного экстракта. Ведь и в самом деле, ученые имеют возможность работать не с чистым возбудителем скрепи, а лишь с экстрактами клеток зараженных органов, в которых, конечно же, всегда присутствует большое количество балластных веществ самих клеток.

Итак, только две гипотезы – вирусная и мембранная – имеют серьезные экспериментальные обоснования и наиболее полно объясняют природу агента скрепи. Нетрудно заметить, что

у каждого из этих двух взглядов есть свои преимущества и оба они, наверное, только выиграют, если... объединятся. Тогда агент скрепи мы могли бы представить себе как мелкий вирус, отличающийся интимной связью с клеточными мембранами.

Уже много лет ускользающая разгадка заставляет исследователей все более плотным кольцом окружать и самого возбудителя, и вызываемый им патологический процесс. Именно поэтому специалисты подвергли детальному анализу животных, зараженных возбудителем скрепи. И оказалось, что после заражения не у всех животных развивается заболевание.

Так, козы обладают 100% чувствительностью к агенту скрепи, в то время как у овец она значительно варьирует. Например, овцы породы «хердвик» отличаются наивысшей (78%) чувствительностью, у «дерби» чувствительность уже 35%, у «шотландских черномордых» – 18, у «суффолков» – 12, у шропширских овец – 5, а у «дорсетов» – 0 %.

Различия в чувствительности к скрепи у различных пород овец привело к мысли, что естественное распространение заболевания может зависеть от генетических особенностей хозяина. И действительно, вскоре удалось вывести особую линию мышей, у которых после внутримозгового заражения скрепи развивалась не как обычно – через 25 недель, – а лишь спустя 40 недель.

В дальнейшем выяснилось, что длительность инкубационного периода зависит от состояния особого гена у мышей, который контролирует время начала размножения агента скрепи в организме зараженного животного. Но длительность инкубационного периода связана не только с особенностями организма, а и самого агента, которого, как оказалось, имеется несколько разновидностей, или, как принято говорить у микробиологов и вирусологов, штаммов. Поэтому в конечном счете продолжительность инкубационного периода будет зависеть и от штамма, и от генетических особенностей хозяина. В ходе распутывания всех этих хитросплетений удалось выделить два штамма агента скрепи, один из которых вызывал заболевание, характеризующееся постоянным стремлением чесаться, а другой приводил к развитию состояния сонливости.

Одной из наиболее интересных загадок скрепи, как, впрочем, и других представителей группы губкообразных энцефалопатий, оказалось всякое отсутствие каких-либо признаков иммунологической реакции организма. Мы уже с вами говорили, что после проникновения в организм любого вируса (или другого инфекционного агента) в организме разворачивается сложная цепь защитных реакций, одной из которых и является выработка на такого вируса специфических антител. И у нас в стране, и за рубежом ученые, используя все известные иммунологические реакции, пытались хотя бы в мизерных количествах обнаружить антитела к агенту скрепи, но ни разу не добились успеха. Тогда попробовали вводить мышам слишком большие дозы мозга зараженных скрепи мышей – и опять безуспешно.

Ни в инкубационном периоде, ни во время клинически выраженного заболевания не обнаружено даже признаков образования интерферона в организме зараженных животных. Тогда подошли с другого конца: зараженным скрепи мышам начали вводить вещество, которое резко стимулирует в организме синтез интерферона. Так надеялись повлиять на течение скрепи. Но еженедельное введение этого стимулятора на протяжении 7 месяцев не оказало никакого влияния на развитие инфекционного процесса у мышей.

И еще антитела, как помните, к агенту скрепи выявить не удастся, но если зараженным скрепи мышам вводить любые другие вирусы или растворимые белки, то на них в организме зараженных животных прекрасно начинают вырабатываться специфические антитела.

Так что же, при скрепи в организме вообще ничего не происходит, кроме поражений мозговых клеток? Оказывается, происходит! После внутримозгового заражения мышей признаки скрепи начинают появляться через 4 месяца, а уже с третьего дня наблюдается уменьшение числа форменных элементов белой крови – нейтрофилов. Как выяснили, это следствие особого фактора, появлявшегося в селезенке и мозгу зараженных мышей. Но вот что любопытно: если растереть мозговую ткань и потом ее последовательно разводить в 10, 100, 1000 и более раз, а затем такими разведениями заражать мышей в мозг, то окажется, что инфекционною обладает материал, разведенный не более чем в 100.000 раз. Разведенный в 1.000.000 раз материал при введении в мозг здоровым мышам уже не вызовет у них заболевания; но у таких мышей тоже будет наблюдаться понижение числа нейтрофилов. Этот эффект (трудно поверить!) можно наблюдать, даже если развести мозговую ткань зараженных скрепи мышей в 1.000.000.000.000 раз (назовите это число сами).

Значит, агент скрепи и фактор, понижающий число нейтрофилов в зараженном организме, не одно и то же! А между тем специальные исследования показали, что фактор, понижающий число нейтрофилов, совсем не великан – он проходит через бактериальные фильтры с размерами пор и 100, и 50 нм, но задерживается фильтром с порами диаметром 25 нм.

До сих пор продолжает оставаться неясным вопрос о взаимоотношениях открытого фактора и самого агента скрепи. Связаны ли они между собой? Помогают ли друг другу? И если да, то каким образом?



Поток подобных вопросов с большой легкостью может быть увеличен: в последнее время стало уже совсем непонятно, как агент скрепи делает из мозговой ткани губку.

Два английских исследователя И. Паттисон и Дж. Джебет изучали действие на здоровых мышей вещества под названием «купризон», которое, как известно, связывает в организме ионы меди. Животным включали купризон в диету в виде полупроцентной добавки (по весу пищи). Представьте, что содержание мышей всего лишь в течение 37 дней на диете с купризоном сопровождалось развитием клинических признаков... скрепи. Мало этого, когда таких мышей вскрыли, то в мозговой ткани обнаружили картину губкообразного поражения!

Естественно, возникает вопрос: что, если после 37 дней купризоновой диеты купризона больше не давать? Попробовали: через несколько дней животные внешне «выздоровели», но изменения в мозговой ткани исчезли не сразу, а лишь спустя 34 дня бескупризоновой диеты.

Тогда уже провели в другой лаборатории сравнительный анализ изменения многочисленных ферментов в мозговой ткани при купризоновом кормлении и при заражении агентом скрепи. Оказалось, что купризон и агент скрепи вызывают весьма сходные изменения.

Результаты этих исследований здорово смешали карты. Но, с другой стороны, они и немало помогли в дальнейших поисках.

В 1976 г. канадский исследователь Х. Чо опубликовал работу, в которой сообщалось об открытии вируса скрепи. Мозговую ткань зараженных скрепи мышей и хомяков тщательно измельчали, очищали фторуглеродом от балластных веществ, а затем фракционировали в высокоскоростной центрифуге и полученные фракции испытывали на инфекционность. Где такая активность была наивысшей, в электронном микроскопе обнаруживались вирусные частицы размером 14 нм. Казалось, в руках не только перо, но и сама жар-птица.

Год спустя Х. Чо с группой исследователей сообщили об ошибочности вывода: и в мозговых экстрактах не зараженных животных, предварительно точно так же обработанных и фракционированных в тех же фракциях, но, естественно, не обладающих инфекционностью, обнаруживались вирусоподобные частицы размерами 14 нм.

Очередное открытие (а их в истории изучения скрепи было немало) вируса скрепи было закрыто. Но теперь для избежания подобных ошибок решено обязательно всякий поиск вируса скрепи сопровождать купризоновым контролем. Что это значит?

Только тогда можно будет рассматривать обнаруженные в зараженной мозговой ткани частицы как вирус скрепи, когда в точно таким же образом полученном и обработанном материале из мозга здоровых животных таких частиц не будет, а кроме того, их не будет и в точно таким же образом обработанном материале мышей, находившихся на купризоновой диете. Так что нет худа без добра.

Поиск возбудителя продолжается: скрепи до сих пор встречается в различных странах Европы, Азии, Северной и Центральной Африки, Южной Америки и в 29 штатах США. Вместе с тем заболевание искоренено в Австралии, Новой Зеландии и в Южной Африке.

Источником заражения являются больные животные – овцы или козы. Почти 70 лет назад была подмечена передача скрепи от больных животных здоровым на одних пастбищах. Примечательно, что для возникновения скрепи вовсе не обязательно присутствие больных животных – достаточно поместить здоровых овец на фермы, где прежде регистрировались случаи скрепи.

Но вот в Англии на протяжении 55 месяцев наблюдают за 17 здоровыми овцами, находящимися в прямом физическом контакте с экспериментально зараженными овцами и козами. Ни одного случая заболевания!

Оказывается, для распространения заболевания большое значение имеет способ заражения животного: при внутримозговом способе введения агента скрепи он в меньшей степени распространяется по другим органам и тканям животного, чем, скажем, при подкожном заражении. Во всяком случае, сейчас становится ясным, что для заражения овец необходимы по крайней мере два условия: достаточный уровень чувствительности здоровых животных и их пастбищное содержание.

Правда, при разведении овец последнее трудно исключить. Но что касается первого, то здесь намечается вполне определенный практический путь – разведение пород овец, высокоустойчивых к скрепи (вспомните дорсетов!).

#### *История четвертая: компаньон или родственник? (болезнь Крейтцфельда – Якоба)*

В начале 20-х гг. нашего столетия немецкий врач А. Якоб столкнулся с пятью случаями необычного заболевания у людей в возрасте от 30 до 50 лет. На ранних стадиях болезни у пациентов была нарушена чувствительность и появлялись боли в руках и ногах. Затем к этим жалобам присоединялись признаки нарушения зрения, а позднее появлялись и судороги. Больные очень страдали от быстрых, неритмичных, постоянно возобновляющихся коротких сокращений отдельных мышц, утрачивалась координация движений, нарушались речь и глотание. Параллельно с этими симптомами развивались признаки прогрессирующего слабоумия, выражающегося во все более явных расстройствах мышления, обеднении эмоциональной деятельности, снижении и, наконец, полной утрате критики. В конце концов больные впадали в бессос-

знательное состояние, теряли возможность активно двигаться, и в результате расстройств дыхания и сердечной деятельности наступала смерть.

Доктор А. Якоб внимательно изучал развитие болезни. Что-то она напоминала. Да и в мозговой ткани погибших (а поражения были только здесь) вырисовывалась картина, напоминающая губку, а сохранившиеся нервные клетки отличались необычным набуханием.

Конечно же, и клиника заболевания, и характер мозговых поражений были сходными лишь с описанным недавно доктором Г. Крейтцфельдом заболеванием 20-летней девушки.

Позднее в память о первооткрывателях это заболевание получило название – болезнь Крейтцфельда – Якоба.

Прошло много лет. И в последние годы интерес к заболеванию заметно возрос. Это было не случайно: открытие куру в глухих горных районах Новой Гвинеи; увлекательные, полные неожиданностей исследования с агентом скрепи, все более утверждающие его вирусную природу, – все эти находки заставили шире взглянуть на проблему медленных инфекций. В центре внимания ученых оказался целый ряд длительно протекающих тяжелых неврологических заболеваний людей, причины которых многие годы оставались совершенно неизвестными.

В 1967 г. болезнь Крейтцфельда – Якоба обсуждается на специальном Международном симпозиуме, ей посвящается все большее число журнальных статей, выходит даже отдельная книга. Болезнь изучается все более и более подробно, однако причины ее остаются неизвестными. Но вот заболевание становится предметом вирусологических исследований.

В ноябре 1966 г. в лабораторию доктора К. Гайдушека в Национальном институте здоровья в г. Бетезде (США) была доставлена замороженная ткань головного мозга 60-летнего англичанина, погибшего от болезни Крейтцфельда – Якоба. За 5 месяцев до смерти у больного во время внутричерепного обследования был взят маленький кусочек мозговой ткани для лабораторных исследований. Мозговую ткань растерли, приготовили 5%-ную суспензию, которую затем ввели в мозг и внутривенно молодому шимпанзе-самцу. Потянулись дни, недели и месяцы наблюдений.

Через 13 месяцев у зараженного шимпанзе развились первые признаки нарушения зрения, к которым затем присоединились параличи конечностей и... прогрессирующее слабоумие. Через 2 месяца обезьяна погибла. Из ткани ее головного мозга приготовили 10%-ную суспензию и на всякий случай решили также приготовить 0,1%-ную суспензию. Первую суспензию в марте 1968 г. ввели в мозг и внутривенно шимпанзе-самке, а вторую – в декабре того же года шимпанзе-самцу. Самка заболела через 13 месяцев, а зараженный самец, несмотря на сильное разведение мозговой ткани, – через 14 месяцев. Обе обезьяны погибли через месяц после появления первых признаков болезни Крейтцфельда – Якоба.

Так была доказана инфекционная природа этого заболевания. А дальше все уже было проще. Имея за плечами большой опыт в изучении куру, К. Гайдушек и его сотрудники прежде всего попытались заменить дорогостоящих шимпанзе другими животными, и это им вскоре удалось. За несколько лет болезнь Крейтцфельда – Якоба была успешно передана четырем видам обезьян Нового Света – паукообразным, белкообразным, шерстистым и капуцинам, а также двум видам обезьян Старого Света – гусарам и мангабеям; и кроме того... домашней кошке, у которой болезнь развилась после 30-месячного инкубационного периода.

Используя главным образом значительно более дешевых обезьян, ученым удалось обнаружить, что возбудитель болезни Крейтцфельда – Якоба проходит через фильтры с диаметром пор 220 нм, но задерживается фильтрами с размерами пор 100 нм и менее. Он до 2 лет сохраняет свою заразительность при хранении в условиях – 70°C. Его не удается размножить заражением различных клеточных культур, но он прекрасно размножался в культуре клеток, приготовленной из мозговой ткани погибшего от заболевания человека, и такое размножение продолжалось на протяжении 255 дней.

При попытках рассмотреть возбудителя в электронном микроскопе исследователи столкнулись со знакомой уже нам картиной – мембраны. Опять те же мембраны, как это было и при куру, и при скрепи. Ну что ж, по-видимому, это не случайно: ведь и куру, и скрепи, и болезнь Крейтцфельда – Якоба входят в одну группу губкообразных энцефалопатий, благодаря очень сходному характеру изменений в центральной нервной системе – образованию пустот в ткани мозга.

Болезнь Крейтцфельда – Якоба распространена во всем мире в виде отдельных случаев, хотя описаны и семейные очаги заболевания у нескольких поколений близких родственников. Правда, американский ученый А. Бобовик, детально изучавший с группой исследователей распространение болезни Крейтцфельда – Якоба, считает, что семейные случаи скорее свидетельствуют об общности каких-то воздействий, чем о наследственной передаче. Например, наблюдалось одновременное заболевание 32-летней женщины и ее 65-летнего мужа.

Болезнь поражает лиц обоего пола (хотя мужчины болеют в 1,4 раза чаще) в возрасте от 30 до 70 лет. Характерно, что в 90% заболевание приходится на возраст 40 – 69 лет. Болезнь распространена в северных и умеренных широтах; подавляющее большинство заболевших являются жителями северных городов.

Все попытки связать причины заболевания с особенностями профессий пациентов не дали положительных результатов. Но вот что оказалось важным и что, по всей вероятности, следует учитывать, формируя свои гастрономические привычки: более часто заболевают люди, употребляющие в пищу сырые морепродукты, в частности устриц и моллюсков.

Нетрудно понять, что все эти поиски направлены на выяснение возможных источников вируса болезни Крейтцфельда – Якоба в окружающей среде. И здесь немалое значение имела успешная передача заболевания домашней кошке.

А человек? Может ли он каким-нибудь непредвиденным образом оказаться источником заболевания другого, до того здорового человека?

...55-летний мужчина умер от пневмонии. За 2 месяца до смерти у него начали развиваться признаки прогрессирующей потери памяти, нарушений координации движений, непроизвольные подергивания и быстрые, неритмичные, постоянно возобновляющиеся непроизвольные сокращения отдельных мышц.

Сразу же после смерти этого мужчины у него была взята роговая оболочка глаза для пересадки 55-летней женщине в целях восстановления у нее зрения из-за поражения собственной роговицы. Пересаженная роговица успешно прижилась, но спустя 18 месяцев у женщины появились признаки сонливости, нарушения координации движений, к которым присоединились быстро прогрессирующие нарушения глотания, быстрые, неритмичные, постоянно возобновляющиеся непроизвольные сокращения отдельных мышц. Больная перестала говорить.

Через 8 месяцев она умерла. На вскрытии в мозговой ткани обнаружены все характерные признаки болезни Крейтцфельда – Якоба. Такие же признаки этого заболевания, к сожалению, уже после операции пересадки были найдены и в мозгу мужчины-донора.

В 1977 г. группа американских исследователей сообщает уже о двух случаях передачи болезни Крейтцфельда – Якоба от человека к человеку. Вот как это произошло:

У женщины в возрасте 69 лет возникли признаки нарушений центральной нервной системы. Появились раздражительность, непреходящее чувство страха, общая угнетенность, к которым вскоре присоединились также расстройства памяти и речи. Постепенно утрачивалась координация движений, походка стала шаткой, появились головокружения. Стали появляться непроизвольные конвульсии. Прогрессивно начали нарастать признаки развивающегося слабоумия. В конце концов больная все более впадала в бессознательное состояние, утратила способность к активным движениям и в результате расстройств дыхания и сердечной деятельности умерла.

В целях диагностики заболевания еще задолго до смерти больной делали трепанацию (вскрытие) черепа и в мозговую ткань вживляли серебряные электроды для проведения стереоэлектронцефалографии – записи биотоков мозга с различных его участков. При трепанации одновременно у больной были взяты маленькие кусочки мозговой ткани (так называемая биопсия), с тем чтобы, приготовив из них тонкие срезы и окрасив различными веществами, посмотреть под микроскопом характер предполагаемых нарушений. Через 2 дня после этой операции и проведения исследования электроды были удалены. И характер записей биотоков мозга, и изучение мозговых срезов под микроскопом дали вполне однозначные результаты – подтвердили у больной губкообразную энцефалопатию, а именно болезнь Крейтцфельда–Якоба.

В той же клинике находились на излечении 23-летняя женщина и 17-летний юноша, страдавшие различными формами эпилепсии. Их обоих ожидала хирургическая операция, и перед этим изучались биотоки их мозга методом стереоэлектронцефалографии. У женщины биотоки мозга записывали с 9 участков, у юноши – с 7. При обоих исследованиях использовали по 2 электрода из числа тех, что применялись для исследования 69-летней женщины, история которой описана нами выше. Это обстоятельство имело роковые последствия: у обоих пациентов – у женщины через 20, а у юноши через 16 месяцев – после электронцефалографии развились все характерные признаки болезни Крейтцфельда – Якоба.

Как же могло произойти заражение?

Оказывается, в то время (это был конец 1974 г.) для записи биотоков мозга применялись электроды, не подлежащие автоклавированию – эта процедура резко снижала их чувствительность. Перед употреблением электроды предварительно очищали бензином, затем дезинфицировали 70%-ным спиртом, после чего стерилизовали в парах формалина в течение 48 часов. Указанная обработка считалась вполне надежной, и случаев заражения никогда не наблюдали. Правда в то время еще не была известна устойчивость возбудителя болезни Крейтцфельда – Якоба к 70%-ному спирту и формалину – это установили лишь год спустя.

В связи с описанным происшествием в январе 1977 г. в Институте здравоохранения в г. Бетезде (США) два электрода, которые были использованы для всех трех больных, ввели в кору головного мозга молодого шимпанзе. И хотя результаты этого опыта еще не закончены, ученые все же сочли необходимым срочно известить о случившемся своих коллег во всем мире, с тем чтобы принять меры к предупреждению подобных случаев в будущем.

В свете описанных событий, видимо, следует с еще большим вниманием отнестись к предупреждению Роджера Трауба из Национального института неврологических заболеваний и

Карлтона Гайдушека и Кларенса Джиббса из Национального института здравоохранения (США) о необходимости соблюдать особую предосторожность при различного рода вмешательствах, связанных с болезнью Крейтцфельда – Якоба. Ученые подчеркивают, что вирус (именно вирус!), вызывающий это заболевание, достигает концентрации в мозговой ткани больных людей, соответствующей более чем 100.000 инфекционных доз в 1 г ткани, а кроме того, накапливается также и в печени.

Диагностировать болезнь Крейтцфельда – Якоба не всегда просто. Симптомы болезни часто напоминают симптомы других неврологических заболеваний. В связи с этим иногда болезнь Крейтцфельда – Якоба проходит под диагнозами болезни Альцгеймера, болезни Пика и большого числа других неврологических страданий, включая опухоли мозга и даже случаи расстройства мозгового кровообращения. Между тем при многих неврологических заболеваниях применяются разнообразные хирургические приемы, а кроме того, контакт с мозговой и другими тканями таких больных происходит при вскрытиях.

Принимая во внимание все эти возможности, ученые рекомендуют:

инструменты, используемые для любых хирургических процедур (или для вскрытия) при предстарческом слабоумии (болезнь Крейтцфельда – Якоба относится именно к этой категории заболеваний), автоклавировать в течение не менее 30 минут;

все извлеченные органы или их части, включая и те, которые фиксируются в формалине, обрабатывать как заразный материал;

полы и все другие поверхности, на которые могли попасть ткани таких пациентов, подвергать обеззараживанию 0,5%-ным раствором хлорноватисто-кислого натрия, который, как известно, эффективно инактивирует агент скрепи.

А какое же отношение ко всему этому имеет возбудитель скрепи?

Прямое! В последние годы, когда речь идет о возбудителях куру, скрепи и болезни Крейтцфельда – Якоба, ученые все уверенней произносят слово «вирус». Если разобраться объективно, то в этом нет ничего необычного. В самом деле, и по размерам, и по некоторым свойствам, и, наконец, по манере своего поведения в организме все упомянутые возбудители губкообразных энцефалопатий – вирусы.

Но как же тогда быть с их отличиями от уже известных вирусов? Как понять и представить их особую устойчивость к нагреванию, ультрафиолетовому свету? И почему их не видно в электронном микроскопе?

А почему, собственно, нужно отказывать этим вирусам в их особенностях? Ведь и среди широко известных вирусов имеются представители, размножающиеся, например, только в клеточных ядрах, или только в протоплазме клеток, или... и в ядрах и в протоплазме. Вирусы, отличаются между собой устойчивостью к повышенным температурам, наличием белковых оболочек и их числом, геометрией формы и размерами.

Возможно, что на этот раз мы впервые столкнулись с вирусами, которые, как мы уже говорили, отличаются выраженной связью с клеточными мембранами. А это всего-навсего может означать новый этап в познании микрокосмоса, открытие его новых представителей.

