

35. Козловская Л. В., Милованова С. Ю., Русских А. В. Поражение кожи у больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией. Качество жизни. Медицина (Болезни кожи) 2006; 6: 35—40.
36. Тэгай С. В. Особенности поражения почек у больных с хронической инфекцией вирусом гепатита С и В: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
37. von Herrath M. G., Oldstone M. B. Virus induced autoimmune disease. Curr. Opin. Immunol. 1996; 8 (6): 878—885.
38. Арямкина О. Л. Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. У., 2006.
39. Yan F. M., Chen A. S., Hao F. et al. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. Wld J. Gastroenterol. 2000; 6 (6): 805—811.
40. Arrieta J. J., Rodriguez-Inigo E., Ortiz-Movilla N. et al. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. Am. J. Pathol. 2001; 158 (1): 259—264.
41. Deforges S., Evtashev A., Perret M. et al. Expression of hepatitis C virus proteins in epithelial intestinal cells in vivo. J. Gen. Virol. 2004; 85 (pt 9): 2515—2523.

Поступила 06.03.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.831-002-022:578.833.2]-08

А. Е. Платонов¹, Л. С. Карань¹, Ю. Я. Венгеров², Х. М. Галимзянов³

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ "КОМАРИНЫХ" ФЛАВИВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ

¹ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ²Московский государственный медико-стоматологический университет, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1; ³Астраханская государственная медицинская академия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Вирусы японского энцефалита и Западного Нила принадлежат к семейству Flaviviridae, роду Flavivirus. Основными хозяевами этих вирусов являются птицы, переносчиками — комары, в первую очередь рода Culex, которые также ответственны за заражение людей. В последнее десятилетие эти арбовирусы вызвали наибольшее число клинических случаев тяжелой нейроваскулярной инфекции в мире по сравнению с прочими флавивирусами, передаваемыми комарами. В обзоре рассмотрены современные данные и представления о клинических проявлениях, патогенезе, диагностике и лечении инфекций, вызываемых вирусами Западного Нила и японского энцефалита. Подчеркивается необходимость разработки инновационных методов этиотропной терапии Западного Нила и японского энцефалита. Эти методы должны основываться на всестороннем понимании и широких исследованиях патогенеза флавивирусных инфекций.

Ключевые слова: флавивирусы, лихорадка Западного Нила, японский энцефалит, клинические проявления, патогенез, лечение

A. E. Platonov¹, L. S. Karan¹, Yu. Ya. Vengerov², Kh. M. Galimzyanov³

PROSPECTS FOR TREATING MOSQUITO-BORNE FLAVIVIRUS ENCEPHALITIDES

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry; ³Astrakhan State Medical Academy

The Japanese encephalitis virus and West Nile virus belong to the family Flaviviridae, genus Flavivirus; they have a similar transmission cycle, with birds serving as the natural vertebrate host and mosquitoes, primarily, Culex species, both serving as the enzootic vectors and infecting humans. These arboviruses have caused more human cases of severe neuroinvasive disease worldwide during the past decade than other mosquito-borne flaviviruses. The current data and concepts on the clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and treatment of infections caused by West Nile virus and Japanese encephalitis virus, are considered. The need for developing innovative approaches to etiotropic therapy for West Nile fever and Japanese encephalitis is emphasized; these approaches should be based on the comprehensive insight and extensive studies of the pathogenesis of flaviviral infections.

Key words: flavivirus, West Nile fever, Japanese encephalitis, clinical manifestations, pathogenesis, treatment

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ЗН — Западный Нил
ИФА — иммуноферментный анализ
КТ — компьютерная томография
ЛЗН — лихорадка Западного Нила
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОНМ — отек-набухание мозга

ПЦР — полимеразная цепная реакция
СМЖ — спинномозговая жидкость
ФР — фактор резистентности
ФЧ — фактор чувствительности
ЦНС — центральная нервная система
ЯЭ — японский энцефалит
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

В семейство Flaviviridae, род Flavivirus входит более 40 арбовирусов, переносимых комарами и клещами. Многие из них способны вызывать тяжелые инфекционные заболевания человека, такие как лихорадка денге, желтая лихорадка, энцефалит Сент-Луис, энцефалит долины Муррей, энцефалит Росио и др. [1, 2]. В данной публикации мы сосредоточимся на двух инфекциях, вызываемых вирусом японского энцефалита (ЯЭ) и виру-

сом