То, что нам не удалось пока прямо заглянуть им в лицо с помощью электронного микроскопа, не дает оснований считать их изгоями. Ведь изучение вирусов с помощью этого прибора началось с 1941 г., когда в полном смысле воочию познакомились с вирусом мозаичной болезни табака и с частицей бактериофага, удивившись, что последний состоит из головки и хвоста. Далеко не сразу ученым удалось рассмотреть остальные известные вирусы – это было связано с разработкой методов очистки вирусосодержащих материалов от балластных клеточных веществ и разнообразных белковых примесей, да, кроме того, и с необходимостью концентрации вирусных частиц. Между прочим, для того чтобы увидеть вирусные частицы в электронном микроскопе, их концентрация должна быть не меньшей, чем 10.000.000 частиц в 1 см<sup>3</sup>!

И в заключение этой истории мы вернемся кратко к двум предыдущим. Помимо болезни Крейтцфельда – Якоба, в группу губкообразных энцефалопатий входят куру и скрепи, а также еще одна медленная вирусная инфекция, о которой мы до сих пор не говорили – трансмиссивная (т. е. передающаяся) энцефалопатия норок.

В последние годы пристальное внимание исследователей все в большей мере привлекают к себе факты передачи этих заболеваний различным хозяевам. Обратите внимание!

Вирус скрепи, поражающий обычно овец и коз, в результате искусственного заражения 5 видов обезьян вызывает у них после инкубационного периода, длящегося от 1 года до 6 лет, развитие заболевания, клинические признаки которого и характер внутримозговых поражений являются неотличимыми от экспериментальной болезни Крейтцфельда – Якоба у этих же животных.

Теперь подойдем к тому же вопросу с другой стороны: куру удалось передать норкам, а болезнь Крейтцфельда – Якоба – кошке, и есть предположение об удачной передаче также мыши и морской свинке.

Следовательно, губкообразные энцефалопатии приматов (куру и болезнь Крейтцфельда – Якоба) передаются неприматам, и наоборот!

К этому «наоборот» добавилось еще одно важное наблюдение, касающееся частоты болезни Крейтцфельда – Якоба среди жителей Израиля. Так, среди коренных жителей, а также иммигрантов, прибывших из стран Западной и Центральной Европы, болезнь регистрируется с частотой 1 заболевание на 1.000.000 жителей. В то же время среди иммигрантов из Ливии заболеваемость в 30 раз выше!

Почему? Ученые связывают это резкое увеличение частоты заболеваемости с особенностями питания этой группы иммигрантов, деликатесным блюдом у которых служат головной и спинной мозг овец, слегка поджаренные на грилле (специальной решетке для жарения мясных блюд), или глазные яблоки овец.

Все эти факты заставили ученых задуматься о том, что вирусы, вызывающие все четыре губкообразные энцефалопатии человека и животных, может, вовсе, и не близкородственные агенты, а лишь... различные штаммы (разновидности) одного и того же вируса! Какого же? Вируса скрепи, который несколько модифицировался, попав в организм разных хозяев!

Эту мысль все более убежденно высказывает крупнейший специалист по медленным вирусным инфекциям – лауреат Нобелевской премии доктор Карлтон Гайдушек.

#### *История пятая: Неожиданное – рядом! (Подострый склерозирующий панэнцефалит)*

В 1933 г. американский врач Дж. Даусон описал тяжелое прогрессирующее дегенеративное заболевание детей и подростков. Наиболее ранними признаками болезни служили общее недомогание, утрата аппетита, постепенная потеря веса, жалобы на головокружения и головные боли. К ним вскоре присоединялись повышенная раздражительность и необыкновенная забывчивость, что сразу же, естественно, начинало сказываться на учебе. Ребенок становился плаксивым, плохо воспринимал и запоминал школьный материал, а позднее оказывался и вовсе не способным усваивать новое.

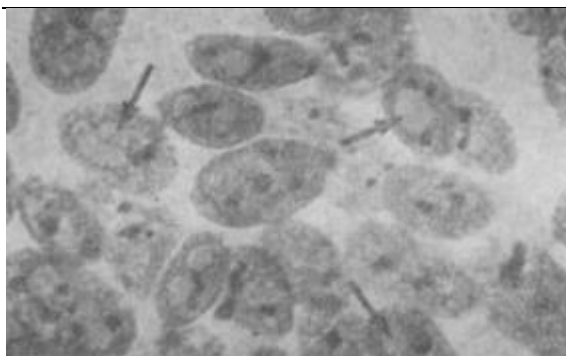
Болезнь прогрессирует – быстро снижается интеллект, расстраивается речь, изменяется письмо. Появляются мелкие подергивания мышц конечностей; возникает двоение в глазах. Состояние все более ухудшается: нарушаются координация сложных движений, походка и целенаправленные движения; слабеет мышечная сила; больной перестает узнавать обычные предметы. Спустя несколько недель или месяцев ухудшение зрения прогрессирует до слепоты, развивается недержание мочи, появляются быстрые, неритмичные, постоянно возобновляющиеся произвольные короткие сокращения отдельных мышц, а также толчкообразные быстрые излишние движения. Нередко последние этапы заболевания протекают на фоне развивающегося резкого истощения. Смерть обычно наступает через несколько месяцев после начала заболевания, которое, как подмечено, в более раннем возрасте носит особенно быстро прогрессирующий характер.

У детей старшего возраста болезнь может протекать с периодами улучшений, продолжительными иногда до нескольких недель, а то и месяцев. В таких случаях общая продолжительность страдания увеличивается до 8 и даже до 10 лет, однако неизбежно заканчивается смертью.

Причины этого заболевания, известного под названием "подострый склерозирующий панэнцефалит" (сокращенно – ПСПЭ), долгое время оставались неизвестными. Но вот с середины 60-х гг. ПСПЭ начинает привлекать пристальное внимание вирусологов.

Этому есть свое объяснение. Еще Дж. Даусон, внимательно изучая различные внутренние органы погибших от ПСПЭ детей, обнаружил и описал появление в клетках головного мозга каких-то телец, не встречавшихся в мозговых клетках при других болезнях. Ученый не прошел мимо этой находки, он знал, что подобного рода образования, называемые тельцами включений, нередко образуются в клетках разнообразных тканей при разных вирусных заболеваниях: оспе, бешенстве, герпесе, кори, эпидемическом конъюнктивите, гриппе, экстремелии, аденовирусной инфекции и др. Тельца включений представляют собой скопления размножающихся вирусных частиц. Они достигают значительных размеров (от 0,2 до 25 микронов) и могут быть круглой, овальной, удлинённой или эллипсоидной формы. Их расположение в клетке тоже неодинаково. Так, например, при бешенстве и оспе тельца включений формируются в цитоплазме клеток, при герпесе и желтой лихорадке – в ядрах. Характер расположения, вид, свойства (отношение к красителям) телец включений служат характерными показателями некоторых вирусных заболеваний, а их большие размеры делают их легко доступными для обнаружения в обычном световом микроскопе. Именно такое место заняли тельца включений при бешенстве и при оспе в лабораторной диагностике этих вирусных заболеваний.

Вот почему в эпоху пристрастного изучения медленных вирусных инфекций тельца включений при ПСПЭ, описанные еще в 1933 г., заинтересовали вирусологов.



Тельца включений (показаны стрелками) в культуре мозговых клеток, полученных от пациента, страдавшего подострым склерозирующим панэнцефалитом

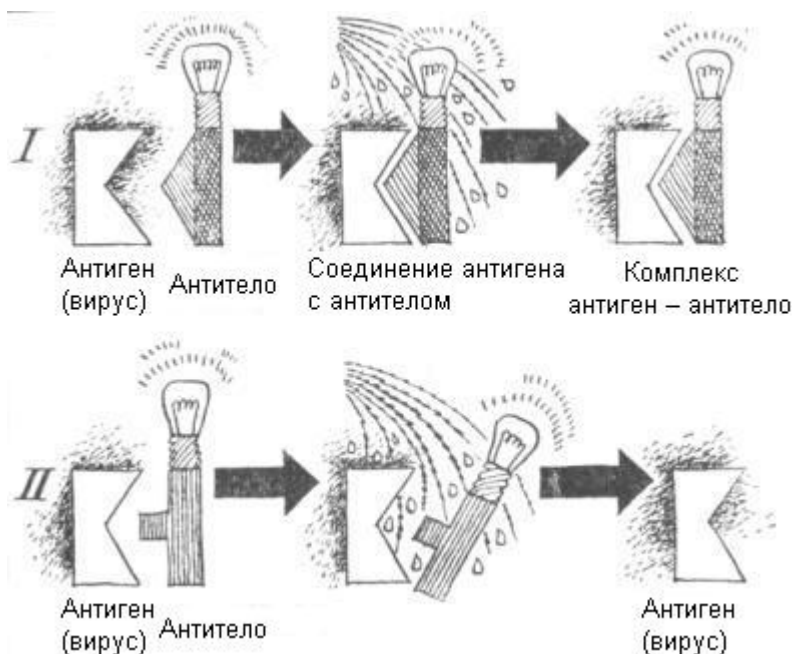
Каждому известно: первое, что интересует врача, выслушавшего жалобы больного, это анализ крови. Кровь, питающая клетки организма кислородом и снабжающая их всем необходимым для жизни, выводит углекислоту и шлаки и, таким образом, постоянно присутствует во всех даже самых отдаленных уголках нашего организма. Ей, как говорится, есть до всего дело. И несмотря на упорное стремление поддерживать свой состав на постоянном уровне, кровь, конечно же, быстрее всех других органов реагирует на различные неполадки, происходящие в нашем теле.

Поэтому прежде всего вирусологи решили заглянуть в кровь больных ПСПЭ детей. Ведь если ПСПЭ – вирусное заболевание, то наверняка организм ответит образованием антител на вирус-возбудитель.

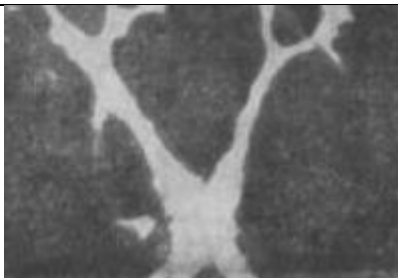
Заглянули и... поразились. В крови детей, больных ПСПЭ, обнаружили высокие титры противокоревых антител.

Для того чтобы оценить всю неожиданность этой находки, надо напомнить, что у нас с вами, читатель, в крови тоже присутствуют противокоревые антитела (мы ведь переболели в детстве корью). И в нашем организме титр таких антител, то есть то крайнее разведение, когда их противовирусная активность еще определяется, соответствует примерно 1:40. В крови же детей, страдающих ПСПЭ, титр противокоревых антител нередко достигает 1:16.000!

Этот факт не говорил, он кричал! Как глубоко был прав Дж. Даусон: скрупулезное изучение клеток головного мозга погибших от ПСПЭ показало – клетки действительно содержали тельца включений, которые как две капли воды были похожи на включения, характерные для вируса кори. Пошли дальше, и из мозговой ткани больных приготовили сверхтонкие срезы, которые можно рассматривать не только в световом, но даже и в электронном микроскопе. Этот прибор позволил выявить внутри таких телец включений большие скопления кореподобных вирусных частиц. Наконец, последнее косвенное доказательство причастности вируса кори к этому фатальному заболеванию получили с помощью метода флюоресцирующих антител: обычные (не сверхтонкие) срезы мозговых клеток погибших от ПСПЭ детей обрабатывают сыворотками, содержащими антитела к различным вирусам, а эти антитела помечены ярко светящимся веществом. Ясно, что свечение будет наблюдаться только в том случае, если антитела свяжутся с вирусом.



Схематическое изображение принципа, на котором основан метод флюоресцирующих антител. I – в реакции использованы антитела соответствующие данному вирусу; обработанные препараты клеток светятся (реакция положительная); II – в реакции использованы антитела, не соответствующие данному вирусу – при промывании такого препарата не связавшиеся с вирусом (антигеном) антитела удаляются, свечения не будет (реакция отрицательная).



Свечение мозговых клеток больного подострым склерозирующим панэнцефалитом, обработанных противокоревой флюоресцирующей сывороткой

Посмотрите на приведенную схему, и вы легко поймете, что антитела, не соответствующие данному вирусу, при отмывании среза клеток уйдут (будут смыты с него), а если сыворотка содержит как раз те антитела, которые соответствуют находящемуся в клетке вирусу, то они свяжутся с ним, и отмыванием их уже нельзя удалить из клеток. Значит, в таком препарате мы увидим свечение.

...Срезы мозговой ткани больных ПСПЭ обрабатывали различными сыворотками, но пораженные мозговые клетки светились ярким изумрудным светом только в том случае, если сыворотка была противокоревой.

Можно было только радоваться быстрому успеху исследований. Казалось, до получения прямого доказательства коревой природы заболевания остается всего один шаг – нужно лишь выделить из пораженной мозговой ткани коревой вирус... Но именно здесь ученых подстерегали большие трудности. И шаг растянулся на годы напряженнейших поисков в различных лабораториях мира.

При ПСПЭ поражения обнаруживают только в центральной нервной системе: прежде всего разрастается опорная ткань мозга – так называемая глия, что особенно резко выражено в белом веществе мозговых полушарий; распадаются миелиновые волокна, происходит жировое перерождение нервных клеток, вокруг сосудов мозга видны очаги воспаления.

Итак, поражения – в мозговой ткани, тельца включений – в мозговых клетках. Тогда, надеясь извлечь из пораженных мозговых клеток вирус, их принимают за разрушать, полученные суспензии освобождают от клеточных обломков и вводят животным. Безуспешно. Заражают теми же материалами клеточные культуры. И это не приносит никакого успеха.

Цель казалась уже близкой, когда начали из кусочков мозговой ткани получать клеточные культуры, обрабатывая ткань раствором трипсина. Клетки в культурах росли, сливались между собой в гигантские многоядерные клетки, в них видели характерные коревые включения, но... не видели вируса.

Еще одна интересная находка: пораженными мозговыми клетками попробовали заразить белых африканских хорьков – и у животных развился хронический энцефаломиелит.

Но появившийся лучик надежды готов был вот-вот погаснуть, потому что из мозга больных хорьков вирус не удавалось выделить никакими ухищрениями. Особую досаду это вызывало потому, что было обнаружено удивительное сходство клинических признаков болезни, характера поражений в мозгу и даже типа электроэнцефалограмм у таких животных и у людей больных ПСПЭ.

Настоящий успех в поиске выпал на долю группы исследователей из Национального института неврологических заболеваний в г. Бетезде (США). Коллектив американских вирусологов, руководимый Луизой Хорта-Барбоза, применил так называемый метод смешанных культур клеток: в матрасах вырастили однослойную культуру раковых клеток человека HeLa<sup>6</sup> и на этот ковер поместили мозговые клетки, предварительно приготовленные обработкой трипсином кусочков мозговой ткани больного ребенка.

Прошло несколько дней, и клетки HeLa начали сморщиваться, отъединяться друг от друга, а затем и вовсе распадаться.

Кто виноват? Вирус кори!

Действительно, в питательной среде такой двойной культуры клеток накапливалось все больше и больше вируса кори, который можно было очень просто определить, заражая чувствительные к нему новые клеточные культуры или, еще проще, посмотрев такую питательную среду в электронном микроскопе.

Значение результатов этих работ трудно переоценить. Прежде всего сделанное открытие доказывало, что вирус кори является возбудителем ПСПЭ. Но ведь ПСПЭ – типичная медленная инфекция! Значит, медленные инфекции могут вызывать не только такие загадочные и пока еще не до конца понятые вирусы, о которых мы с вами говорили раньше, но и наш «домашний» вирус кори? Да, это так и есть.

Открытие коревой природы ПСПЭ знаменовало собой важную веху в истории изучения всей проблемы медленных инфекций. Вспомните открытие у вируса висны структуры и свойств

<sup>6</sup> В 1952 г. в американской больнице умирала от рака шейки матки молодая негритянка Хелена Лейк (Helena Lake). Из кусочка взятой у больной перед смертью опухолевой ткани обработкой трипсином приготовили клеточную культуру. Эти клетки, названные по двум первым буквам имени и фамилии этой женщины, размножаются до сих пор и широко используются для культивирования в них вирусов во всех вирусологических лабораториях мира.

обычных вирусов. А главное – способности вызывать дегенерацию клеточных культур, что присуще широкому кругу инфекционных вирусов – возбудителей острых лихорадочных заболеваний.

Тогда открытия этих свойств вируса висны впервые поколебали ложное представление о существовании якобы особой группы «медленных вирусов», которые только одни и вызывают медленные инфекции. А вот выделение инфекционного вируса кори из мозговой ткани ребенка, больного ПСПЭ, уже разрушило такое представление до основания, ибо стало ясно, что в природе не существует «медленных» или «быстрых» вирусов, а есть способность, по крайней мере у некоторых вирусов, вызывать еще и медленную форму инфекционного процесса.

Так была окончательно сорвана маска с третьего лица вирусов!

Но вернемся к ПСПЭ. Это редкое заболевание, поражающее, как мы уже говорили, преимущественно детей и подростков. Однако нет правил без исключения: известны случаи этой болезни у людей в возрасте до 1 года и... в возрасте 58 лет. Частота болезни примерно равна 1 заболеванию на 1.000.000 жителей. При этом подмечено, что лица мужского пола болеют в 4 раза чаще, чем лица женского пола. И что еще характерно – из общего числа заболевших 85% случаев приходится на детей из сельской местности.

У большинства больных симптомы заболевания развиваются в возрасте 5 – 15 лет, и заболевают только те дети, которые ранее перенесли корь. Вы легко догадываетесь, что последнее утверждение сразу же ставит два нелегких вопроса, и на них надо давать ответы.

Вопрос первый: если ПСПЭ развивается спустя по крайней мере несколько лет после выздоровления от кори, то, значит, вирус кори вовсе и не покидает переболевший организм? Значит – да! И этому «да» есть свои фактические обоснования.

Прежде всего сохранение вируса кори в организме после перенесенного заболевания (латентная коревая инфекция) хорошо объясняет длительный, практически пожизненный противокоревой иммунитет (соглашение-то все же джентльменское!). Длительную латентную инфекцию подтверждают также и случаи ПСПЭ, развивающиеся иногда через много лет после кори. Например, описан случай ПСПЭ, развившийся спустя 17(!) лет после перенесенной коревой инфекции. И наконец, инфекционный вирус кори уже, как вы помните, выделяли из организма внешне здоровых людей. Еще в 1965 г. американская исследовательница Г. Эндерс-Рюкле выделила инфекционный вирус кори из клеток селезенки и лимфатических узлов внешне здорового 46-летнего мужчины, в детстве перенесшего корь и погибшего от несчастного случая. Мало того, ученая показала, что вирус кори после заражения им обезьян сохраняется в организме этих животных до 2 месяцев и ничем не проявляет при этом своего присутствия.

Справедливости ради напомним, что тогда, в 1965 г., эти результаты встретили, мягко говоря, весьма прохладный прием. Но вот спустя 4 года, после открытия коревой природы ПСПЭ, сразу вспомнили об этих работах, и их результаты по праву заняли достойное место среди аргументов в пользу доказательств длительной персистенции вируса кори после перенесенного заболевания.

Суммируя все ответы на первый вопрос, надо согласиться, что нет оснований отвергать длительную (а может быть, и пожизненную) персистенцию вируса кори после перенесенного заболевания. Но, ответив на первый вопрос, мы должны сразу задать себе...

вопрос второй: если корью (а мы все это прекрасно знаем) переболевают практически все и, следовательно, вирус кори персистирует в организме всех этих людей, то почему же, к счастью, столь редки (1:1.000.000) случаи заболевания ПСПЭ?

Трудный это вопрос, и пока что на него нет однозначного ответа. Одни ученые связывают развитие ПСПЭ с дефектностью вируса, персистирующего в организме, хотя при этом трудно понять, почему такой дефектный вирус может вдруг стать причиной развития столь тяжелых поражений. Другие полагают, что под действием каких-то пока неустановленных воздействий персистирующий вирус как бы «вскрывает» глубинные участки клеток, белки которых вызывают выработку «на себя» большого количества антител. Такие антитела и оказывают повреждающее действие на клетки. В этой последней точке зрения кроется объяснение нарушений иммунологического ответа организма больного ПСПЭ. Наконец, трудно отвергнуть еще одно предположение, согласно которому ПСПЭ возникает благодаря совместному действию персистирующих в мозговых клетках вируса кори и еще одного вируса, которому коревой вирус как бы прокладывает дорогу и способствует медленному распространению по клеткам мозговой ткани. Охватив большое количество клеток мозга, этот второй вирус (мы о нем еще будем специально говорить в дальнейшем) и приводит к развитию симптомов ПСПЭ.

Так или иначе, но признаем откровенно, что конкретные причины развития ПСПЭ не установлены, и над их выяснением уже не первый год напряженно трудятся вирусологи у нас в стране и за рубежом. Вместе с тем уже сегодня имеются очень важные факты, которые хотя и не до конца срывают покрывало с загадки ПСПЭ, но все же делают поиски достаточно целенаправленными.

Несколько лет назад в США были проведены детальные эпидемиологические исследования ПСПЭ. Для этого в различных районах страны тщательно отбирали только тех детей, забо-



левших ПСПЭ после 1966 г., у которых это заболевание было точно подтверждено и клиническим обследованием, и результатами лабораторных анализов.

Очень важно, что при этом отборе для каждого больного ребенка отыскивали соответствующий контроль – ребенка того же возраста и пола и проживающего в абсолютно тех же условиях (ведь все познается в сравнении!). Учитывались также все члены семьи, родители и близкие друзья больных и контрольных детей. Всего таким образом для обследования отобрали 43 больных ПСПЭ и 38 соответствующих им контрольных детей. Кроме того, обследованием были охвачены 176 братьев и сестер больных детей и 114 братьев и сестер контрольных детей. Все отобранные дети были тщательнейшим образом осмотрены, опрошены по заранее разработанной схеме и внимательно обследованы. И вот что удалось установить.

Оказалось, что больные ПСПЭ дети перенесли корь в значительно более раннем возрасте, чем контрольные дети. Так, из 43 больных ПСПЭ 31 ребенок переболел корью в возрасте в среднем 15 месяцев, остальные 12 детей вообще перенесли корь до 12-месячного возраста. А что же у контрольных?

В контрольной группе детей не было ни одного случая заболевания корью до года, и средний возраст заболевших составлял 48 месяцев. Итак, дети, перенесшие клинически выраженную корь лишь в двухлетнем возрасте, не заболели в дальнейшем ПСПЭ. Эти факты вновь заставляют нас вернуться к иммунологическим нарушениям при ПСПЭ. То, что при этом заболевании у ребенка нарушена функция (или функции) органов и тканей, ответственных за выработку иммунитета, можно считать твердо установленным. Судите сами, ведь в крови титр противокоревых антител 1:16 000, а организм все-таки не может справиться с инфекционным процессом.

Вот еще один пример того, что при вирусных заболеваниях антитела далеко не исчерпывают иммунологической вооруженности организма. Предполагают, что в случае ПСПЭ происходят какие-то поломки в механизмах клеточного иммунитета, хотя функция антителообразования при этом не только не снижается, а, как мы видим, даже патологически усиливается.

Давно и хорошо известно, что мать передает плоду через плаценту антитела ко многим возбудителям инфекционных болезней, чем и объясняется относительная невосприимчивость к ним детей в возрасте от 0 до 6 – 12 месяцев. К этому надо добавить еще и известную незавершенность развития у новорожденных органов и тканей, ответственных за выработку иммунитета. Отсюда понятно, что заражение ребенка в этот период вызовет и неполную иммунологическую реакцию самого организма ребенка, не столь энергичный отпор, который, видимо, слабо вооружит такой организм, например, в отношении вируса кори в будущем.

В каждой семье хорошо знают: чем раньше переболеет ребенок корью, тем легче он ее перенесет. Действительно, корь у детей старшего возраста чревата серьезными осложнениями.

Но, как мы теперь видим, детей очень раннего возраста следует особенно оберегать от кори. Это означает более внимательное отношение к случаям заболеваний корью в окружении ребенка. Это не означает рекомендации полной изоляции малютки; но, наверное, ребенку до двух лет рано еще сопровождать маму в кино, в магазины или без особой нужды разъезжать в общественном транспорте.

#### *История шестая: как овца обернулась волком (Врожденная краснуха)*

В 1829 г. было впервые описано детское заболевание под названием «краснуха».

У детей краснуха протекает легко. Спустя 18 дней после заражения появляется мелкопятнистая бледно-розовая сыпь сначала на лице и голове, а вскоре, буквально через несколько часов, высыпание распространяется на шею и туловище. Для краснухи характерна обильная сыпь на спине, ягодицах и разгибательных поверхностях рук и ног.

Через 2 – 3 дня сыпь исчезает так же внезапно, как и появляется, и не оставляет после себя никаких следов. Температура при краснухе не бывает особенно высокой. Она поднимается в период высыпаний, не превышает обычно 38,5°; а часто даже в этот период остается нормальной. Так или иначе, самочувствие заболевших детей может быть хорошим.

Как и многие другие детские болезни, взрослые переносят краснуху тяжелее. Более обильные высыпания сопровождаются и более высокой температурой, выражены катаральные явления (кашель, воспаление слизистых оболочек глаз, насморк, першение в горле), характерно болезненное увеличение заушных и затылочных лимфатических узлов.

Краснуха у взрослых часто осложняется поражением суставов или, что является самым серьезным, но, к счастью, редким осложнением, энцефалитом, (воспалением головного мозга).

Итак, краснуха у детей – легкое заболевание, как правило, протекающее гладко, без каких-либо осложнений. И такое легкое, безмятежное отношение к краснухе продолжалось более столетия, до тех пор, пока в 1941 г. из далекой Австралии не пришло тревожное сообщение: краснуха может вызывать врожденные уродства!

Австралийский врач Н. Грегг первым подметил тяжкие последствия, к которым приводит заболевание краснухой матерей во время беременности. Уже в своих первых описаниях ново-

рожденных, родившихся от таких матерей, Н. Грегг указал на главные поражения – катаракта, пороки сердца и глухота.

Односторонняя или двусторонняя катаракта (поражение хрусталика) представляет собой самый характерный клинический признак поражения органов зрения при врожденной краснухе. Катаракта может иметь место сразу при рождении или постепенно развиваться в период новорожденности, нередко сопровождаясь повышением внутриглазного давления (глаукома) и помутнением роговицы.

Пороки сердца при врожденной краснухе чаще всего связаны с незаращением в<sup>7</sup> протока (кровеносный сосуд, соединяющий во внутриутробном периоде легочную артерию с дугой аорты), сочетающегося с сужением легочной артерии. Мало того, при врожденной краснухе одновременно может быть найдено и сужение аорты или поражение ее клапанов, а также дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородок. Понятно, что все эти дефекты могут вызвать очень тяжелые расстройства кровообращения и кровоснабжения организма ребенка, приводящие к гибели в течение первого полугодия его жизни.

Потеря слуха, наверное, самый частый порок развития при врожденной краснухе. Она нередко сочетается с расстройствами вестибулярного аппарата (орган равновесия) и может быть односторонней или двусторонней и характеризоваться различной степенью выраженности.

Не надо объяснять, какой резонанс имело сообщение Н. Грегга и с каким пристальным вниманием врачи начали изучать это заболевание. И чем тщательнее велось это изучение, тем более разнообразная картина поражений детского организма вставала перед глазами. Помимо описанных выше поражений органов зрения, органов слуха и сердечно-сосудистой системы, врожденная краснуха, как оказалось, сопровождается и другими признаками аномалий развития, которые с различной частотой описываются клиницистами. Так, например, у ребенка с врожденной краснухой часто обнаруживаются анемия и резкое уменьшение кровяных пластинок – тромбоцитов, увеличение печени и селезенки, воспалительные процессы в печени, пневмония, менингоэнцефалит, гастроэнтерит, отставание в физическом развитии и пониженный вес.

Не менее разнообразными и тяжелыми оказываются признаки поражения центральной нервной системы: сонливость или, наоборот, повышенная возбудимость, судороги, параличи, снижение интеллекта иногда до полной идиотии.

Новорожденные дети с типичной картиной врожденной краснухи выглядят маленькими по сравнению со здоровыми новорожденными, что обусловлено задержкой клеточного деления в процессе их внутриутробного развития. У таких детей, как правило, отмечают незаращение переднего родничка и поражение трубчатых костей, выражающееся в чередовании участков уплотнения и разрежения костной ткани.

Даже при далеко не полном рассмотрении симптомов и нарушений при врожденной краснухе бросается в глаза небывалый размах патологических изменений, и это очень характерно. Именно ни один из перечисленных выше симптомов сам по себе еще не характеризует этой болезни, а только их комплекс.

Не правда ли, странно, что при врожденной краснухе, как ни при каком другом заболевании, страдает каждый орган, каждая ткань. Для того чтобы понять причину этого всеобъемлющего поражения, давайте проследим судьбу вируса.

Начнем с того, что зараженная вирусом краснухи мать передает вирус плоду. Вирус проникает в плод через кровеносные сосуды плаценты в период вирусемии (присутствие вирусов в кровяном русле), который у заразившейся матери продолжается примерно в течение недели до появления сыпи и нескольких дней после периода высыпания. Непреложность этого факта убедительно доказана выделением вируса краснухи из крови, мочи, конъюнктивальной жидкости, кала, костного мозга и носоглотки 80 – 90%(!) новорожденных детей. Когда же попытались обследовать органы погибших детей, то вирус был обнаружен в сердце, мозгу, почках, печени, легких, щитовидной железе, вилочковой железе и в селезенке.

Значит, в результате внутриутробного заражения вирус краснухи присутствует всюду и сохраняется в органах и после рождения ребенка.

Но персистенция вируса в организме новорожденного оказывается неодинаковой и по своей продолжительности зависит от того, в какой период беременности произошло заражение. Весь период беременности принято делить на три равные части, называемые триместрами (по 3 месяца каждый). Если внутриутробное заражение плода произошло в первом триместре, то персистенция вируса в организме ребенка продолжается на протяжении нескольких месяцев и даже лет после рождения. При заражении на втором или третьем триместре беременности персистенция вируса в организме плода заканчивается до окончания беременности.

<sup>7</sup> В норме боталлов проток после рождения перестает функционировать и в срок от 2 недель до 6 месяцев полностью зарастает, превращаясь в связку. Если боталлов проток остается открытым и после 1 года жизни, то возникает ряд тяжелых нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, вирус располагается практически во всех органах и тканях плода, а в случае раннего заражения – и в организме новорожденного. Чтобы выяснить, что может означать присутствие вируса краснухи в клетках различных тканей, провели специальные исследования клеточных культур, полученных из тканей погибших детей, и установили два очень важных факта. Во-первых, вирус краснухи снижает скорость размножения зараженных клеток; во-вторых, сроки выживания таких клеток оказываются меньшими по сравнению со сроками выживания незараженных клеток.

Вот теперь многое становится ясным. Например, почему максимальное число аномалий и пороков развития обычно наблюдают у грудных детей, зараженных в первые 2 месяца их внутриутробной жизни, в то время как при более позднем заражении частота и тяжесть таких нарушений заметно снижается. Дело в том, что в развитии каждого органа существует свой так называемый критический период, то есть период закладки этого органа. Для глаза и сердца периоды закладки соответствуют 4 – 7-й неделям, для мозга – 3 – 11-й, а для органов слуха – 7 – 12-й неделям. Заметьте, что все эти сроки не превышают по времени первого триместра. Отсюда легко понять, сколь тяжелы будут последствия отмеченного выше действия вируса краснухи на клетки, находящиеся в стадии самого интенсивного размножения и дифференцировки. К этому следует добавить и пониженное кровоснабжение тканей плода из-за поражения вирусом сосудов плаценты.

Очень большую услугу в изучении врожденной краснухи оказали опыты на животных. Так, если обезьян заразить на 25-й день беременности вирусом краснухи, то у новорожденных детенышей обнаруживаются поражения костей, кожи, глаз и других органов. Лучшими из мелких лабораторных животных для опытов оказались хорьки, крысы, кролики. У последних также воспроизводилась внутриутробная краснушная инфекция. Вирус способен размножаться в организме хомяков, морских свинок, мышей-сосунков и при этом персистировать до нескольких месяцев.

Анализ обширных исследований и наблюдений врожденной краснухи позволил ученым составить следующую схему развития этого страдания:



Особенно интенсивные исследования врожденной краснухи начались с середины 60-х гг. после ряда вспышек краснухи и заметного увеличения новорожденных с аномалиями развития. Тяжкие последствия краснухи становятся все более заметными на фоне огромных успехов по снижению детской заболеваемости и смертности.

Надо напомнить, что врожденные уродства могут вызываться и наследственными причинами, и в результате различных неблагоприятных внешних воздействий. И среди таких воздей-

ствий оказываются порой различные вирусы. Например, вирус цитомегалии, герпеса, гриппа, кори, оспы и др. Но первое место в этом грозном ряду занимает все-таки вирус краснухи. Вот несколько цифр.

В США ежегодно от врожденных уродств умирает более 60.000 новорожденных детей, а у многих выживших на всю жизнь остаются врожденные дефекты. Во время эпидемии в этой стране в 1964 – 1965 гг. 50.000 беременных женщин переболели краснухой, и в результате родилось 20.000 детей с врожденными уродствами. Об этой трагедии писала американская исследовательница Д. Хорстман:

«Многие из этих детей умерли, а многие остались слабоумными; затраты на их лечение и содержание оцениваются во много миллиардов долларов; но как оценить горе и страдание их родителей и семей».

Американские эпидемиологи указывают, что в среднем в течение 10 лет примерно 100.000 беременностей осложняются краснухой. В последние годы эпидемии краснухи регистрировались не только в США, но и в других странах мира.

Р. А. Канторович из Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР обнаружил, что у нас в стране показатели частоты врожденных уродств на 1000 доношенных новорожденных возросли с 5,38 в 1960 г. до 10,4 в 1971 г.

Эпидемиологи внимательно изучили источники вируса и пути его передачи. Особенно опасным источником рассеивания вируса краснухи в окружающей среде оказался ребенок с врожденной краснушной инфекцией. Установлено, что в течение первого месяца жизни вирус краснухи выделяется у 84% таких новорожденных, с первого по четвертый месяцы – у 62%. через 5 – 8 месяцев – у 33%, через 9 – 12 месяцев – у 11% и спустя 13 – 20 месяцев после рождения – у 3% детей.

Описан случай выделения вируса краснухи из хрусталика трехлетнего ребенка и даже из мочи 29-летней женщины, у которой при рождении были зарегистрированы признаки врожденной краснухи, хотя в последующие годы повторного заражения как будто не отмечалось.

Теперь легко понять причины не раз описанных случаев заболевания краснухой среди больничного персонала и вспышки краснухи в хирургических отделениях больниц, в которых лежали дети с врожденными уродствами.

Вирус краснухи нередко посещает те места, где его, казалось, совсем не ждали. Американские исследователи наблюдали вспышки заболевания в военных казармах. Например, на военной базе в Форт Дик за 2 месяца переболели все 100% восприимчивых лиц.

Вспышки краснухи наблюдали и у нас в стране среди военных, в профессионально-технических училищах, в студенческих и рабочих общежитиях. Однако в СССР краснухой болеют в основном дети дошкольного возраста в организованных коллективах. Но так как для детей и взрослых краснуха не представляет сколько-нибудь серьезной опасности, то главное внимание медицинская служба, конечно, сосредоточивает на разработке мер защиты от вируса беременных женщин. Такие меры хорошо известны и их полезно знать в каждой семье.

Советские вирусологи О. Г. Анджапаридзе и Г. И. Червонский рекомендуют изолировать больного ребенка из коллектива на срок не менее двух недель после появления сыпи, ибо заболевший ребенок распространяет вирус довольно продолжительное время. При этом строго рекомендуется ни в коем случае не допускать контакта беременных женщин с больными детьми и даже с детьми, которые, в свою очередь, контактировали с больным ребенком. Последнее соображение связано с тем, что у таких контактных детей может развиваться латентная краснушная инфекция, которая, как мы с вами хорошо понимаем, самим детям не повредит, но вызовет риск заражения беременной женщины.

Ну а если беременная женщина все же заразилась?

Прежде всего – немедленно обратиться к врачу! Если беременная женщина заболела в первый триместр и факт заболевания будет подтвержден тщательным клиническим, эпидемиологическим и лабораторным обследованиями, то это будет служить абсолютным показанием для искусственного прерывания беременности.

А что же делать, если стал известен контакт беременной женщины с больным краснухой? В этом случае, не мудрствуя лукаво, следует срочно (!) обратиться к врачу. Такая поспешность связана с необходимостью обнаружения в организме женщины появления и нарастания противокраснушных антител. Если даже при обследовании антител к вирусу краснухи не обнаружат, то беременная должна находиться под пристальным клиническим наблюдением, и у нее через 10 – 20 дней вновь возьмут кровь для определения противокраснушных антител, которые могут появиться при бессимптомной форме инфекционного процесса.

Будущие матери, остерегайтесь волка в овечьей шкуре!

#### *История седьмая: Трудное знакомство (Амиотрофический боковой склероз)*

А 1876 г. известный французский невропатолог Шарко дал классическое описание заболевания центральной нервной системы, которое он назвал «амиотрофический боковой склероз».

Болезнь начинается с появления слабости в кистях рук. Затем развивается медленно прогрессирующая атрофия мелких мышц кисти, ладонь становится сглаженной, межкостные промежутки обозначаются все более выраженно, и постепенно кисть приобретает форму так называемой «когтистой лапы».

Со временем атрофия захватывает мышцы предплечья, плеча и туловища. Для мышц ног характерны параличи при одновременном повышении мышечного тонуса (спастические параличи). Отсюда нарушенная походка, а в поздних стадиях больной совсем уже не может двигаться. Голос становится сиплым или теряется вовсе, жевание и глотание затруднены. Атрофируются мышцы языка, губ, глотки. Эти последние симптомы болезни служат грозными предвестниками надвигающегося смертельного исхода.

Причины развития столь тяжелых явлений при амиотрофическом боковом склерозе кроются в поражении и гибели нервных клеток передних и боковых участков спинного мозга. Именно с этим и связано наименование страдания, включающего в себя мышечную атрофию (отсюда амиотрофический) и поражение боковых участков спинного мозга (отсюда боковой).

Амиотрофическим боковым склерозом заболевают в основном люди в возрасте от 30 до 60 лет. Средний возраст заболевших соответствует 52 – 53 годам. Женщины болеют вдвое чаще мужчин. Заболеваемость не зависит от времени года, она сходна среди людей умственного и физического труда, и показатели смертности от амиотрофического бокового склероза в различных странах Европы, Америки и в Австралии существенно не различаются между собой.

В нашей стране амиотрофический боковой склероз регистрируется во всех климатических зонах в среднем по 1,2 случая на 100.000 человек населения, колеблясь в отдельных районах от 0,5 до 2,5.

Советские невропатологи О. А. Хондкариан и Г. А. Максудов проанализировали распределение заболеваемости амиотрофическим боковым склерозом по возрастам в 52 городах СССР и получили следующую картину:

Возраст больных	Число больных
20 – 30 лет	63
31 – 40 лет	363
41 – 50 лет	337
51 – 60 лет	383
61 – 70 лет	283
71 – 80 лет	27

В мире амиотрофическим боковым склерозом ежегодно заболевают 20.000 человек. На фоне повсеместного относительно равномерного его распространения в акватории Тихого океана обнаружены два очага, отличающихся необычайно высокими уровнями заболеваемости.

Один из них находится на полуострове Кию, расположенном в южной части японского острова Хонсю. Здесь в гористом районе есть несколько деревень, в которых смертность среди жителей от амиотрофического бокового склероза за последние 20 с лишним лет составила 14,4 на 1000 человек населения, что в 23,8 раза превосходит средние показатели для Японии.

Средний возраст начала заболевания соответствует  $53,5 \pm 5,7$  лет с диапазоном от 39- до 68-летнего возраста. Болезнь, как правило, тянется от 1 года до 7 лет.

Японские исследователи провели тщательное обследование заболевших, подробно анализировали истории болезни умерших, долгое время изучали особенности быта жителей. Но так и не сумели обнаружить ничего такого, что можно было бы хоть подозревать в качестве причины столь необычно частой заболеваемости.

Другой очаг амиотрофического бокового склероза располагается в районе Марианских островов и в особенности на острове Гуам. В 1952 г. было начато изучение неврологических заболеваний среди жителей островов Марианского архипелага и вскоре обнаружили, что амиотрофический боковой склероз у туземцев племени чаморро встречается в 100(!) раз чаще, чем в других частях света.

Удивление возросло еще больше, когда в 1956 г. доказали, что заболеваемость среди чаморро, родившихся на Марианских островах, но живущих в Калифорнии (США), встречается столь же часто, как и среди представителей этого племени, продолжающих жить на островах.

Естественно, эти находки породили много споров, и, казалось, наиболее веским выглядело мнение о генетической природе амиотрофического бокового склероза. Но мнение – не факт. И тут как нельзя кстати представился случай проверить, так ли это.

На севере Марианского архипелага среди жителей острова Сайпан с населением 7000 человек, кроме чаморро, проживают каролинцы, эмигрировавшие несколько столетий назад с Каролинских островов. Они живут обособленно и практически не смешиваются с чаморро, что было подтверждено опросом пожилых людей и изучением сведений из церковных книг. Таким образом, в условиях о. Сайпан можно было проводить сравнительные исследования на чаморро и каролинцах, сосуществующих вблизи друг от друга, но отличающихся в культурном и в генетическом отношении.

Анализ полученных данных подтвердил высокую заболеваемость амиотрофическим боковым склерозом среди чаморро (около 7 случаев на 1000 человек населения) и одновременно выявил... высокую же заболеваемость среди каролинцев, соответствующую 5 случаям на 985 жителей острова. Это сходство в заболеваемости ясно указывало на значение какого-то внешнего фактора в возникновении амиотрофического бокового склероза на островах Марианского архипелага. Предпринятые поиски не дали тогда никаких результатов.

Хотя и до сих пор не установлена истинная причина этой болезни, характер поражений спинного мозга и особенности течения заболевания будили в умах исследователей предположение о его вирусной природе. В 1952 г. известный советский невропатолог Н. В. Коновалов выступил горячим сторонником целесообразности поисков вируса-возбудителя амиотрофического бокового склероза. Вскоре такие поиски и были начаты Л. А. Зильбером в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР совместно с Институтом неврологии АМН СССР и Институтом экспериментальной патологии и терапии АМН СССР.

Мы с вами помним, что, начиная поисковые исследования подобного рода, ученые прежде всего вводят пораженную ткань каким-либо животным с тем, чтобы постараться вызвать у них развитие признаков патологического процесса, который затем можно будет последовательно передавать от животного к животному.

Исходя из таких соображений, Л. А. Зильбер и З. Л. Байдакова попытались перенести заболевание на мышей и морских свинок, которым в мозг вводили разрушенную мозговую ткань людей, погибших от амиотрофического бокового склероза.

Животные не болели. Однако с помощью специальной иммунологической реакции на животных в мозговом веществе погибшего от амиотрофического бокового склероза человека было выявлено присутствие какого-то неизвестного белкового вещества. Тогда Л. А. Зильбер и А. М. Гардашьян решили продолжить опыты на мышах, руководствуясь тем, что эти животные все же очень восприимчивы ко многим вирусам, поражающим нервную систему. Ученые проявили упорство.

...Солевые экстракты спинного и головного мозга умерших, а также и спинно-мозговую жидкость вводили в мозг мышам. Мыши не болели. Тогда через несколько дней у таких животных, в свою очередь, брали мозговую ткань, приготавливали из нее экстракт и вновь вводили в мозг здоровым животным. Мыши оставались здоровыми, но у них снова брали мозговую ткань...

И так до 10 пассажей. У одной мыши на 6-м пассаже появились признаки паралича задних конечностей – из мозга животного немедленно был приготовлен экстракт и введен здоровым животным.

Заболевания нет.

Вновь сделан пассаж. Тот же результат. Взятых в опыты мышей не всех использовали для проведения очередного пассажа – часть наблюдали после заражения до 6 месяцев, но...

Несмотря на введение мышам мозговых экстрактов, полученных из мозговой ткани 6 людей, погибших от амиотрофического бокового склероза, и проведения многих перевивок, воспроизвести заболевание на этих животных ученым не удалось. В чем дело?

Может быть, вируса в мозговой ткани больных людей очень мало для того, чтобы вызвать заболевание у нового хозяина – мыши?

Тогда ученые используют высокоскоростные центрифуги, чтобы осадить предполагаемый в мозговых экстрактах вирус: экстракты мозга людей, погибших от амиотрофического бокового склероза, вращают в центрифуге, где ускорение силы тяжести превышает силу земного притяжения в 60.000 раз; осадок вводят в мозг мышам. Заболевания нет.

Наконец, зараженных мышей, прежде чем им ввести испытуемый материал, обрабатывают иммунодепрессантами – специальными химическими соединениями, резко угнетающими защитные функции организма и таким образом повышающими его восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Никакого эффекта!

Та же участь постигла и опыты на куриных эмбрионах и клеточных культурах, но и это не обескуражило исследователей.

11 мая 1956 г. экстракты мозга умершей от амиотрофического бокового склероза больной Ж. вводят в мозг обезьянам породы макака резус под кличками Мышь и Соболь. Потянулись месяцы ожидания результатов...

Через год у самки Мышь были отмечены незначительные изменения, которым поначалу не придали особого значения, но еще через полтора года у нее обнаружили уже явные нарушения двигательной функции конечностей, постепенно прогрессирующие в последующие меся-

цы. В мае 1959 г. обезьяна была забита, и экстракт ее спинного мозга был введен в мозг двум самцам – Пеану и Пинцету. Спустя много месяцев и у этих животных развиваются признаки заболевания, но если у Пинцета они впервые проявились через 8,5 месяца, то у Пеана – почти через 5 лет. Мозговые экстракты и от этих обезьян вновь вводят в мозг здоровым животным. На этот раз из 7 зараженных макак только у 3 через 1, 1,5 и 3,5 года развились легкие неврологические изменения.

А что же стало с обезьяной Соболя? Ведь этому самцу вводили тот же самый мозговой экстракт, что и самке – Мыши.

Соболь в течение нескольких лет оставался совершенно здоровым. Но прошло 3 года, и у обезьяны появились нарушения движения одного пальца передней лапы. Казалось – пустяк, но к концу 5-го года обезьяна начала терять в весе, у нее уменьшился объем некоторых мышц задних лап, появились двигательные нарушения. Большую часть дня Соболь предпочитал лежать на полу.

Почти через 6 лет после заражения мозговой экстракт Соболя ввели в мозг 6 макакам, и у двух из них затем наблюдались легкие признаки неврологических нарушений.

Описанные выше опыты не были единственными: ученые предпринимали попытки найти вирус в мозговых экстрактах, приготовленных из мозговой ткани 22 больных людей, погибших от амиотрофического бокового склероза. В опытах в общей сложности использовали 36 обезьян, среди которых были не только макаки, но и павианы, и зеленые африканские мартышки. И вот что еще очень важно: у 17 из 36 зараженных обезьян развились или легкие неврологические расстройства, или характерные двигательные нарушения, но и в тех, и в других случаях ученые находили качественно сходные изменения в центральной нервной системе, напоминающие по своему характеру и расположению картину поражения мозговой ткани людей, погибших от амиотрофического бокового склероза.

Казалось, многолетние усилия ученых начинают давать плоды и приближается время, когда можно будет близко познакомиться с возбудителем и этой медленной инфекции человека. Но, к сожалению, знакомство откладывалось...

Опубликование результатов, конечно же, вызвало живейший интерес исследователей из различных лабораторий мира.

В 1962 г. Л. А. Зильбер привез в лабораторию К. Гайдушека мозговую ткань обезьяны второго пассажа. Советский и американский исследователи вместе заразили 10 обезьян, но, взяв у них кусочки мозговой ткани спустя 3, 8, 30 и 48 месяцев, не обнаружили в них никаких патологических изменений.

Позднее американские вирусологи К. Гайдушек и К. Джиббс сделали попытку воспроизвести амиотрофический боковой склероз на обезьянах после заражения их растертыми сгустками крови или растертыми мозговыми клетками, полученными от больных, погибших в США. Безуспешно!

Тогда американские вирусологи заразили обезьян суспензиями мозговой ткани, полученной от погибших от амиотрофического бокового склероза людей племени чаморро. Опять безуспешно.

Что же делать дальше? Искать!

И поиски продолжают. Недавно немецкие ученые В. Мюллер и Ф. Хильгеншток описали необычный случай амиотрофического бокового склероза, при котором им удалось выделить вирус из спинномозговой жидкости больного.

...Мужчина, проживающий в сельской местности, почувствовал первые признаки заболевания в возрасте 30 лет, после чего болезнь медленно прогрессировала. При клиническом обследовании у больного обнаружили странный, нехарактерный для амиотрофического бокового склероза признак – увеличенное количество клеточных элементов в спинномозговой жидкости, что ученые объяснили ранним началом заболевания и длительным его течением.

Через 5 лет после первых признаков болезни у больного взяли немного спинномозговой жидкости и ввели ее в мозг мышам-сосункам. Мышата оставались здоровыми. Тогда мозговую ткань таких мышат растерли и ввели новой партии сосунков. Опять никакого результата. Но, начиная с 4-го пассажа, мышата начали проявлять признаки заболевания, а после 6-го заражение мышат вызывало их гибель. Кто виноват?

Ученые после 12-го пассажа ввели мозговую ткань таких зараженных мышей кроликам с тем, чтобы вызвать в организме кролика образование антител на вирус, который послужил причиной гибели мышат-сосунков (если, конечно, такой вирус там есть).

Прошло 2 недели. У кролика взяли кровь, отделили сыворотку и стали смотреть, какой из целого набора вирусов можно нейтрализовать такой кроличьей сывороткой. И представьте, такой вирус обнаружили – сыворотка четко нейтрализовала активность... арбовирусов (мы с вами о них уже говорили!).

Значит, арбовирусы могут вызывать амиотрофический боковой склероз? Нет, об этом еще говорить рано, хотя при обследовании больных амиотрофическим боковым склерозом в боль-



нице Вюрцбургского университета (ФРГ) у них в крови антитела к арбовирусам обнаруживали значительно чаще, чем у лиц, страдающих другими заболеваниями. Почему же рано?

Самое главное – мы пока не знаем характера поражений, которые вызывает выделенный немецкими учеными вирус, кстати, названный ими «вирус ШУ» (SCHU). Кроме того, выделение из организма какого-либо вируса еще вовсе не означает, что именно он служит причиной развития заболевания. А разве можно исключить, скажем, латентную инфекцию в организме больного амиотрофическим боковым склерозом, которую могут поддерживать различные вирусы, в том числе и какие-либо из группы арбовирусов? Нет, пока такой возможности исключить нельзя. И наконец, остается без ответа еще один вопрос. Если антитела к вирусу ШУ (примем вариант, что именно он – возбудитель амиотрофического бокового склероза) так широко распространены и так легко сейчас определяются, то почему ни много лет назад Л. А. Зильбер, ни после его смерти его ученица А. М. Гардашьян, проводившая разносторонние обследования больных амиотрофическим боковым склерозом, ни разу не обнаружили у них в крови или в спинномозговой жидкости специфических для этого заболевания антител? Эти ученые потратили на такие поиски более 10 лет, однако все было тщетно.

Но будем же справедливы! Неизмеримо легче задавать вопросы, высказывать недоверие или просто молча отрицательно качать головой, нежели добывать результаты. Главное – искать! И любой полученный при этом результат важен, если он будит мысль, вызывает пусть даже острейшую дискуссию и тем самым способствует проведению новых поисков, а значит, движению вперед.

И эти поиски продолжаются. Их не оставляют ни в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР, ни в Институте экспериментальной патологии и терапии АМН СССР.

Медленные инфекции не раскрывают своих тайн сразу – для этого требуется большое упорство!

#### *История восьмая: зло рождает зло (Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия)*

История открытия этой медленной инфекции человека, словно бы в миниатюре, повторяет путь Б. Сигурдсона к открытию медленных инфекций среди овец 25 лет назад. И хотя здесь не было многочисленных разъездов из одного конца страны в другой, не было многолетнего изучения десятков и сотен случаев массовых заболеваний, все же...

Швед Карл-Эрик Эстрём и два американца – Эллиот Мэнкол и Эдвард Ричардсон опубликовали в 1958 г. в английском журнале «Мозг» результаты своей совместной работы, которую они несколько лет проводили в больницах Бостона (США). Исследователи детально описали развитие заболеваний и смерти у трех людей разных профессий и возрастов. Да и болезни-то у них были неодинаковые, но тем не менее...

Случай первый. У швеи 71 года, 19 лет страдавшей хронической лейкемией, неожиданно развились признаки быстро прогрессирующего неврологического заболевания, и смерть наступила через 4 месяца после появления таких симптомов. При патологоанатомическом исследовании органов и тканей обнаружены широко распространенные очаги поражения в белом веществе мозговых полушарий.

Случай второй. Женщина 73 лет. Бухгалтер. 5 лет страдала хронической лейкемией. Обнаружены признаки быстро прогрессирующего неврологического заболевания, и смерть наступила спустя 4 месяца после их появления. На вскрытии: широко распространенный процесс распада белого вещества головного мозга.

Случай третий. 42-летний мужчина, администратор, на протяжении нескольких лет страдал болезнью Ходжкина (лимфогранулематоз)<sup>8</sup>. Обнаружены быстро прогрессирующие признаки развития неврологического заболевания. Смерть наступила через 2,5 месяца после их первого появления. На вскрытии: многочисленные очаги распада белого вещества в обоих полушариях головного мозга.

Итак, у мужчины и женщин разных возрастов и разных профессий, страдающих различными болезнями, неожиданно обнаруживают признаки развития какого-то нового заболевания, которое очень быстро приводит больных к смерти. Эстрём, Мэнкол и Ричардсон вспомнили, что такой же комплекс симптомов описывали другие исследователи при иных тяжелых болезнях – туберкулезе, саркоидозе и др. Вновь описанное страдание называли «прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия», отразив в нем прогрессирующий характер развития, а также многоочаговость поражения белого вещества головного мозга (от греческого слова *Ieukos*, что значит «белый»).

Вскоре сообщение Эстрёма, Мэнкола и Ричардсона было подтверждено и в других странах мира, где ученые также обнаружили развитие этого редкого заболевания. Его наиболее частым признаком оказывается появление слабости или ограничения в движениях конечностей с какой-либо одной стороны – правой руки и правой ноги, левой руки и левой ноги. Очень харак-

<sup>8</sup> Дополнительно см.: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>



терно поражение зрения, которое первоначально выражается в общем его снижении, а затем в выпадении одной половины поля зрения или даже полной слепотой. Односторонний характер поражений влечет за собой и одностороннее нарушение чувствительности. К этому могут присоединиться головокружения, иногда столь выраженные, что больной может падать. Расстраивается глотание, нарушается речь. В конечной стадии заболевания лицо больного становится асимметричным, развиваются признаки нарушения ориентировки, появляются беспричинный смех, плач. Больной впадает в прострацию.

Все эти признаки нового заболевания развиваются в связи с быстро прогрессирующим разрушением белого вещества головного мозга, образованного нервными волокнами различного функционального назначения. Малые очаги разрушения быстро увеличиваются и сливаются между собой. Одновременно образуются новые очаги. Тщательный клинико-анатомический анализ – сопоставление развития симптомов с изменениями в больном органе – свидетельствует о том, что смерть лиц, страдавших прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, наступает в связи с разрушительным действием на мозговую ткань очагов поражения, именно специфических для прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, хотя те заболевания, которые в конце концов осложняются прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, и сами по себе являются смертельными.

Получается так, словно приговоренный к смерти больной приговаривается к ней еще раз – на фоне одной смертельной болезни развивается вторая. Причем если первая тяжелая хроническая болезнь может, как мы видели выше, медленно развиваться годами, то первые симптомы прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии появляются и нарастают незадолго до гибели, и этот срок обычно не превышает 3 – 4 месяца.

К числу таких злостных заболеваний, которые порождают другое зло, теперь относятся лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), различные виды лейкоемий системная красная волчанка, лимфосаркома, миллиарный туберкулез, раковая болезнь. Но ведь при всех этих заболеваниях – это установлено – происходит выраженное угнетение иммунологической реактивности организма, и он уже не может оказывать сопротивления инфекционным агентам.

Нет ли здесь связи с развитием прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии? Высказанное предположение вскоре получило свое зловещее подтверждение – прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия развилась у пациента, которому пересадили... почку!

Картина начинала проясняться. При пересадках любых органов и тканей пациентам (их называют реципиентами) проводят специальный курс иммунодепрессивной терапии. Цель этого курса – резко ослабить иммунологическую реакцию организма, стремящегося отторгнуть пересаженную ткань. Иммунитет подавляется либо рентгеновским облучением, либо специальными химическими веществами.

Однако подавление иммунитета могло быть всего лишь условием развития прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии. А в чем же истинная причина этой болезни?

Собирание улик продолжалось. Еще в 1967 г. обнаружили, что у реципиентов с пересаженными почками (они все проходили курс иммунодепрессивной терапии!) вдруг развивались вирусные инфекции, вызванные вирусами герпеса или цитомегаловирусом. Но ведь эти вирусы хорошо известны их способностью формировать в организме человека скрытую форму инфекции. Помните, мы говорили о пожизненной персистенции вируса герпеса в нашем организме?

Оказалось, что у пациентов с пересаженными почками спустя год или даже более во множестве развиваются... бородавки. А ведь бородавки вызывает вирус!

Первый луч надежды блеснул, когда в мозговых клетках погибших от прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии обнаружили тельца включений. Затем клетки с такими включениями были нарезаны на специальном приборе, и полученные ультратонкие срезы поместили в электронный микроскоп – тельца включений содержали вирусные частицы!

Они были невелики, около 40 нм. Но их нельзя было назвать незнакомцами – вирусные частицы очень походили на представителей уже известного вирусного семейства папова! Это столь неожиданно, почти по-русски звучащее наименование образовано из первых слогов названий вирусов ПАпилломы, ПОлиоми и ВАкуолизирующего вируса.

Вирусы семейства папова содержат ДНК, довольно устойчивы к нагреванию (выдерживают полчасовое нагревание при 60°C); вызывают образование опухолей в организме некоторых животных, в частности, бородавки у человека.

На представителей таких-то вирусов и оказались похожими частицы, увиденные при электронной микроскопии срезов мозга людей, погибших от прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии. Как видим, история розысков виновника прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии во многом начала повторять события, связанные с установлением возбудителя подострого склерозирующего панэнцефалита. Забегая вперед, заметим, что она и закончилась столь же успешно.

В апреле 1970 г. в больницу для ветеранов штата Висконсин (США) поступил 38-летний мужчина, в течение 8 лет страдавший болезнью Ходжкина. Госпитализация была вызвана прогрессирующим развитием левосторонних параличей. Исследование маленького кусочка мозга

позволило установить диагноз: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия. Через 3 месяца больной умер.

Спустя 10,5 часа из мозговой ткани, как раз там, где располагались типичные поражения, были взяты кусочки, из которых приготовили экстракты, и ими заразили культуру мозговых клеток эмбриона человека. Через 12 дней в зараженных культурах развилась картина клеточной деструкции, а в питательной среде (да и внутри пораженных клеток) под электронным микроскопом увидели вирусные частицы.

Вирус можно было размножать, заражая все новые и новые клеточные культуры. Показательно, что в исходной мозговой ткани умершего от прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии человека вирус содержался в концентрации более чем 1.000.000 инфекционных единиц в 1 г ткани!

По инициалам того же самого 38-летнего мужчины выделенный вирус-возбудитель прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии назвали вирусом JC. Между прочим вирус JC, как оказалось, обладает выраженной онкогенной способностью – при введении его в мозг или под кожу новорожденным хомякам у них развиваются опухоли.

Не удивляйтесь, но вирус JC оказался не единственным возбудителем прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии человека.

В 1972 г. другая группа американских исследователей, на этот раз из штата Мэриленд, из мозговой ткани двух больных, страдавших прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, выделила два вируса при совместном культивировании мозговых клеток из очагов поражения с клетками зеленой африканской мартышки. Эти два вируса, отличаясь по некоторым свойствам от вируса JC, оказались очень близкими уже известному вирусу из семейства папова – обезьяньему вакуолизирующему вирусу, о котором мы говорили выше (вирус OB40).

Итак – три вируса; но для полноты картины надо сказать и о четвертом. Он, правда, был выделен из мочи молодого суданца, подвергавшегося на протяжении 4 месяцев иммунодепрессивной терапии после пересадки почки. И этот вирус, названный по инициалам больного «вирус ВК», оказался типичным представителем семейства папова-вирусов.

Несмотря на то что вирус ВК не был выделен от больных прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, его нельзя исключить из списков по крайней мере возможных возбудителей этой медленной инфекции человека. И вот почему. Сыворотки крови больных прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, как выяснилось, содержат очень высокие концентрации антител к вирусу ВК! Мало того, в 1971 г. был описан случай развития прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у человека после проведения ему курса иммунодепрессивной терапии как раз в связи с пересадкой почки!

В последние годы вирус ВК изолировали из мочи еще пяти пациентов с пересаженными почками, а вирус JC обнаружили в мозговой ткани еще одиннадцати (!) человек, страдавших прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией.

Таким образом вирусы семейства папова в случаях угнетения иммунологической реактивности организма могут вызвать развитие в нем этой медленной инфекции. Отсюда понятен крайний интерес к распространению этих вирусов среди людей. И для того чтобы иметь об этом представление, предприняли широкие серологические исследования – поиски антител к различным представителям семейства папова-вирусов. Вот их результаты.

Антитела к вирусу JC обнаружены у 58% обследованных, к вирусу ВК – у 69% и к вирусу OB40 – у 5% обследованных лиц. Интересно отметить, что процесс накопления таких антител, особенно к вирусам JC и ВК, наиболее интенсивен у людей на протяжении первых 14 лет жизни. Данные серологической разведки свидетельствуют о широком распространении вирусов папова, персистирующих в организме людей с раннего детства.

Теперь, объединив все, что мы знаем о прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, мы можем представить, что это заболевание развивается в результате активации вируса из семейства папова, длительно поддерживавшего латентную форму инфекции в организме человека. В качестве активирующего агента выступает заболевание, снижающее иммунологическую реактивность организма-вирусоносителя, в результате чего персистирующий вирус папова либо проникает в мозговую ткань, либо (если он до этого уже персистировал в мозге) начинает интенсивно размножаться. И в том, и в другом случаях вирус вызывает развитие мозговых поражений, характер которых, кстати сказать, хорошо подтверждают опыты в клеточных культурах.

В заключение обратим ваше внимание на ту тесную связь, которая существует между латентной инфекцией, вызванной вирусами папова, и медленной инфекцией (прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией) в организме одного и того же хозяина – человека. Пример этой медленной инфекции ярко иллюстрирует представление о тесной взаимосвязи различных форм инфекционного процесса при вирусной персистенции, когда одна форма вирусной персистенции может переходить в другую. Подобные изменения нередко носят разнообразный характер и вовсе не ограничиваются переходом, например, латентной инфекции только в медленную. Действительно, латентная аденовирусная инфекция особенно осенью и весной

часто переходит в хроническую, отличающуюся длительно протекающим периодом недомогания с головными болями, слабостью и невысокой температурой. А, скажем, латентная герпетическая инфекция может перейти в острую форму инфекционного процесса порой с тяжело протекающим герпетическим энцефалитом.

Каковы причины всех этих изменений? Вот главный вопрос, ответ на который раскроет не только тончайшие механизмы вирусной персистенции, но и позволит подойти к управлению этим, пока еще мало подвластным процессом.

### *История девятая: кто виноват? (Рассеянный склероз)*

В 1835 г. французский патолог Крювелье, составляя свой атлас патологической анатомии различных страданий человека, включил в него и описание впервые обнаруженных им изменений в нервной системе, которые он назвал пятнистым или островковым склерозом. Прошло 33 года, прежде чем соотечественник Крювелье известный невропатолог Шарко дал подробное клиническое описание и выделил как самостоятельную болезнь рассеянный склероз – наиболее, как теперь установлено, распространенную медленную инфекцию, поражающую центральную нервную систему человека.

Во всем мире в наши дни предполагается более 500.000 больных рассеянным склерозом, распределение которых по странам и континентам отличается большим своеобразием. Прежде всего болезнь неизвестна на экваторе, но в северных широтах заболеваемость достигает 70 и более случаев на 100.000 человек населения, резко колеблясь в различных странах. Так, в США от 30 до 64, в Канаде от 32 до 40, в Швеции 51, в Великобритании 50, в Северной Швейцарии около 70, а в Северной Ирландии даже 79 случаев на 100.000 населения.

В нашей стране с ее огромной протяженностью с запада на восток и с севера на юг показатели заболеваемости также колеблются, заметно снижаясь в южных и восточных районах. Так, в Белоруссии на 100.000 населения регистрируют 25 больных, в Литве – 32,3, в Москве – 32,6, в Латвии – 37, в Эстонии – 39. В северных и западных районах Украины заболеваемость в 1,5 – 3 раза выше, чем в южных и восточных. В Армении, Таджикистане, в Восточной Сибири регистрируются единичные случаи рассеянного склероза.

Редко эта болезнь встречается в Японии, Индии, Китае, КНДР, Южной Корее, Турции, Иране, Ираке, в Южной и Центральной Америке, Африке. А, скажем, жители МНР, Эфиопии, аборигены Австралии и представители южноафриканского племени банту рассеянным склерозом вообще не болеют. Характерно, что в Израиле заболеваемость среди иммигрантов из стран Северной и Центральной Европы значительно выше по сравнению с иммигрантами из стран Южной Европы, Азии и Африки.

Клиническая картина рассеянного склероза отличается медленным развитием симптомов и большой продолжительностью, иногда достигающей десятков лет.

Нередко развитию болезни предшествует стадия предвестников: утомляемость ног, нарушения чувствительности, боли, быстро проходящие нарушения функции глазодвигательных мышц, кратковременные расстройства зрения. Эти симптомы могут появиться за много лет до развития ясной картины болезни. Они держатся непродолжительное время и порой исчезают до того, как больной успеет обратиться к врачу.

Симптомы собственно рассеянного склероза отличаются большим разнообразием. Больной жалуется на головокружения, тошноту. У него случайно могут быть обнаружены патологические рефлексы, клонусы (когда резкое смещение, например, коленной чашечки или стопы кверху сопровождается их ритмичным толчкообразным подергиванием). Больной жалуется, что у него быстро устают ноги; развиваются толчкообразные подергивания глазных яблок, нарушается координация движений рук. Последний симптом легко выявляется так называемой пальценосовой пробой: больного просят вытянуть руку, а затем, закрыв глаза, дотронуться до кончика носа.

Сильное дрожание делает невозможным письмо и резко затрудняет всякие целенаправленные движения. Больной не в состоянии сам есть, расплескивает пищу, не успевая донести ложку до рта. Часто в состоянии покоя можно наблюдать дрожание головы, выражающееся в колебательных движениях вперед или в стороны.

Двигательные расстройства захватывают и группы мышц, участвующих в акте речи: развивается скандированная речь, при которой больной как бы говорит по слогам. Меняется походка, поскольку нарушается координация движений при ходьбе: больного бросает в стороны, как пьяного.

Очень характерны расстройства чувствительности, выражающиеся в ощущении онемения или ползания мурашек по краю предплечья и кисти. Повышенная утомляемость и некоторая тугоподвижность ног служат первыми признаками будущих параличей, однако полный паралич ног наступает только в тяжелых, далеко зашедших случаях. К этому времени обнаруживаются и расстройства психики: ослабление критики, больной эйфоричен, нередко приступы насильственного смеха или плача. Иногда развивается апатия, появляются мысли о самоубийстве. Прогрессирование заболевания сопровождается развитием признаков слабоумия.

Рассеянный склероз отличается длительностью течения, для которого характерны ремиссии (периоды временного улучшения). Особенно выражены ремиссии в начальных стадиях заболевания, продолжающиеся иногда неделями, месяцами и даже годами (до 10 лет). Но затем вновь появляются старые симптомы, развиваются новые, обычно более тяжелые. С каждым годом ремиссии становятся все менее продолжительными и менее выраженными. Болезнь длится многие годы, больной становится глубоким инвалидом, прикованным к постели. При этом, конечно, резко снижается сопротивляемость организма, и смерть может наступить от посторонних заболеваний или осложнений, таких, как уросепсис, воспаление легких, туберкулез, пролежни.

В самом названии – рассеянный или множественный склероз – точно сконцентрирована самая суть процесса, происходящего при этом заболевании. В различных участках головного и спинного мозга обнаруживаются розовато-серые пятна различных размеров и очертаний. Эти участки по своей консистенции заметно плотнее нормальной мозговой ткани. Множественные, рассеянные по всей мозговой ткани склерозированные очаги получили название склеротических бляшек. Они имеют размеры от микроскопических зерен до таких, которые занимают весь поперечник спинного мозга, или даже до гигантских форм, захватывающих почти целое полушарие головного мозга. Количество бляшек варьирует от единичных до десятков или даже сотен.

Бляшка образуется в результате очагового распада миелиновой оболочки (мягкая наружная оболочка, состоящая из жировых соединений и одевающая нервное волокно), удаления продуктов распада и последующего разрастания на месте образовавшегося дефекта рубцовой ткани. Отсюда и более плотная консистенция такой склеротической бляшки. Уже давно замечено, что место расположения бляшек и их величина точно определяют особенности клинических проявлений болезни.

Итак, рассеянный склероз как самостоятельное заболевание известен почти полтора столетия. За это время клиника страдания была подвергнута самому тщательному и разностороннему анализу, различные вариации ее описаны в многочисленных статьях, обзорах и руководствах. Тем не менее причина заболевания до сих пор остается неизвестной.

150 лет – немалый срок. Было время исследователям задать себе этот вопрос: кто виноват?

Еще 100 лет назад известные французские невропатологи Шарко и Мари предполагали инфекционную природу рассеянного склероза. Эта идея получила мощный стимул в «эру великих микробиологических открытий», и за последние 60 лет самые различные микроорганизмы предлагались в качестве возбудителя рассеянного склероза. В 1917 г. Кун и Штейнер предложили спирохету; в 1930 г. Чевессю – выделенный из спинномозговой жидкости больного особый микроб сферической формы; М. С. Маргулис, В. Д. Соловьев и А. К. Шубладзе в 1946 г. – вирус, выделенный от больного острым энцефаломиелитом. К этому списку можно добавить вирус герпеса, вирус лимфоцитарного хориоменингита, микроб туберкулеза и другие микроорганизмы вплоть до вируса скрепи. Действительно, как справедливо замечено в редакционной статье английского журнала «Ланцет» (1974), «идеи относительно причины множественного склероза в течение долгого времени напоминали флюгер в медицине, колеблясь от одной модной теории к другой...».

Справедливость этого замечания легко понять, если вспомнить, что, помимо инфекционной теории, причину рассеянного склероза пытались объяснить ролью наследственных факторов, интоксикацией, травмой, авитаминозами, недостатком микроэлементов, аллергией и др.

Шли годы, надежды сменялись разочарованиями, но накопленный врачами более чем вековой опыт клинико-анатомического изучения рассеянного склероза все более заставлял продолжать поиск именно инфекционного агента. В последние годы этот поиск приобрел целенаправленный характер, чему в особой мере способствовали два обстоятельства.

Первое из них связано с сообщением Адамса и Ямагавы в 1962 г. о повышенном содержании у больных рассеянным склерозом противокоревых антител. Второе – с обнаружением в мозговых клетках больных и погибших от рассеянного склероза различных вирусоподобных структур, которые удастся рассмотреть с помощью электронного микроскопа.

И вот здесь надо отметить одну важную особенность обеих этих находок – и вирус кори, и те вирусоподобные структуры, которые находили под электронным микроскопом в мозговых клетках больных, по современной классификации принадлежат одному и тому же семейству, а именно семейству так называемых парамиксовирусов. Следовательно, фронт поисков сузился еще более, и это принесло свои плоды.

Прежде всего и у нас в стране, и за рубежом началось (и проводится до сих пор) тщательнейшее изучение противовирусных антител в организме больных рассеянным склерозом. И в первую очередь, конечно, всех интересовали противокоревые антитела.

Для того чтобы иметь представление о полученных результатах, приведем несколько цифр из работы советских ученых В. И. Хозинского и И. А. Карасевой, обследовавших в 1974 г. несколько тысяч сывороток людей различного пола и возраста, в том числе 155 сывороток от больных рассеянным склерозом:

	Средний титр
Больные рассеянным склерозом	1 : 194
Здоровые взрослые люди	1 : 60
Дети от 1 до 9 лет, спустя 1 – 1,5 месяца после выздоровления от кори	1 : 112
Лица в возрасте от 10 до 50 лет с различными заболеваниями нервной системы (энцефалит, энцефалопатия, менингоэнцефалит, арахноидит, радикулоневрит, эпилепсия и др.)	1 : 60
Больные подострым склерозирующим панэнцефалитом	1 : 2522

Как видите, в сыворотке больных рассеянным склерозом средние титры противокоревых антител более чем втрое превосходят титры у здоровых взрослых людей, у людей, страдающих другими заболеваниями нервной системы, и даже несколько превышают концентрацию антител в крови детей, переболевших корью.

Эти факты, разумеется, обострили интерес к вирусу кори, как к возможному возбудителю рассеянного склероза. Вирус кори вновь под подозрением! Но...

Вы, наверное, обратили внимание и на последнюю строчку приведенной выше таблицы: в сыворотке людей, больных подострым склерозирующим панэнцефалитом – медленной инфекцией с твердо установленной коревой природой, – титр антител в сыворотке крови в 13 (!) раз выше, чем при рассеянном склерозе.

Казалось, позиции вируса кори как возбудителя рассеянного склероза несколько пошатнулись. Эти сомнения были усилены – вскоре поступили сообщения, что при рассеянном склерозе в крови повышается титр антител не только к вирусу кори, но и к вирусам краснухи и паротита... Единственным утешением служило то, что оба названных вируса также представляют клан парамиксовирусов.

Но кто же тогда виноват?

На помощь пришли новые факты. Выяснилось, что при рассеянном склерозе противокоревые антитела синтезируются... в мозговой ткани больных. Становилось понятным, почему титры противокоревых антител относительно ниже в сыворотке, чем в спинномозговой жидкости. А синтезируются ли антитела к вирусу кори в мозговой ткани при подостром склерозирующем панэнцефалите?

Да! Тоже синтезируются. Мало того, картина вновь усложнилась: оказалось, что при этой медленной инфекции все синтезированные антитела обладали противокоревой активностью, тогда как при рассеянном склерозе – только часть таких вновь образованных антител была способна связываться с вирусом кори. Вновь вирус кори вызывал сомнения как истинный возбудитель рассеянного склероза тем более что в мозговой ткани больных выявили синтез антител также к вирусам краснухи, паротита, герпеса, парагриппа и др.

Казалось, картина становится все более и более запутанной. Но давайте повременим с выводами и проследим дальнейшие поиски возбудителя рассеянного склероза. А такие поиски продолжались, и их целью было прямое обнаружение персистирующего вируса – виновника заболевания.

...В неврологической клинике Геттингенского университета (ФРГ) от рассеянного склероза умерли две женщины. Через 3 часа после смерти каждой из них были взяты кусочки мозговой ткани, из которых в дальнейшем приготовили клеточные культуры. При электронной микроскопии в культурах обнаруживали вирусоподобные структуры, опять же характерные для представителей семейства парамикровирусов, однако никакими биологическими методами присутствия вируса выявить не удавалось. Тогда культуру мозговых клеток смешали с культурой клеток, приготовленной из почки зеленой африканской мартышки, добавили вещество, способствующее слиянию клеток между собой, и стали наблюдать.

Через несколько дней в смеси клеток обезьяньей почки и мозговых клеток, приготовленных из кусочка свежей склеротической бляшки, стали проявляться признаки присутствия какого-то вирусного агента: клетки изменили свою морфологию, начали адсорбировать на себе эритроциты человека и морской свинки, чего раньше никогда не наблюдалось. Клетки хорошо росли и размножались, их много раз пересевали с одного матраса на другой; наконец, на 20-м пассаже питательную жидкость такой смешанной культуры ввели в куриный эмбрион. И обнаружили вирус! Находку развели в 100 раз и снова заразили куриные эмбрионы, и вновь в них ясно было видно вирусное размножение, потому что вирус вновь достигал высокой концентрации.

Культуру клеток из свежей мозговой склеротической бляшки вели в лаборатории под номером 6/94, и поэтому новоявленный вирус нарекли «вирус 6/94». Познакомимся с ним поближе.

Вирус 6/94 оказался близким родственником давно и хорошо известных парагриппозных вирусов. Антитела парагриппозных вирусов хорошо нейтрализовали активность вируса 6/94. Близкими были эти вирусы и по составу нуклеиновой кислоты, и по структуре белков. Но оказалось, что существуют и весьма важные различия.

Наиболее существенные из них были связаны с температурой размножения: в отличие от известных парагриппозных вирусов вирус 6/94 в 100 раз лучше размножался при 33°C, чем при 37°C. Одновременно этот вирус обладал более выраженной способностью вызывать слияние клеток в культуре, что подтверждается и повышенной способностью разрушать оболочки эритроцитов.

Очень любопытно вел себя вирус 6/94 в мозговых клетках: 10-минутная обработка трипсином вируса, размножавшегося в куриных эмбрионах, не изменяла его инфекционного титра, а точно такая же обработка вируса, предварительно выращенного в мозговых клетках, в 10.000 (!) раз повышала его инфекционность для... мозговых клеток.

Настало время подытожить все эти сведения. Итак, в мозговой ткани людей персистирует парагриппозный вирус, медленно размножающийся при температуре 37° С (может быть, поэтому он и персистирует долгое время?), обладающий способностью вызывать слияние клеток (очень важная особенность для развития патологического процесса!). Вместе с тем такой вирус обладает в 10.000 раз более выраженным инфекционным потенциалом для мозговой ткани.

Все эти выводы оказалось возможным сделать благодаря исследованиям пяти вирусологов разных стран: Мейлена, Копровского, Ивасаки, Кекала и Мюллера.

Вот как оценивают итоги своей работы двое из них: Хилри Копровский (Центр по изучению рассеянного склероза Вистар-института в штате Пенсильвания, США) и Фолкер Мейлен (Институт вирусологии при Вюрцбургском университете, ФРГ).

Оба ученых прежде всего обращают внимание на крайнюю трудность выделения вирусов из мозговой ткани больных рассеянным склерозом, напоминая о подобных же препятствиях при выделении вируса кори из мозга больных подострым склерозирующим панэнцефалитом. Исследователи прямо указывают, что успешная изоляция инфекционных агентов при рассеянном склерозе должна рассматриваться скорее как исключительный случай, нежели как правило...

Но вот вирус выделен. Что это может означать?

Для более обстоятельного ответа на этот вопрос полезно обсудить результаты исследования противовирусных антител в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом. Главный результат этих исследований – повышение антител к различным парамиксовирусам (к вирусам кори, краснухи, паротита, парагриппа).

Что касается повышения уровня противокоревых антител, то некоторые ученые связывают его с определенной универсальностью вируса кори, опираясь на доказанную коревую природу подострого склерозирующего панэнцефалита у детей и подростков. Рассуждают так: вирус кори, персистирующий в организме человека после перенесенной кори, при каких-то неблагоприятных условиях может вызывать развитие различных медленных инфекций:

если патологический процесс начинает развиваться в раннем возрасте, то это будет клинически выражаться в виде подострого склерозирующего панэнцефалита;

если в более позднем – это приведет к развитию клинической картины рассеянного склероза.

Однако такая стройная на вид теория не в состоянии отвергнуть и других точек зрения. Например, мнения, что при развитии рассеянного склероза, сопровождающегося нарушениями в иммунной реакции организма, происходят вторичные иммунологические сдвиги в отношении ряда персистирующих вирусов, в том числе и вируса кори. Как видим, эта точка зрения никак не отражает причинной роли вируса кори при этой медленной инфекции. Кстати сказать, одним из веских возражений против коревой природы рассеянного склероза служит отсутствие (или крайняя редкость) заболевания в некоторых районах мира, где тем не менее население все-таки болеет корью.

А теперь вновь вернемся к вирусу 6/94. Открывшие его ученые, ссылаясь на уже известное нам повышение титров антител к различным представителям семейства парамиксовирусов, не без основания полагают, что вирус 6/94 пока является единственным реальным кандидатом на роль возбудителя рассеянного склероза.

Пожалуй, главным итогом последнего десятилетия можно считать все более распространяющуюся убежденность исследователей в вирусной природе этой медленной инфекции. И результаты эпидемиологических наблюдений вносят свой вклад в укрепление такого представления. В самом начале этой истории мы уже говорили о весьма своеобразном мировом распространении рассеянного склероза. Здесь надо еще подчеркнуть, что лица, эмигрировавшие из широт с высокой заболеваемостью, все же сохраняют высокую степень риска заболеть.

Рассеянный склероз особенно часто поражает лиц в возрасте от 20 до 30 лет. До 20-летнего возраста заболевают лишь 8%, после 50 – 7 % людей.

Все эти данные позволили высказать мнение, что контакт с возбудителем, возможно, наступает до возраста полового созревания и что латентный период заболевания продолжается от 3 до 23 лет.

Пути передачи возбудителя остаются неизвестными, так же как и неизвестен пока источник заражения. Ясно одно – им едва ли может быть больной человек, поскольку повышенной заболеваемости среди медицинского персонала неврологических отделений больниц или среди людей, ухаживающих за больными, не наблюдалось никогда.

Конечно же, наиболее важный вопрос в исследовании рассеянного склероза связан с точным выяснением природы его возбудителя. И продолжающиеся поиски в этом направлении, несомненно, в самое ближайшее время увенчаются успехом.

Однако будем справедливы и напомним, что не только вирусологи и эпидемиологи, но и невропатологи продолжают вести постоянный поиск новых диагностических методов, новых лечебных средств. Именно это обстоятельство и позволило двум крупным советским клиницистам-невропатологам Д. А. Маркову и А. Л. Леонович в их прекрасной книге «Рассеянный склероз» (М., «Медицина», 1976, с. 6) утверждать: «Полученные клинические, лабораторные и экспериментальные данные, преимущественно последнего периода позволяют уточнять диагноз заболевания, особенно его ранних форм, лучше понимать природу «рассеянной загадки» и более рационально подходить к терапии и профилактике рассеянного склероза».

#### *История десятая: болезнь пушистых красавиц (Алеутская болезнь норок)*

В 1941 г. на одной из звероводческих ферм штата Орегон (США) была выведена новая разновидность норок с красивой серо-голубой окраской меха. Порода назвали алеутской в связи с большим сходством цвета меха с окраской голубых алеутских лисиц. Но не прошло и нескольких лет, как среди вновь полученной породы начали замечать признаки заболевания, всегда заканчивавшегося гибелью зверьков.

Исключительно красивая окраска меха, конечно же, способствовала быстрому распространению алеутской породы норок во многих норководческих хозяйствах США и других стран. Но вместе с алеутскими норками на фермы приходит и их болезнь. Такое совпадение не осталось незамеченным, и в первой же работе американских исследователей Г. Хатсау и Дж. Горхэма, опубликованной в 1956 г., болезнь получает название алеутской. Казалось, над новой породой животных тяготел злой рок. Болезнь в течение длительного времени протекает скрытно, и у животных на протяжении года или более трудно обнаружить признаки страдания (если по каким-нибудь другим причинам не произойдет резкого ослабления организма). Во время скрытого течения болезни от одного или нескольких зверьков, как правило, успевает заразиться все поголовье.

Когда болезнь становится явной, она протекает как типичная медленная инфекция с постепенным нарастанием симптомов и смертельным исходом.

Животные становятся вялыми, угнетенными, у них развивается шаткая походка. Норки не выходят из своих домиков, их мучает сильная жажда (что обусловлено поражением почек): животные много и подолгу пьют, а зимой во время заморозков долго лижут лед в поилках. Отмечается сонливость, глаза западают, мех становится тусклым, задерживается линька. Из рта и носа появляются кровотечения, а в результате внутренних кровотечений кал приобретает черный цвет. За несколько дней до гибели норки теряют аппетит, у них развиваются конвульсии, судороги и параличи задних конечностей. Прогноз при алеутской болезни норок всегда неблагоприятный. Гибель животных происходит на фоне развивающегося общего истощения.

При вскрытии погибших животных удивляет несоответствие тяжелого клинического течения заболевания характеру тех изменений, которые обнаруживают во внутренних органах. Бросаются в глаза увеличенная печень, имеющая цвет красного дерева, резко увеличенная (в 2 – 5 раз) селезенка и поражения почек. Причина всех этих изменений кроется в развитии самого характерного для алеутской болезни норок признака – плазмцитоза. Плазмциты – крупные одноядерные клетки белой крови – образуются в костном мозге, селезенке, печени, лимфатических узлах. Главной функцией плазматических клеток является синтез и выделение гамма-глобулинов крови, в том числе и антител. При алеутской болезни норок в костном мозге число плазмцитов резко увеличено, эти клетки наводняют ткани печени, селезенки, лимфатических узлов, образуют скопления вокруг мелких сосудов. Обилие плазматических клеток делает понятным и резкое повышение в крови больных животных гамма-глобулина (гипергаммаглобулинемия): если у незараженных норок его уровень составляет 0,74г на 100см<sup>3</sup> сыворотки, то у зараженных он иногда достигает 11г на 100см<sup>3</sup>. Такое увеличение выработки гамма-глобулина влечет за собой нарушения в общем балансе белкового синтеза.

В связи с распространением заболевания среди алеутских норок долгое время предполагали, что причина болезни связана с генетическими особенностями этой чудесной породы. Но вот из органов погибших животных приготовили суспензии, пропустили их через бактериаль-

ные фильтры и ввели здоровым животным как алеутской породы, так и норкам с иной окраской меха.

Животные заболели! Полученный результат наводил на мысль о вирусной природе алеутской болезни. И действительно, вскоре был выделен вирус алеутской болезни норок, частицы которого имеют форму икосаэдра диаметром 23нм. Вирус оказался устойчивым к действию эфира, фторуглерода и некоторых ферментов. Характерна повышенная устойчивость вируса к нагреванию, правда в меньшей степени, чем у вируса скрепи. Так, например, после 30-минутного прогрева при 56° С вирус не снижает своей активности, при 60° С – лишь частично, а для полной инактивации вируса требуется прогревание при 80° С.

Выделение вируса алеутской болезни сразу же открыло и новые возможности в изучении этого заболевания. И первый вопрос, который был задан исследователями в связи с избытком гамма-глобулина в крови зараженных норок, состоял в следующем: где же противовирусные антитела?

Ответ вызвал немалое удивление: антитела при алеутской болезни норок накапливаются в крови в количествах, которые превосходят титры антител при всех других вирусных заболеваниях! И, надо заметить, что точность такого утверждения не вызывает ни малейшего сомнения, потому что титры антител многократно определяли с помощью разнообразных диагностических методов, всегда подтверждавших предыдущий результат.

Так, например, при использовании иммунофлюоресцентного метода активность противовирусных антител обнаруживалась даже при разведении сыворотки в 100.000 раз, а применение реакции связывания комплемента давало еще более высокий результат: активность антител сохранялась при разведении сыворотки крови до 260.000 (!) раз.

Мы с вами уже говорили о необычайно высоких титрах противокоревых антител при ПСПЭ (до 1:16.000). Но то, что обнаружено при алеутской болезни норок, как видим, далеко превышает все «рекорды». Поэтому иммунологические особенности этой медленной инфекции стали предметом пристального изучения.

Прежде всего оказалось, что столь резко выраженная иммунная реакция на вирус алеутской болезни почти не изменяет характера иммунологического ответа организма больных животных на другие антигены. Но самое важное заключалось в том, что противовирусные антитела, соединяясь даже в очень высокой концентрации с вирусом алеутской болезни, не вызывают нейтрализацию вируса, а образуют... так называемый инфекционный комплекс «вирус – анти-тело».

Сохранение инфекционной способности вируса в таких комплексах убедительно доказывалось возможностью его последующего выделения с помощью различных методических приемов вплоть до простого добавления к нему избытка сыворотки. Оказалось, что не сам по себе вирус, а именно комплекс «вирус – анти-тело» вызывает развитие поражений в органах. Особенно тяжелые поражения обнаружились в результате отложения инфекционных комплексов в почках. Кстати сказать, смерть норок при алеутской болезни наступает обычно как раз от развития почечной недостаточности. Метод флюоресцирующих антител позволяет обнаруживать в срезах почечной ткани картину, при которой (на фоне резко выраженного воспалительного процесса) вдоль стенок почечных капилляров располагаются противовирусные антитела и сам вирусный антиген, хорошо выявляемый после несложной предварительной обработки препарата.

Невиновность самого вируса в развитии как характерных для алеутской болезни поражений, так и клинических признаков заболевания была ярко продемонстрирована в опытах с циклофосфамидом – иммунодепрессантом (веществом, резко подавляющим в организме образование антител). После заражения норок в их организме начинается размножение вируса, которое наиболее интенсивно происходит в селезенке, печени и лимфатических узлах. На 10-й день концентрация вируса в 1 г этих органов достигает огромных величин – 1.000.000.000 инфекционных доз. Но если при этом норкам вводят циклофосфамид, то животные и внешне остаются вполне здоровыми, а в их внутренних органах не развиваются поражения, характерные для алеутской болезни.

Напротив, если же в организм зараженных животных вводить сыворотку крови, содержащую противовирусные антитела, то это повлечет за собой быстрое развитие характерных поражений и быстрее, чем обычно, – развитие клинических проявлений болезни.

Результаты изучения иммунологических особенностей алеутской болезни норок позволили ясно представить и патогенез этой медленной инфекции, в котором теперь четко разграничивают две фазы: инфекционную и аутоиммунную. Первая из них включает в себя размножение вируса, образование вслед за этим противовирусных антител и последующее формирование комплекса «вирус – анти-тело»; вторая фаза характеризуется повреждающим действием такого инфекционного комплекса на клетки тканей, «вскрытие» которых сопровождается выделением в кровяное русло внутренних, до того скрытых белков – такие белки вызывают в организме выработку антител «на себя». Накопление больших количеств антител к собственным белкам клеток организма (аутоантител) приводит к прогрессирующему развитию патологических про-



цессов, обусловленных уже поражением клеток антиклеточными антителами, и заканчивается гибелью животных.

Благодаря особенностям иммунологических событий алеутская болезнь норок отнесена к группе заболеваний, которая так и называется – «болезни иммунных комплексов». Этим названием как бы стремятся подчеркнуть главный механизм патогенеза – повреждающее действие на клетки инфекционного комплекса «вирус – антитело». Среди других представителей этой группы заболеваний такое повреждающее действие при алеутской болезни выражено наиболее ярко.

Выделение вируса алеутской болезни открыло широкие возможности для выяснения восприимчивости к нему и других пород норок. Оказалось, что болезнь поражает все породы норок, но все же алеутские норки отличаются развитием более тяжелых поражений и гибелью в более ранние сроки. Норки относятся к отряду Carnivora, семейству Mustelidae, в которое, кроме того, входят также ласки, скунсы, выдры, хорьки, куницы, барсуки и россомахи. Тем не менее после заражения вирусом только у хорьков обнаруживали противовирусные антитела и развитие характерных поражений органов, а у скунсов – только образование противовирусных антител. Лабораторные линии мышей, морских свинок, хомяков, крыс и кроликов оказались нечувствительными к вирусу и не реагировали на его введение ни повышением уровня гамма-глобулина, ни развитием характерных поражений.

Алеутская болезнь норок в настоящее время встречается в США, Канаде, Англии, Норвегии, Швеции, Финляндии, Польше и других странах, где развито норководство. Ее распространению в немалой степени способствовали разведение цветных пород норок и интенсивный межгосударственный обмен племенными животными. В СССР алеутская болезнь норок была установлена В. А. Панковым в 1965 г., и в последние годы регистрировалась в различных норководческих фермах центральных, западных и восточных областей.

Вирус, персистирующий в организме норок, выделяется с мочой, слюной и калом и передается здоровым животным путем непосредственного контакта либо через вдыхаемый воздух.

Недавно показан еще один путь передачи – через комаров. Выяснено, что вирус алеутской болезни сохраняется в организме комара до 35 дней и при этом размножается. Эта находка значительно усложняет существующее представление о путях передачи инфекционного агента.

Наконец, твердо установлена и вертикальная передача вируса.

Норки спариваются один раз в год ранней весной и спустя 50 дней приносят, как правило, четырех детенышей, которые к 7 месяцам достигают размеров взрослой особи. На звероводческих фермах норок забивают в ноябре – декабре, вскоре после появления у них зимнего меха.

Вирус, персистирующий в организме беременной самки, проникает в плаценту, а оттуда – в плод. Щенята, родившиеся от зараженных самок, нередко сами оказываются скрытыми вирусносителями. Уже говорилось, что скрытая форма инфекции при алеутской болезни норок очень характерна. При этом в крови определяется умеренная гамма-глобулинемия, титры антител также не достигают астрономических величин, а характерные для заболевания поражения внутренних органов иногда и вовсе отсутствуют. Но, что важно, – несмотря на внешнее благополучие, в крови, лимфатических узлах, кишечнике, почках, печени и селезенке определяется инфекционный вирус.

Скрыто инфицированные норки, как подчеркивают советские исследователи И. И. Дукур, В. А. Чижов, В. П. Акулова, особенно чувствительны к любым неблагоприятным воздействиям внешних условий. Стоит появиться в хозяйстве какой-либо острой инфекции, и в первую очередь гибнут норки – скрытые носители вируса алеутской болезни. С наступлением заморозков вода в поилках замерзает, и страдающие жаждой животные (при поражении почек) вновь оказываются под угрозой гибели. На этом основании разработаны специальные правила содержания норок и ухода за ними на фермах, не благополучных по части алеутской болезни. Для этого прежде всего регулярно проводят обследования поголовья с помощью реакции со специальным йодным реактивом, чтобы выявить животных с гипергамма-глобулинемией. Таких животных, естественно, не оставляют на племя, а лишь доводят до периода снятия шкурки.

А теперь – об опасности вируса алеутской болезни норок для людей. Крупные американские специалисты по алеутской болезни Д. Портер и О. Ларсен сочли два описанных ранее случая алеутской болезни у людей ошибочными и в этой связи провели в 1974 г. специальные сравнительные обследования двух групп людей на присутствие противовирусных антител.

Для анализа использовали сыворотки 23 людей, подвергавшихся повторному риску заражения вирусом алеутской болезни норок, и 23 людей, никогда не видевших в глаза живых норок или хорьков. Результаты показали практическое отсутствие противовирусных антител в сыворотках как одной, так и другой группы обследованных лиц.

Отсюда вытекает совершенно конкретная рекомендация любительницам норковых манто: если есть большое желание (и хотя бы минимальная возможность!) – немедленно покупайте!!!

*История одиннадцатая: Персистенция верхом (Инфекционная анемия лошадей)*

Много тысячелетий сопровождает лошадь человека по тернистым дорогам истории. В не легком труде хлебопашца лошадь с древнейших времен участвовала в расчистке леса под пашни, помогала сеять хлеб и собирать урожай.

Лошади были впряжены в тяжелые колесницы фараонов; от их стремительного бега дрожала земля Куликова поля; цокот копыт сопровождал лихим делам и песням бойцов Первой Конной.

По каменистым горным тропам и бесконечным лентам степных дорог везли лошади все, что нагружали на них люди: от воды и хлеба до золотых слитков и драгоценных камней – в двуколках, телегах, розвальнях, тарантасах, кибитках, пролетках, фургонах, каретах, почтовых дилижансах, конках...

С раннего детства запали нам в душу и «лошадка, везущая хворосту воз», и «птица-тройка». Правда, история сделала свое дело, и благодарное человечество воспело это благородное, красивое и умное животное не только в стихах и прозе, но и в камне – сейчас трудно представить себе Москву без конной статуи Юрия Долгорукого, Киев – без Богдана Хмельницкого на коне, Ленинград – без знаменитых клодтовских коней и легендарного Медного Всадника.

А теперь, как это ни грустно, вернемся к нашей теме; лошади, к сожалению, тоже подвержены многим болезням.

Среди различных заболеваний, которыми страдают эти верные помощники человека, более 100 лет назад в Европе была описана болезнь, получившая вначале название болотной лихорадки. Такое название было связано с летне-осенними вспышками заболевания, возникающими в лесисто-болотистых местностях. При этом смертность среди заболевших лошадей достигала порой 80%.

Первое документальное упоминание о болезни мы находим в отчетах за 1841 г. Альфортской ветеринарной школы (Франция). Здесь же, во Франции, в 1869 г. была доказана заразительность этого заболевания, а в 1904 г. Карре и Валле установили его вирусную природу.

В связи с тем что болезнь всегда сопровождается резко выраженной анемией (малокровием), она получила название инфекционной анемии лошадей. Заболевание распространено во многих странах мира: в США, Австралии, Японии, Индии, в странах Северной и Южной Африки и Европы. В Советском Союзе инфекционная анемия лошадей нередко встречалась до 40-х гг. нашего столетия, но в настоящее время болезнь регистрируется довольно редко, что обусловлено проведением эффективных профилактических мер и отсутствием массовых перемещений лошадей из одних областей страны в другие.

Болезнь примечательна тем, что она отличается большим разнообразием проявления и позволяет проследить, как один и тот же вирус в зависимости от ряда условий вызывает в организме хозяина различные формы инфекционного процесса.

Сверхострое течение характеризуется быстрым подъемом температуры, развитием геморрагического гастроэнтерита, сердечной слабости и нарастающими признаками удушья. Больное животное с трудом передвигается, у него появляются параличи задних конечностей, и в течение нескольких часов наступает смерть.

При острой форме заболевания так же быстро поднимается температура до 41 – 42° С. Животное угнетено, неподвижно, слизистые глаз отечны с кровоизлияниями. Сердце буквально колотится. Появляются отеки живота. Лошадь худеет «на глазах». При движении сразу появляется сильная одышка, походка шаткая. Через две недели наступает смерть.

Хроническая форма инфекционной анемии лошадей отличается чередованием лихорадочных периодов, длящихся 2 – 3 дня, и периодов внешнего благополучия (ремиссии), продолжающихся иногда до нескольких месяцев. Во время приступов развиваются те же симптомы, что и при острой форме заболевания; в периоды ремиссий они постепенно исчезают. Тем не менее даже в это время отмечают прогрессирующее исхудание, и в конце концов заболевание заканчивается гибелью больной лошади.

Наибольшую опасность для окружающих представляют лошади с латентной формой инфекционной анемии, когда скрытое течение инфекционного процесса распознают лишь по редко наступающим подъемам температуры тела. Персистенцию вируса в организме таких внешне здоровых лошадей наблюдали на протяжении 18 лет!

Для всех форм инфекционной анемии характерно повсеместное распространение вируса. Он буквально наводняет органы и ткани лошади, достигая в крови концентрации 1.000.000 инфекционных доз в 1 см<sup>3</sup>, и легко определяется различными диагностическими методами. Но вот что примечательно: в периоды внешнего благополучия, когда у лошади не проявляются признаки заболевания (ремиссии), вирус тоже можно обнаружить в тканях, органах и в крови, но только с помощью одного-единственного способа – заражения здоровых лошадей.

Вне зависимости от течения заболевания его наиболее характерный симптом – анемия. Она наиболее выражена, конечно, при острой форме инфекции, когда количество эритроцитов

у больной лошади падает в 8 раз. Анемия сопровождается разжижением крови, ухудшением ее свертываемости и резким падением уровня гемоглобина.

Анемия в организме больного животного формируется двумя механизмами. Первый из них связан с угнетением деятельности костного мозга, где как раз и образуются эритроциты. Костный мозг вырабатывает тем меньше новых эритроцитов, чем выше концентрация вируса в организме. Но главный механизм, как это ни парадоксально, связан с образованием противовирусных антител. Оказалось, что антитела, возникающие в ответ на введение вируса инфекционной анемии лошадей, покрывают эритроциты животного. Покрытые антителами эритроциты, став очень хрупкими, быстро и в больших количествах разрушаются; кроме того, такие эритроциты становятся легкой добычей для лейкоцитов – санитаров нашего организма.

По-видимому, одевающие антитела вызывают какие-то серьезные изменения на поверхности эритроцитов, да и сами изменяются при этом. Действительно, когда удалось снять с поверхности эритроцитов противовирусные антитела, то они при смешивании с эритроцитами здоровой лошади уже не сумели их одеть.

Итак, снова антитела работают против организма, зараженного вирусом? При инфекционной анемии лошадей дело оказалось куда сложнее, чем можно было подозревать.

Совсем недавно группа японских ученых – Коно, Хирасава, Фукунага и Танигучи – провела специальные исследования действия иммунодепрессантов на организм лошадей, зараженных вирусом инфекционной анемии. В опыты брали лошадей, у которых прошло несколько месяцев и даже несколько лет от момента последнего приступа и в организме (в крови) которых к началу работы с ними вирус не обнаруживался.

Но вот лошадям ежедневно в течение 5 дней вводят иммунодепрессанты. Спустя несколько дней у животных резко поднимается температура. Приступ! Давайте посмотрим, что же происходит в организме таких лошадей.

Прежде всего оказалось, что через 5 – 7 дней после введения иммунодепрессантов началось усиленное размножение вируса, и он в высоких концентрациях появился в крови. Вместе с тем используемые иммунодепрессанты не снизили титров противовирусных антител в крови, но зато резко уменьшили количество лимфоцитов.

Вывод напрашивается сам собой: снижение числа лимфоцитов провоцирует репродукцию вируса, а потому и приступ заболевания. Следовательно, иммунитет (ведь лошади внешне выглядели здоровыми) при инфекционной анемии обусловлен функцией лимфоцитов. А как же антитела?

При инфекционной анемии лошадей антитела не способны нейтрализовать активность вируса, хотя они играют при этой медленной инфекции свою отрицательную роль – одевают эритроциты и тем способствуют их быстрому разрушению. Мало того, оказалось, что 99% находящегося в крови вируса связаны с антителами, но такая связь нисколько не вредит вирусу. Мы снова сталкиваемся с инфекционным комплексом «вирус – антитело».

Как бы там ни было, но антитела к вирусу инфекционной анемии лошадей все же вырабатываются в организме зараженного животного. И вот здесь-то японские ученые обнаружили очень интересный факт. Они провели еще одно на первый взгляд довольно простое исследование: сравнили два вируса. Первым был тот, которым много месяцев или лет назад заражали лошадей, а вторым – тот, который выделили из организма тех же лошадей после провокации приступа. У этих вирусов определяли способность соединяться с антителами в сыворотке крови зараженных лошадей. Оказалось, что второй вирус по своим антигенным свойствам значительно отличается от первого, хотя мы прекрасно понимаем, что этот второй вирус никто в организм лошадей извне не вводил. Отсюда авторы сделали очень важное заключение об изменении свойств вируса в процессе его длительной персистенции в организме зараженных лошадей.

Конечно, целый ряд сторон инфекционной анемии лошадей еще ждет своего изучения, но вместе с тем сегодня мы достаточно ясно представляем себе эту весьма своеобразную медленную инфекцию. Как и большинство других медленных инфекций, инфекционная анемия подкрадывается незаметно. Источником возбудителя служит больное или зараженное животное. При этом особенно опасны лошади в острой стадии заболевания или во время приступов обострения – именно в это время вирус в организме и, в частности, в крови находится в наивысшей концентрации.

Хотя у таких животных инфекционный вирус и выделяется с молоком, мочой, отделяемым глаз, пометом, все же основной путь передачи вируса осуществляется жалящими насекомыми: слепнями, мухами-жигалками, комарами, и болезнь развивается после внесения под кожу даже ничтожных доз вируса.

Передача через насекомых – вот почему много лет назад заболевание получило первоначальное наименование «болотная лихорадка» (летне-осенние вспышки, связанные с массовым летом жалящих насекомых в болотистых местах особенно в годы, когда лето бывало жарким и сухим).

Говоря об опасности распространения, нельзя забывать, что вирус инфекционной анемии лошадей служит ярким примером вирусной многоликости, и его способность формировать латентную инфекцию, наверное, надо признать самой коварной.

Лошадь едва ли сочтет редкие подъемы температуры серьезным поводом для жалоб, а в то же время многообразные приемы вольтижировки (устойчивость к нейтрализующему действию антител, сохранение инфекционных свойств в комплексе с такими антителами, способность менять свою внешнюю структуру и др.) дают возможность персистирующему наезднику удерживаться в седле до 18 лет!

#### *История двенадцатая: призрачное благополучие (Лимфоцитарный хориоменингит мышей)*

Эту заключительную короткую историю я расскажу вам для того, чтобы показать, как порой ловко маскируются медленные вирусные инфекции и как далеко не сразу ученым удастся распознать их там, где, казалось бы, и подозревать-то их нет никаких оснований.

...В ноябре 1933 г. американские исследователи Армстронг и Лилли проводили опыты по изучению вируса энцефалита Сан-Луи. Материалом, полученным от человека, погибшего во время эпидемии этого заболевания, заразили обезьяну. У вскоре заболевшего животного взяли пробы органов и ввели здоровой обезьяне. Затем сделали следующий пассаж, еще один... Ученые были в полной уверенности, что в организме обезьян размножается вирус энцефалита Сан-Луи, но...

Пятая обезьяна оказалась иммунной к вирусу энцефалита Сан-Луи, а между тем из ее организма был выделен вирус, который в пятый раз вызвал заболевание животного.

Так впервые был открыт вирус лимфоцитарного хориоменингита. Армстронг и Лилли были убеждены, что этот вирус выделился от одной из обезьян в процессе многократных пассажей, а не из тканей погибшего человека.

Вскоре эта ошибка была исправлена. Два года спустя вирус лимфоцитарного хориоменингита был успешно выделен из организма мышей и... из крови работника вивария, который ухаживал за зараженными мышами.

Название вируса отражает основные поражения, которые он вызывает, – воспаление сосудистых сплетений (хориона) и воспаление оболочек мозга (менингит), сопровождающиеся резко выраженной инфильтрацией их лимфоцитами.

У человека лимфоцитарный хориоменингит может протекать с различной степенью тяжести, варьируя от бессимптомной формы инфекционного процесса до редких случаев системного заболевания, заканчивающегося смертельным исходом. Острая форма начинается внезапно, среди полного здоровья: появляется озноб, развивается головная боль, температура поднимается до 38 – 39° С. Тошнота, рвота, пульс учащен, затылочные мышцы напряжены, больной не может разогнуть ногу в коленном суставе, когда она согнута в тазобедренном. Если же сделать попытку согнуть ногу в тазобедренном суставе при разогнутом колене, больной рефлекторно сгибает ногу в коленном суставе. В тяжелых случаях сознание затемнено, ночью развивается бред, и, не приходя в сознание, больной погибает.

В легких случаях, когда развивается так называемая гриппоподобная форма лимфоцитарного хориоменингита, болезнь также отличается острым началом: повышением температуры, ознобом и болями в пояснице, кашлем с мокротой. Через несколько дней больной выздоравливает.

Иногда вслед за развитием острой стадии может наступить видимое улучшение со все более выраженной слабостью, головокружением, быстрой утомляемостью, головной болью, ослаблением памяти, угнетением психики, изменением характера. Такая хроническая форма болезни длится иногда несколько лет, сопровождается развитием параличей конечностей и заканчивается смертью.

При лимфоцитарном хориоменингите мышь служит главным хозяином и наиболее частым источником заражения людей. Заболевание встречается во многих странах мира – США, Англии, Франции, ФРГ, Голландии, Канаде, Японии, Китае, ЧССР и др. В нашей стране болезнь обнаружена в Москве, Ленинграде, Харькове, Минске, Одессе, Томске, в районах Западной Украины, Северного Кавказа.

Многочисленные доказательства зараженности вирусом мышей, крыс, хомяков, морских свинок и обезьян свидетельствуют о его широкой распространенности в окружающей нас среде. Вместе с тем уже давно установлена тесная связь между инфекцией у мышей и случаями заболевания среди людей. Это на протяжении многих лет постоянно подтверждается результатами эпидемиологических обследований. Так, например, в северных областях ФРГ, где инфицированность мышей вирусом лимфоцитарного хориоменингита довольно велика, антитела к этому вирусу у людей выявлены в 9,1% случаев, тогда как на юге страны инфицированность мышей вирусом низка, и лишь 1,2% обследованных людей содержат противовирусные антитела в крови.

Итак, домовые мыши несут в себе прямую опасность заражения людей. Именно это обстоятельство и обусловило повышенный интерес вирусологов к лимфоцитарному хориоменингиту

мышей. Многолетнее и разностороннее изучение этого заболевания позволило сделать ряд важных открытий, имеющих первостепенное значение для сохранения здоровья человека и для дальнейшего понимания сложных процессов, сопровождающих развитие медленных вирусных инфекций. Ради этого и повели мы свой рассказ, ради этого и продолжим его.

Как же болеют сами мыши лимфоцитарным хориоменингитом? Оказывается, по-разному. Если заразить взрослую мышь достаточно высокой дозой вируса, то спустя 5 дней животное начинает горбиться, шерсть его становится взъерошенной, у него развивается воспаление век и отек мордочки. Эти симптомы достигают наивысшего развития к 7-му дню, когда появляются приступы судорог: хвост и задние лапки вытягиваются назад, уши прижимаются к голове, позвоночник, сведенный судорогой, образует характерный угол. С начала заболевания у животных бывает от 3 до 5 таких приступов продолжительностью по 1 – 2 минуты каждый. Во время очередного такого приступа наступает смерть, и поэтому поза погибшего животного сходна с позой, характерной для приступа.

Эти события сопровождаются бурным размножением в мозговой ткани вируса, концентрация которого уже к 4-му дню достигает 10.000.000 инфекционных доз на 1г ткани. За 2 суток до гибели в сосудистых сплетениях и мягкой мозговой оболочке нарастает количество лимфоцитов, ткани воспалены.

Лимфоцитарный хориоменингит у взрослых мышей представлялся ясным и понятным: короткий инкубационный период, острая форма инфекционного процесса с активной вирусной репродукцией и связанной с этим картиной поражения тканей, характерной для данного вируса.

Но совсем другие события разворачивались перед глазами исследователей, приступивших к изучению инфекции у новорожденных мышей. Прежде всего оказалось, что мышата, не в пример своим старшим братьям и сестрам... не погибают от вируса лимфоцитарного хориоменингита. И чем животные моложе, тем такая их устойчивость выше. Это явление не могло не заинтересовать вирусологов уже хотя бы потому, что находилось в глубоком противоречии с известными фактами: размножение многих вирусов проводилось значительно успешнее на мышатах, нежели на взрослых животных. А некоторые вирусы вообще размножались только в организмах мышат-сосунков (как, например, вирусы Коксаки, некоторых энцефалитов и др.).

В связи с такой неожиданностью провели специальные исследования. Посмотрите, что получилось:

Возраст зараженных мышей	Погибают
1-дневные	10%
3-дневные	30%
6-дневные	40%
7-дневные	60%
2-недельные	70%
3-недельные	85%
5-недельные	95%
10-недельные	100%

Как видите, здесь все наоборот! Но от этого только нетерпеливее звучал вопрос о том, что же представляют собой такие выжившие мышата.

...Более 40 лет назад Е. Трауб установил, что оставшиеся в живых после заражения мышата становятся... вирусоносителями. И на протяжении почти трех десятилетий считали, что персистенция вируса лимфоцитарного хориоменингита в организме таких мышей протекает благоприятно и не наносит ущерба организму-вирусоносителю в силу сложившегося в этом случае «совершенного паразитизма». То есть и животное не страдает, и вирус, так сказать, доволен своим местоположением (вспомните, пожалуйста, условия джентльменского соглашения!).

Но вот в 1962 г. впервые джентльменский характер такого соглашения был взят под сомнение. Более пристальные наблюдения показали, что у таких скрыто инфицированных мышей обычно не ранее 6-месячного возраста вдруг начинают проявляться признаки заболевания, характеризующегося сгорбленностью, взъерошенностью шерсти, воспалением век. Болезнь приводила животных к гибели.

При исследовании внутренних органов погибших мышей неожиданно обнаружили картину хронического воспалительного процесса в почечных клубочках, в тех самых клубочках, в которых осуществляются сложнейшие процессы выведения шлаков из крови и образуется моча. Кроме того, отмечали очаговые некротические поражения в почках, печени и легких с инфильтрацией их лимфоцитами. Но при всем этом именно воспаление почечных клубочков (гломерулонефрит) и приводит таких скрыто инфицированных животных к неминуемой гибели.

Для того чтобы понять, что же происходит в организме мышей-вирусоносителей и почему у них развивается медленная инфекция в отличие от животных, зараженных во взрослом периоде жизни, нам следует вновь вернуться к взрослым мышам и шаг за шагом проследить все те события, которые разворачиваются после их заражения.

Вспомним, что после заражения взрослых мышей у них развивается смертельное заболевание. К моменту гибели в организме животных сначала не могли обнаружить противовирусных антител. Но такое иммунологическое безразличие к вирусу лимфоцитарного хориоменингита на самом деле оказалось лишь кажущимся.

Иммунную реакцию зараженных мышей попробовали подавить разными способами: удалением зубной железы, рентгеновским облучением, введением антилимфоцитарной сыворотки, иммунодепрессантами. И что же?

Все эти воздействия спасали зараженных мышей от неминуемой гибели. Вот один из красноречивых примеров.

Взрослых мышей заражали в мозг высокой дозой вируса лимфоцитарного хориоменингита. Через 3 дня животным вводили циклофосфамид, и такое однократное применение этого иммунодепрессанта защищало от гибели 90% ранее зараженных мышей. Важно отметить, что циклофосфамид ни в малейшей мере не снижал титров вируса в организме животных. Следовательно, защитное действие иммунодепрессанта не было связано с изменением вирусной репродукции, а определялось лишь подавлением иммунной реакции организма.

Чтобы окончательно убедиться в справедливости подобного суждения, исследования с выжившими мышами были продолжены. Между прочим, такие выжившие мыши становились вирусоносителями: в течение всей последующей жизни у них в крови и во внутренних органах постоянно сохранялось до 1000 инфекционных доз вируса в 1 см<sup>3</sup>. Но попробуйте помочь таким вирусоносителям – введите им в брюшную полость 100 миллионов селезеночных клеток, взятых от мышей, иммунных к вирусу лимфоцитарного хориоменингита. Вы окажете животным медвежью услугу: через 6 дней после такой процедуры мыши погибнут при развитии всех клинических признаков острого лимфоцитарного хориоменингита. Заметьте, трагические для мышей последствия наступят только в том случае, если им ввести селезеночные (отвечающие за развитие иммунитета) клетки от иммунного животного. Клетки селезенки неиммунной мыши даже в количестве 100 миллионов несколько не повредят мышам-вирусоносителям – они останутся внешне совершенно здоровыми.

Итак, мы снова сталкиваемся с тем случаем, когда иммунная реакция организма, призванная бороться с инфекционным процессом и тем самым защищать его от врагов внутренних, на самом деле оборачивается против собственного организма<sup>9</sup>, нанося ему непоправимый вред.

И вот теперь настало время разобраться в событиях, происходящих в организме мышей, которые заражены в первые дни (или даже часы) после рождения. Как мы уже говорили, впечатление полного благополучия в их состоянии на деле оказывается обманчивым: развитие медленной инфекции в конце концов приводит к гибели животных.

Дело оказалось в следующем. Попав в организм новорожденного, вирус лимфоцитарного хориоменингита начинает беспрепятственно размножаться. Такая безнаказанность обусловлена тем, что организм новорожденного мышонка (впрочем, так же, как и организм новорожденного ребенка) в иммунологическом отношении еще далек от совершенства: формирование его органов иммунитета продолжается и некоторое время после рождения. Иными словами, система иммунитета новорожденных не готова к защите. Это, в частности, проявляется и в неспособности в первые дни после рождения вырабатывать собственными силами антитела.

Итак, в организме новорожденного интенсивно размножается вирус лимфоцитарного хориоменингита. Однако внешне это может ничем и не проявляться – отсутствие антител делает организм как бы нечувствительным к вирусу. (Помните роль антител в опытах с иммунодепрессантами?)

Проходит время. Начинается медленная, но все более и более интенсивная выработка противовирусных антител. В конце концов антител становится все больше, и в таком наводненном вирусом организме начинают образовываться уже знакомые нам по алеутской болезни норки иммунные комплексы «вирус – антитело». Их количество столь велико, что они как бы «забивают» миниатюрные, каналы в почечных клубочках, откладываясь по их ходу. Развивается

<sup>9</sup> Если вас заинтересует такой парадокс и вы захотите поподробнее познакомиться с его причинами, прочитайте книгу Е. В. Груntenko «Иммунитет «за» и «против», вышедшую недавно в издательстве «Знание» в серии «Жизнь замечательных идей»

хроническое воспаление почечных клубочков – тот самый хронический гломерулонефрит, признаки которого только через 6 месяцев после заражения и знаменуют разгар медленной инфекции у мышей – носителей вируса лимфоцитарного хориоменингита. Подробное изучение медленной инфекции у мышей позволило установить у них в качестве ранних признаков значительное отставание в росте и нередко нарушение волосистого покрова.

Еще один путь формирования мышей-вирусоносителей, путь, который имеет не меньшее, а скорее даже большее значение в естественном распространении и поддержании вируса лимфоцитарного хориоменингита в колониях лабораторных и домовых мышей – вертикальная передача, то есть внутриутробное заражение плода. Мыши с врожденной инфекцией так же отличаются отставанием в росте и погибают значительно раньше здоровых животных, хотя продолжительность их жизни может оказываться большей по сравнению с животными, зараженными после рождения. Такое различие легко понять: при врожденной инфекции происходит повреждение клеток и тканей, ответственных за иммунологическую реакцию организма, позднее начинают накапливаться противовирусные антитела, а потому и позднее развиваются патологические процессы, лежащие в основе медленной инфекции.

Вirus у больных животных обнаруживается в носовом секрете, в моче, кале и семенной жидкости. Таким образом, существуют широкие возможности заражения предметов окружающей среды и попадания вируса лимфоцитарного хориоменингита в организм человека и животных. К этому следует добавить и возможность передачи вируса от грызуна грызуну и от грызуна человеку через переносчиков, в качестве которых могут выступать клещи, москиты, комары, навозные мухи, постельные клопы, вши.

И все же главным механизмом, формирующим и поддерживающим очаг лимфоцитарного хориоменингита среди мышей (а именно эти животные представляют главную опасность для человека), служит вертикальная передача вируса и заражение новорожденных. Именно этот механизм определяет масштабность и устойчивость очага инфекции. Интересные исследования в таком очаге были проведены у нас в стране М. И. Леви, определившим длительность вирусоносительства от момента отлова животного до последнего определения вируса в его выделениях.

Оказалось, что вирусоносительство у мышей может достигать 291 дня! Исследователь пришел к выводу, что большая устойчивость очагов лимфоцитарного хориоменингита во времени обусловлена ограниченным процессом миграции мышей и, наоборот, частая смена мышинного населения способствует кратковременности существования таких очагов. Поэтому никак нельзя мириться с появлением в доме мышей, и при их появлении надо немедленно обратиться в дезинфекционную станцию своего города или района.

## НА ГЛАВНЫХ ПЕРЕКРЕСТКАХ (ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ)

*Прошло 25 лет...*

Прошло 25 лет с того памятного мартовского утра, когда Бьерн Сигурдсон, поднявшись на кафедру Лондонского университета, повел свой первый рассказ о медленных инфекциях у овец. С тех пор накоплен огромный фактический материал, обогативший собой и теоретическую медицину, и медицинскую практику.

Конечно, двенадцать рассказанных историй далеко не исчерпывают перечня всех известных в настоящее время медленных вирусных инфекций. Тем не менее уже эти двенадцать могут дать хотя бы общее представление об одном из путешествий человеческой мысли по дорогам науки о вирусах. В этом путешествии мы стремились проследить историю развития только одной идеи – идеи о существовании медленной формы инфекционного процесса, вызываемого вирусами.

За четверть века медленные инфекции превратились в самостоятельную проблему и стали предметом широких исследований вирусологов, иммунологов, эпидемиологов, генетиков, инфекционистов, невропатологов и педиатров различных стран мира.

Теперь мы точно знаем, что медленные вирусные инфекции встречаются не только среди животных, как это представлялось в первые годы после их открытия, но и среди людей. Их вызывают вирусы, принадлежащие к различным семействам этих микроорганизмов, и в том числе те, которые десятилетиями рассматривались только как возбудители острых лихорадочных заболеваний (например, вирусы кори, краснухи, лимфоцитарного хориоменингита). Напротив, вирусы, впервые обнаруженные как возбудители медленных инфекций (например, вирусы висны, JC, алеутской болезни норки и др.), оказались по своему строению и свойствам сходными с известными уже представителями вирусного царства.

Постепенно расширялись взгляды на возможных возбудителей медленных вирусных инфекций, а вместе с этим совершенствовалось и уточнялось само понятие о них, их основные черты.

Основоположник учения о медленных инфекциях Б. Сигурдсон, как вы помните, в качестве одного из главных признаков называл ограниченность инфекции узким кругом хозяев – возможность развития медленной инфекции в организме одного какого-нибудь вида животного. Правда, со свойственной ему прозорливостью Б. Сигурдсон тогда еще сделал весьма существенную оговорку, предположив, что по мере накопления новых знаний некоторые из сформулированных им характеристик медленных инфекций в будущем могут быть изменены.

Действительно, этих изменений не пришлось долго ждать. И наиболее убедительный пример в этом отношении мы находим при знакомстве с историей изучения скрепи. Первоначально скрепи установлена у овец и коз, затем – у мышей, крыс, хорьков, норки, полевок, хомяков и, наконец, у обезьян. Все это свидетельствовало о возможности вовлечения в эпидемический процесс весьма широкого круга хозяев. Включение в список чувствительных организмов высших животных, естественно, поставило вопрос о риске заражения и человека, тем более что вероятность попадания возбудителя скрепи в человеческий организм может быть достаточно высокой.

Обнаружение губкообразных энцефалопатий и у животных, и у человека не могло оставить исследователей равнодушными к проблеме их происхождения по крайней мере у человека. Интерес к этому вопросу крайне обострился в последние годы в связи с описанием уже нескольких случаев передачи болезни Крейтцфельда – Якоба от человека к человеку. Итак...

*Откуда они пришли?*

Прежде чем отвечать на этот, откровенно говоря, совсем не простой вопрос, давайте вначале разберемся в положении дел, которое на первый взгляд может показаться даже несколько двусмысленным. В самом деле, мы задаем вопрос о происхождении нескольких медленных инфекций – губкообразных энцефалопатий человека и животных, – не зная при этом, как выглядят их возбудители, каковы их структура и химический состав.

Но вместе с тем согласитесь: нам уже и немало известно о целом ряде свойств таких возбудителей, а главное – о плодах их фатальной деятельности в зараженном организме. Как раз поведение этих возбудителей в организме зараженных хозяев и послужит основой для всех последующих рассуждений, которые в последние годы все настойчивее находят себе место в специальной литературе.

Крупнейший специалист по медленным вирусным инфекциям лауреат Нобелевской премии Карлтон Гайдушек обращает особое внимание на то, что возбудитель скрепи вызывает, например, заболевание, по клинической картине неотличимое от экспериментальной болезни Крейтцфельда – Якоба, у 5 видов обезьян. Мало этого, зараженные и тем и другим вирусом животные обнаруживают совершенно аналогичные изменения в центральной нервной системе.



Но вот мы сталкиваемся с иной ситуацией. Вирус скрепи, выделяемый от овец, коз или мышей, вызывает заболевание у обезьян, а один из штаммов такого вируса, пройдя несколько пассажей через организм приматов, изменяет диапазон своего действия и уже более не вызывает развития заболевания ни у овец, ни у коз, ни у мышей. То же самое происходит при заражении вирусом скрепи хорьков или норок – выделенным от погибших хорьков и норок вирусом скрепи уже не удастся заразить мышей.

Вирус как бы попадает в тупик!

Но различия в поведении одного и того же вируса в организме разных хозяев могут носить и куда менее выраженный характер. Например, вирусы куру или болезни Крейтцфельда – Якоба при заражении белкообразных обезьян вызывают у них после 2-летнего инкубационного периода развитие острого заболевания, которое через несколько дней приводит животных к гибели. Но те же штаммы этих вирусов, спустя 2 года после введения их в организм паукообразным обезьянам, вызывают развитие инфекционного процесса, очень сходного по своему длительному течению и клиническим проявлениям с тем, который наблюдают у зараженных людей: болезнь медленно прогрессирует и только через год приводит животных к смерти.

Коротко суммируя накопленные сведения, можно заключить:

— куру, болезнь Крейтцфельда – Якоба, скрепи и трансмиссивную энцефалопатию норок объединяет принципиально единый тип поражения мозговой ткани – формирование губкообразного состояния;

— при всех этих четырех медленных инфекциях поражения обнаруживаются только в центральной нервной системе;

— учитывая возможность широкой изменчивости вирусов, различия в поведении вирусов губкообразных энцефалопатий в организме разных хозяев, характер и степень тяжести развивающихся при этом процессов не могут служить основанием, отвергающим их взаимное родство.

Карлтон Гайдушек предполагает, что вирусы – возбудители всех четырех губкообразных энцефалопатий являются разными штаммами одного и того же вируса, а именно вируса скрепи. Ученый следующим образом представляет себе естественную историю этих штаммов и вызываемых ими заболеваний.

Трансмиссивная энцефалопатия норок формируется в результате кормления этих животных сырым мясом и внутренностями овец, зараженных вирусом скрепи.

Учитывая экспериментальную передачу скрепи обезьянам, можно предполагать, что вирус скрепи, попадая в организм человека через поврежденную кожу или слизистую глаз, например, на бойнях, послужит причиной развития болезни Крейтцфельда – Якоба. Об опасности употребления в пищу недостаточно прожаренного мозга овец или их глазных яблок мы уже говорили выше, отмечая 30-кратное увеличение заболеваемости среди людей, использующих в пищу вышеназванные продукты.

Что же касается вируса куру, то в одном нет сомнения – вызываемая им медленная инфекция развивается в результате ритуального людоедства среди народности Форэ. Но собственно причина заболевания может быть связана с двумя предполагаемыми процессами.

Первый из них можно рассматривать как многократную цепную передачу (пассажи через мозг) вируса болезни Крейтцфельда – Якоба от человека к человеку. В обоснование такой возможности приводится недавно описанный случай спонтанного возникновения болезни Крейтцфельда – Якоба у 26-летнего новогвинейца из центрального высокогорья.

Второй предполагаемый процесс опять-таки мог быть связанным с ритуальным людоедством, то есть с частыми серийными пассажами через мозг родственников, но, возможно, какого-то иного, даже, может быть, и известного вируса. В результате интенсивных пассажей через мозговую ткань вирус резко изменил свои свойства в сторону усиления нейротропности (способности размножаться в клетках мозга) подобно тому, как это, по-видимому, происходит с вирусом кори при подостром склерозирующем панэнцефалите у детей и подростков.

Конечно, высказанные гипотезы остаются пока лишь гипотезами. Но они будят исследовательскую мысль и тем самым способствуют выяснению тех во многом для нас еще скрытых путей, которыми вирусы передвигаются в природе. А это уже задача чисто практическая, и решение ее дает конкретный практический результат.

Вспомним «Историю четвертую», где на основе изучения путей передачи вируса болезни Крейтцфельда – Якоба от человека к человеку рассказывалось о разработке специальных мер предосторожности, призванных предупредить возможность дальнейших заражений пациентов больниц и медицинского персонала.

А огромный успех в борьбе с куру? К. Гайдушек сумел разгадать тайну передачи вируса куру, после чего с 1957 г. на острове Новая Гвинея каннибализм был строжайше запрещен. И вот результат: с 1968 г. куру больше не регистрируется среди детей в возрасте до 9 лет, а с 1974 г. – и среди людей уже в возрасте до 19 лет! Все эти изменения свидетельствуют о неумолимом приближении часа полной победы над куру.

Говоря о перспективах дальнейших исследований губкообразных энцефалопатий, нельзя обойти молчанием еще одного важного перекрестка на этом пути.

...Вы помните, что с 1961 г. вирусом скрепи удалось заразить мышей и получить картину развития у них этой медленной инфекции. С тех пор мыши все шире входят в практику лабораторных исследований. В последние годы ученые обратили внимание на факты, которые не могли не заставить их крепко призадуматься: изменения в мозговой ткани зараженных вирусом скрепи мышей были очень сходными с теми, которые наблюдали в мозгу... стареющих мышей!

Вспомним, что при скрепи у мышей (равно как и при куру, и болезни Крейтцфельда – Якоба – у людей) в мозговой ткани происходит гибель нервных клеток, разрастается опорная ткань мозга и формируются бляшки, содержащие особое вещество – амилоид. В мозгу стареющих мышей обнаруживали очень похожую картину. Вскоре те же черты изменений были найдены и в мозговой ткани старых собак и обезьян. А что же у людей?

Изменения в мозговой ткани, напоминающие основные признаки изменений при куру и болезни Крейтцфельда – Якоба, выявлены в мозгу людей, страдающих болезнью Альцгеймера, старческим слабоумием и... у внешне здоровых старых людей! Электронная микроскопия и биохимический анализ амилоидных бляшек при куру и в нормально стареющем организме подтвердили их сходство.

Все эти неожиданные находки, естественно, порождают массу вопросов и главный из них: не является ли старение организма медленным инфекционным процессом?

Сегодня на этот вопрос можно дать два прямо противоположных ответа.

Да! Рассмотрение процесса старения как медленной вирусной инфекции не может быть голословно отвергнуто хотя бы потому, что на примере прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии мы видим, как в результате слабеющей иммунологической реактивности организма активируются персистирующие в нем вирусы; они вызывают развитие медленной инфекции и приводят организм к гибели. Поэтому, если мы примем в качестве первоосновы процесса старения снижение иммунологической реактивности организма (а основания для такого допущения давно имеются), то положительный ответ будет вполне обоснованным.

Отрицательный ответ может быть связан тем, что сам процесс старения вообще не обусловлен деятельностью вируса (или вирусов). И то, что наблюдается при куру, болезни Крейтцфельда – Якоба и других неврологических вирусных заболеваниях, является лишь выражением ускорения процессов физиологического старения в зараженном организме.

Вопросов может быть много, и каждый из них – животрепещущий. Но мы не должны забывать, что этот перекресток исследований лишь намечен, его основные черты только начинают прорисовываться. Поэтому давайте внимательно следить за развитием дальнейших исследований и накоплением новых фактов.

Тем не менее уже сама постановка подобного вопроса заставляет признать, что медленные вирусные инфекции человека и животных, особенно губкообразные вирусные энцефалопатии, казавшиеся вначале далекой экзотикой, быстро придвинулись вплотную к нашему порогу и встали в ряд главнейших современных проблем не только медицины, но и биологии.

Все это привлекает к проблеме медленных вирусных инфекций еще большее внимание специалистов. На страницах журналов начинают появляться статьи с заголовками, говорящими сами за себя: «Вирусы и старость», «Медленные вирусные инфекции и активация латентных инфекций в старости», «Изобилие скрытых вирусов в нормальных тканях человека и их возможная медленная активация с возрастом» и даже (простите за неэстетичность!) «Мозг как мусоросборник вирусов».

Развертывание исследований в этом новом направлении дополняет продолжающиеся поиски и на других перекрестках. А их немало. Главное наступление на медленные вирусные инфекции ведется с двух фронтов.

На первом продолжается поиск вирусов-возбудителей медленных инфекций неустановленной природы. В чем, например, причина виллюйского энцефаломиелимита, распространенного только в одном (Виллюйском) районе Якутии? Не замешан ли вирус гриппа в болезни Паркинсона? Не прекращаются усилия по выделению вирусов от больных амиотрофическим боковым склерозом. Наиболее близки к своему завершению исследования, имеющие целью установление вирусной этиологии рассеянного склероза.

Второй фронт работ направлен на активное выявление способности у различных известных вирусов вызывать развитие медленной формы инфекционного процесса. Об этом мы с вами еще не говорили. Чтобы вам было яснее, о чем идет речь, позвольте передать вам

#### *Приглашение в лабораторию*

...Мы находимся в лаборатории микробиологии латентных инфекций Института эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Академии медицинских наук СССР.

Уже само название лаборатории говорит о том, что усилия ее сотрудников направлены на изучение скрытых форм инфекционного процесса. Действительно, на протяжении нескольких

лет здесь изучают возможность формирования и поддержания скрытых форм гриппозной инфекции в различных биологических системах.

Почему именно гриппозной? Выбор этот нельзя назвать случайным. Вирус гриппа, открытый в 1933 г., до сих пор вызывает пандемии, периодически носящие характер мировых эпидемических катастроф. Напомню, что ежегодная заболеваемость гриппом превышает заболеваемость, вызываемую всеми инфекционными агентами, вместе взятыми, что наносит ни с чем не сравнимый вред здоровью населения и огромный экономический ущерб народному хозяйству.

Со времени открытия вируса гриппа и до недавнего времени он рассматривался лишь как возбудитель острого инфекционного заболевания, признаки которого, к сожалению, известны почти каждому жителю нашей планеты. Да и механизм распространения вируса гриппа, казалось, не представляет большого секрета. Размножаясь в клетках верхних дыхательных путей, вирус при кашле, чихании и даже разговоре разбрызгивается с капельками слюны и слизи в окружающей среде. Вдыхание находящимся поблизости здоровым человеком такого зараженного воздуха и таит в себе прямую угрозу распространения заболевания. Такой воздушно-капельный путь передачи вируса хорошо объясняет быстрое распространение гриппа во время эпидемий, резкие подъемы заболеваемости в холодное время года в связи с повышенной скученностью людей особенно в крупных городах.

В течение долгого времени такое объяснение основных закономерностей гриппозных эпидемий казалось вполне достаточным. Но в этой стройной системе оставалось одно «белое пятно» – не было ответа на вопрос: куда девается и где сохраняется вирус гриппа в период между эпидемиями? Ведь грипп – заболевание сезонное!

Число необъяснимых явлений увеличивалось. Накапливалось, например, все больше сведений о вспышках гриппа среди людей, долгое время находящихся в изолированных коллективах: чабаны, зимовщики, участники экспедиций, новобранцы военных лагерей. Изолированность подобных коллективов исключала возможность контактов с больным человеком. К тому же вспышки в таких изолированных коллективах нередко наблюдались в периоды между эпидемиями в данной стране или области.

А вот еще один интересный пример. Английские исследователи Д. Миллер и Дж. Ли подметили, что крупнейшей эпидемии гриппа, возникшей в Англии в 1967 – 1968 гг., предшествовали небольшие вспышки на северо-западе страны, за которыми последовала длительная пауза, когда новых случаев заболевания гриппом не наблюдали. Но последующее развитие эпидемии характеризовалось одномоментностью охвата заболеваниями сразу большого числа людей на обширных территориях.

По мнению исследователей, в период эпидемической «паузы» вирус гриппа продолжал рассеиваться и формировал латентную инфекцию у множества людей. Вот почему после изменения метеорологических условий создалась благоприятная почва для перехода скрытой инфекции в клинически выраженную (помните активацию вируса?) сразу у большого количества людей. Этим и объяснялся «взрывоподобный» характер эпидемии, жертвами которой стали 2 миллиона жителей Британских островов.

Развивая эту гипотезу, Р. Хоуп-Симпсон и П. Хиггенс пошли еще дальше своих соотечественников, предположив, что после каждой эпидемии гриппа остаются мощные резервуары латентной гриппозной инфекции среди населения. Постепенно это приводит к возникновению всемирного «пула» скрытой гриппозной инфекции, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для новых эпидемий в результате активации такого вируса под влиянием изменившихся погодных условий (похолодание, высокая влажность).

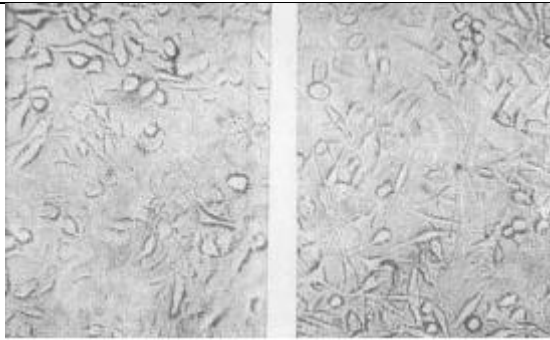
Справедливости ради напомним, что известный английский вирусолог К. Эндрюс, один из тех, кто в 1933 г. открыл вирус гриппа человека, в 1942 г. также высказывал предположение о возможности формирования латентной гриппозной инфекции в межэпидемический период.

Итак, накапливались факты, не укладывавшиеся в существовавшие представления о путях передачи вируса гриппа, но латентная гриппозная инфекция продолжала оставаться в области догадок. С какого же конца подойти к распутыванию этого клубка?

Решили начать с того, чтобы получить ответ, как представлялось, на самый главный вопрос: обладает ли вообще вирус гриппа принципиальной способностью формировать латентную инфекцию? Практически решать эту задачу начали с помощью клеточных культур, представляющих, как известно, максимально упрощенную двухкомпонентную систему клетки – среда. Каждая из составляющих такой биологической системы может быть легко подвергнута строгому количественному учету.

...Поздней осенью 1968 г. в лаборатории заразили вирусом гриппа первые культуры клеток. По счастливой случайности, это были клетки, не чувствительные к вирусу гриппа, то есть в них нельзя было обнаружить вирусного размножения обычно употребляемыми методами, и вирус не вызывал разрушения таких культур.

Действительно, зараженные клетки как бы хранили гордое молчание – они размножались в матрасах и не обнаруживали ни малейших признаков дегенерации. Клетки продолжали пассивировать, перевивая один раз в неделю на новые матрасы.



Латентная гриппозная инфекция в культуре клеток. Слева – незараженные клетки; справа – клетки, поддерживающие скрытую гриппозную инфекцию.



Свечение клеток, скрыто инфицированных вирусом гриппа, обработанных противогриппозной флюоресцирующей сывороткой.

Казалось бы, такая работа не сулила ничего нового. Но клетки прошли 3 пассажа, и в их поведении была подмечена неожиданная странность: пересевы уже нельзя было делать 1 раз в неделю – за этот срок клеток стало нарастать так много, что они уже образовывали к концу недели не однослойный ковер, а многослойный «пирог». К зараженным клеткам присмотрелись внимательнее и обнаружили, что они отличаются от контрольных (незараженных) явно большими размерами.

Специально проведенные опыты установили резкое повышение скорости размножения зараженных клеток и увеличение в 1,5 раза их размеров. Такие клетки уже не стоило выбрасывать – в них явно что-то происходило. Поэтому был сделан следующий шаг: клетки исследовали с помощью метода флюоресцирующих антител. Посмотрите на фотографию, и вы поймете чувства исследователей, когда они увидели свечение в таких клетках после обработки их только противогриппозными антителами. В клетках находится белок вируса гриппа! А ведь такие клетки уже полгода размножаются в лаборатории после их первичного заражения.

Памятуя, что единственным прямым доказательством вирусной персистенции в любой биологической системе служит выделение персистирующего вируса, приступили к поискам. Началась полоса сплошных неудач. Шли месяцы. Казалось, жар-птица лишь оставила в клетках свое ярко светящееся перо...

Спустя еще полгода вирус гриппа был выделен из таких внешне здоровых клеток. Для этого пришлось перепробовать много различных методов, и только один из них – многократные (слепые) пассажи питательной среды от зараженных клеток в культуре других высокочувствительных клеток куриного эмбриона – позволил добиться желаемых результатов.

Итак, возможность выделения инфекционного вируса гриппа из культур клеток, зараженных год и даже два года назад, доказывала способность вируса гриппа формировать латентную инфекцию. И хотя культура клеток – это далеко еще не организм (совсем не организм!), вирус гриппа все же продемонстрировал свою принципиальную способность к поддержанию латентной формы инфекционного процесса.

Вот с латентной гриппозной инфекцией в клеточных культурах все и началось.

Культуры различных клеток сыграли (и продолжают играть) выдающуюся роль в развитии вирусологии. С их помощью накоплен громадный материал об интимных механизмах взаимодействия вируса с клеткой, обнаружены и выделены различные персистирующие в организме вирусы (вспомните хотя бы историю открытия аденовирусов!), наконец, метод клеточных культур давно и прочно вошел в повседневную практику лабораторной диагностики разнообразных вирусных заболеваний.

Но вместе с тем при изучении взаимодействия вируса с организмом клеточные культуры вынуждены отступить на задний план – в культуре клеток отсутствует нервная система, гормональная система, органы и ткани, ответственные за выработку иммунитета, и вся та тонкая и очень сложная сеть взаимных биохимических регуляторов, которая присуща целостному организму и которая поддерживает постоянство его внутренней среды. Короче говоря, желая приблизить события к реальным условиям их существования в природе, следует начать их изучение в условиях живого организма. Какого?

Грипп уже давно перестал быть только болезнью человека. От этой болезни страдают свиньи, коровы, лошади, собаки, индейки, куры, утки. А совсем недавно вирус гриппа был выделен даже из организма кита (правда, осталось неизвестным самочувствие гиганта, поэтому до сих пор неясно – был ли он больным или скрыто инфицированным). В настоящее время факты указывают на возможность широкого обмена штаммами вируса гриппа между человеком и животными, и это обстоятельство значительно осложнило и без того неясную эпидемиологию гриппа.

Таким образом, в желании приступить к изучению возможности существования латентной гриппозной инфекции в организме ученые располагали значительным выбором. Остановились на мышах – дешевых, распространенных и легкодоступных лабораторных животных. Мыши высокочувствительны ко многим штаммам вируса гриппа и на протяжении 40 лет успешно используются в лабораторной практике для экспериментального изучения гриппозной инфекции. И хотя мышь – не человек, но все же млекопитающее.

Работа на мышах имела свои неоспоримые преимущества: на мышах, как говорится, уже все было сделано. Известно, что внутриносое заражение животных приводит к развитию у них гриппозной пневмонии, нередко заканчивающейся гибелью; что вирус при этом в очень высокой концентрации накапливается в ткани легких; что у выживших животных вирус можно выделять только до 12-го дня от момента его введения, и не позднее.

Следовательно, если у выживших после заражения животных формируется латентная гриппозная инфекция, то для ее доказательства необходимо суметь выделить вирус гриппа после 12-го дня! Как же практически это сделать?

Первая мысль, которая пришла в голову, состояла в следующем: конечно же, персистирующий вирус не может находиться в организме в концентрациях столь высоких, как это имеет место при острой инфекции. Поэтому, чтобы извлечь его из клеток легочной ткани, ее разрушение должно быть по возможности более полным. Обычно вирус из легких зараженных мышей извлекают растиранием этих органов со стеклянным порошком, теперь это начали делать с электрокорундом – специальным абразивным материалом, по твердости уступающим только алмазу.

Эффективность разрушения клегок легких действительно оказалась в 100 раз выше; но персистирующий вирус таким образом обнаружить не удалось.

Тогда заподозрили противогриппозные антитела: через 12 дней после заражения они накапливаются в крови в значительных количествах; легкие – богато снабжающийся кровью орган, и при разрушении легочной ткани присутствующая в них кровь (а точнее, антитела) нейтрализует выходящий из клеток вирус, и мы таким образом опять не можем его обнаружить. Поэтому, кроме тщательного разрушения, легкие предварительно освобождали от крови, промывая через сосуды солевым раствором. Но, увы, и эта процедура не помогла.

Тогда, находясь на грани отчаяния, вспомнили о клетках, вырабатывающих в каждом организме антитела. Такие антителообразующие клетки могут находиться не только в крови, но и в различных органах, особенно там, где перед этим развивался воспалительный процесс. Конечно же, у выживших мышей, перенесших несмертельную пневмонию, в легких развивался воспалительный процесс! Но воспаление прошло, а клетки могли остаться. А ведь если в процессе разрушения легочной ткани такие клетки разрушить, то из них выйдут противогриппозные антитела, которые также нейтрализуют персистирующий вирус, и вновь ничего не будет обнаружено.

Снова опыты. Но на этот раз легкие выживших мышей спустя 2 месяца после заражения тщательно отмывают от крови, а прежде чем начать разрушать с электрокорундом, в фарфоровые ступки добавляют антитела против... мышинных антител. Теперь легочную ткань можно разрушать. Полученный экстракт вводят в куриный эмбрион, и через 48 часов инкубации при 37°C внутри таких эмбрионов... обнаруживается инфекционный вирус гриппа!

Итак, в организме выживших после заражения, внешне совершенно здоровых мышей через 2 месяца обнаружен (и выделен!) инфекционный вирус гриппа. Значит, у мышей формируется латентная гриппозная инфекция после перенесенного заболевания, и в организме у них персистирует вирус, но для его успешного выделения необходимо было применение целого комплекса специальных приемов, о которых мы только что рассказали. Большой интерес представляло выяснить, как долго может персистировать вирус гриппа в организме выживших после заражения животных. Оказалось – более 3 месяцев. Много это или мало, решите сами. Напомним лишь, что продолжительность жизни мышей составляет около 24 месяцев.

Но в природе латентные вирусные инфекции формируются не только после перенесенного заболевания. Скрытая форма инфекционного процесса может развиваться в результате иммунизации организма живым вирусом или путем вертикальной (от матери плоду) передачи вируса.

Мышей проиммунизировали вирусом гриппа в дозе, которая не вызывает гибели животных. Концентрация вируса в этом случае была в 100.000 раз меньшей, чем та, которую использовали в предыдущих опытах. Все мыши выглядели совершенно здоровыми. Спустя 4 недели у них в легких начали искать вирус гриппа. И нашли! Но в этом случае персистенция вируса оказалась куда короче – не более полутора месяцев.

И наконец, последний этап этих исследований: вертикальная передача. Обратите, пожалуйста, внимание, что в этих опытах главная задача заключалась не в том, чтобы выяснить возможности самой вертикальной передачи вируса гриппа от матери плоду. Нет! Это уже было показано ранее грузинскими вирусологами Б. М. Корсантия и В. И. Бахуташвили: заражение беременной самки вирусом гриппа приводит к передаче вируса плоду. Сейчас же исследовате-

лей интересовало другое: может ли самка-вирусоноситель передать персистирующий вирус плоду?

Е. П. Мирчинк помещала в одну клетку самцов и самок мышей, выживших после заражения большой дозой вируса гриппа. (Персистенция вируса в организме животных специально проверялась в предварительном обследовании.) Беременных самок отсаживали и у родившихся мышат в 2-недельном возрасте начали исследовать кровь и внутренние органы в надежде обнаружить там вирус гриппа. Я не оговорился, упомянув выражение «в надежде», потому что надежда действительно казалась минимальной: родившиеся мышата выглядели внешне совершенно здоровыми. Но... в крови, легких, печени, почках, селезенке и в головном мозгу (!) у них присутствовал инфекционный вирус гриппа!

Для того чтобы оценить всю неожиданность подобного результата, надо напомнить, что в организме взрослых мышей-вирусоносителей (в том числе, конечно, и у родителей) персистирующий вирус обнаруживается только в легких, притом в очень незначительных количествах и никогда – в крови или в других внутренних органах. Мышата казались нафаршированными вирусом гриппа! Так, например, в легких у них вирус определялся в концентрациях, в 1000 раз превышавших его количество у родителей!

Проверка! Поставили специальный опыт «перекрестной подсадки мышат»: от самки-вирусоносителя мышат сразу после рождения пересаживали к нормальной самке, и наоборот – нормальных мышат (родившихся от нормальной самки) пересаживали к самке-вирусоносителю. Вне зависимости от кормящей матери, вирус обнаруживали только в организме мышат, родившихся от самок-вирусоносителей. Значит, вертикальная передача персистирующего вируса состоялась!

Но самая главная находка ждала впереди. Мышата-вирусоносители, как уже говорилось, и в первые дни после рождения, и спустя две недели внешне выглядели совершенно здоровыми. Это благополучие настораживало. Причину беспокойства вы легко поймете, если вспомните события из двенадцатой истории (она так и называлась «Призрачное благополучие»).

В нескольких опытах по вертикальной передаче персистирующего вируса гриппа новорожденных мышей отсадили в отдельные клетки и просто-напросто начали наблюдать. И что же?

Начиная с трехнедельного возраста примерно у трети потомства стали проявляться признаки медленно прогрессирующего (!) патологического процесса, характеризующегося резким отставанием в росте и развитием дегенеративных изменений в эндокринной системе. Такие животные не доживали до 2 месяцев.

Недавно опыты по вертикальной передаче персистирующего вируса поставили на мышах другой генетической линии, отличающихся черной окраской шерсти. И вновь тот же результат, но посмотрите, как выглядят такие мышата: кожа шеи, спины и лапок не содержит волосистого покрова (находящийся рядом мышенок того же возраста, но родившийся не от самки-вирусоносителя, лишен этих дефектов).

У черных мышат, родившихся от самок-вирусоносителей, в организме также персистировал вирус гриппа. Часть их потомства обнаруживала развитие медленно прогрессирующего патологического процесса с резким отставанием в росте и дегенеративными изменениями в органах эндокринной системы. Эти мыши тоже не доживали до 2 месяцев.



Трехнедельные мышата породы C57Bl/ask/6. Справа мышенок, родившийся от контрольной самки, никогда не заражавшейся вирусом гриппа; слева – мышенок того же возраста, родившийся от самки-вирусоносителя (вес мышенка вдвое меньше, чем у контрольного).



Трехнедельные мышата породы C57Bl/ask/6, родившиеся от самки (черная), на первом триместре беременности зараженной вирусом гриппа.

До последнего дня в лаборатории дивились картине, которую может вызывать вирус гриппа (а вдруг не он?) у мышей, зараженных в утробе матери.

И все-таки Е. П. Мирчинк решила испытать судьбу еще раз: нормальную черную самку она заразила большой дозой вируса гриппа на первом триместре беременности. Родилось потомство.

Посмотрите на него сами!

Все 8 мышат помета (100%) опять напоминают описанных в литературе так называемых голых мышей, у которых, как известно, отсутствует зубная железа (тимус). Но не забудьте, у мышат, которых вы видите на фотографии, никто зубной железы не удалял!

Итак, экспериментально проследили все три пути, существующие в природе для формирования латентной вирусной инфекции. И обнаружили, что вирус гриппа в принципе может использовать каждый из этих путей, чтобы вызвать скрытую форму инфекционного процесса. Но как оказалось при проведении этих опытов (я подчеркиваю – опытов!), организм новорожденных животных реагирует совсем по-другому на персистенцию вируса гриппа по сравнению с организмом взрослых. И персистенция в этих случаях может повлечь за собой развитие медленной формы инфекционного процесса.

Покидая лабораторию микробиологии латентных инфекций, вы непременно спросите о том, в какой мере опыты на мышах могут отражать действительное положение дел со скрытыми формами гриппа у людей.

Этот вопрос сейчас является главным для всех сотрудников лаборатории. Помимо опытов на животных к тому есть и другие основания.

Научный сотрудник того же Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР Р. А. Канторович в результате эпидемиологических исследований выявил возможность нарушений развития у детей, родившихся от матерей, которые в период беременности болели гриппом. Все это вместе взятое послужило основой для объединения усилий вирусологов, эпидемиологов и педиатров с тем, чтобы начать совместное изучение этого вопроса в детской клинике.

Но эксперименты на животных продолжаются. Ведь всякое исследование больше вопросов ставит, чем решает, и это положение в полной мере применимо к тому, что вы только что видели.

В чем, например, причина повреждающего действия вируса гриппа на организм новорожденных вирусоносителей?

Не связано ли это с образованием иммунных комплексов «вирус – антитело»?

Можно ли предупредить развитие таких поражений и если да, то каким образом?

И еще много, много других не менее важных «А почему?..».

Но с какого бы из них мы ни продолжали дальнейшие поиски, нам всегда придется иметь дело с одним, главным процессом – персистенцией вируса в организме. Поэтому еще несколько слов о персистенции.

### *Операция "Ласса"*

Сегодня принято говорить об убиквитарности, то есть о всеобщности вирусов. Вирусы населяют организм человека, животных, растений, насекомых и даже бактерий. Открытие вирусов, поражающих бактерии, казалось бы, свидетельствовало о достижении ими последнего рубежа. Но и он был преодолен.

Недавно открыты вирусы, поражающие микоплазмы – мельчайшие свободноживущие микроорганизмы размером 150 нм и содержащие в своем составе одновременно и рибонуклеиновую, и дезоксирибонуклеиновую кислоты.

Захватив все известные на нашей планете рубежи живого, вирусы должны были «научиться» их удерживать. Вирус не может только убивать, чтобы выжить, он должен уметь персистировать, поддерживая латентную инфекцию. Вы помните, сколь долгим был путь к признанию у вирусов такой способности.

Трудно было согласиться, что вирусы-возбудители тяжелых, нередко смертельных заболеваний могут быть мирными партнерами организма. И в самом деле трудно, зная, что вирус – обязательный внутриклеточный паразит, что, попав в организм, он обязательно проникает внутрь клеток, обязательно там размножается, но почему-то необязательно вызывает заболевание. Длительному непониманию способствовала и не совсем удачная терминология. Старое понятие «здоровое носительство» скорее будило обиходные представления, напоминающие «носительство» носового платка в кармане, отсутствие которого вызывает максимум мелкие неприятности (да и то только в холодную погоду).

Теперь мы твердо знаем, что вирусоносительство – это не взаимное безразличие, а процесс взаимодействия вируса с организмом хозяина, и потому даже при отсутствии симптомов его называют латентной или бессимптомной инфекцией. Проявления этого процесса пока во многом скрыты от наших глаз и не всегда доступны всеупотребительным методам наблюдения и обследования. Этим объясняется всевозрастающий интерес к тем тонким изменениям в организме, которыми характеризуется латентная вирусная инфекция. И такие изменения уже найдены.

Недавно в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР З. А. Попененкова, М. Г. Романовская и Г. А. Масленников при латентной гриппозной инфекции у млекопитающих показали характерные изменения биогенных аминов – тонких внутренних регуляторов биохимических процессов в организме.

Нередко с персистенцией вирусов сталкиваются там, где ее совсем не ждали. В последние годы для изучения механизмов и форм взаимодействия микробов с организмом все шире используются животные-гнотобионты (от греческих слов *gnotos* – «известный» и *bios* – «жизнь»), особенно – для изучения нормальной микрофлоры организмов. Такие животные рождаются в специально созданных стерильных условиях, содержатся в стерильных условиях, и их кормят стерильной пищей. Гнотобионты не содержат в своем организме бактерий и других микробов, но они оказались вполне обеспеченными... вирусоносителями.

А теперь о главном: персистенция вирусов является основой развития медленных инфекций. Мы помним, что инкубационный период такой формы инфекционного процесса есть не что иное, как многомесячное или многолетнее размножение персистирующего вируса в организме до поры до времени без всяких признаков проявления заболевания. Такая постановка вопроса сразу же выдвигает ряд проблем, связанных опять же с персистенцией вирусов в организме.

Могут ли вирусы, которые известны пока только как возбудители медленных инфекций, поддерживать латентную форму инфекционного процесса? Вопрос далеко не праздный, легко понять его практическую значимость в связи с возможной опасностью для окружающих скрытых носителей таких вирусов.

Еще в 1973 г. болгарские исследователи Х. Хараламбиев, И. Иванова, А. Веселинова и К. Мермерски заподозрили существование у экспериментально зараженных овец латентной формы скрепи: в мозгу овцы, зараженной 27 месяцев назад, хотя и обнаруживались типичные поражения, животное не проявляло никаких признаков заболевания.

А совсем недавно американские вирусологи Дж. Хотчин и Р. Бакли так и озаглавили свою статью – «Латентная форма скрепи». Известно, что у мышей при скрепи длительность инкубационного периода не превышает 6 месяцев. Когда же заразили вирусом новорожденных животных, то и спустя 1,5 года они выглядели внешне здоровыми, хотя и в мозгу, и в селезенке обнаруживался вирус скрепи в высокой концентрации.

Способность вирусов – возбудителей медленных инфекций и в особенности таких, как вирус скрепи, формировать латентную инфекцию еще раз подтверждает справедливость догадки Б. Сигурдсона, 25 лет назад заметившего, что медленная вирусная инфекция «не является медленным кинофильмом острой инфекции». Именно так – она представляет собой особую форму взаимодействия персистирующего вируса с организмом. Потому-то персистенция вирусов давно уже стала предметом широких и интенсивных исследований, а в тех случаях, где она еще не обнаруживается, – и предметом настойчивых поисков, организация и активность которых порой даже приобретают характер военных операций.

...Осенью 1972 г. в Восточной провинции Республики Сьерра-Леоне вспыхнула большая эпидемия лихорадки Ласса – тяжелого, часто смертельного заболевания людей. Экспедиционный отряд Всемирной организации здравоохранения окружил очаг эпидемии – деревни Тонго и Пангума. Связь деревень с внешним миром была прервана. В домах начался отлов грызунов, в округе отстреливали птиц. Летучих мышей ловили нейлоновыми сетями. Местным охотникам платили за принесенных птиц и зверей. В органах животных искали вирус...

Операция закончилась полной победой – вирус лихорадки Ласса был выделен из организма многососковых крыс, населяющих саванну. В организме этих животных вирус поддерживал латентную инфекцию. Кстати, заметим, что 5 лет спустя этот вид многососковых крыс вновь заставил вспомнить о себе: в 1977 г. в Тюбингене У. Шооп выделила от того же вида животных вирус бешенства, поддерживавший у них в мозгу латентную форму инфекционного процесса.

Наше повествование подошло к концу. Конечно, в науке о вирусах еще много белых пятен, и в этой книге была сделана попытка показать путешествие человеческой мысли лишь по некоторым тернистым дорогам вирусологии. По дорогам, где жажда познания встречается на своем пути надежды и разочарования, великие открытия и великие неудачи. Где уверенность в правильном представлении дается ценой огромных сомнений, с которыми ученый поздно вечером покидает лабораторию и с ними же на завтра возвращается к лабораторному столу. Сегодня мы познакомились с тремя лицами вирусов, но не забудьте, процесс познания бесконечен (тем более что на древних этрусских изображениях у Януса ведь четыре лица!).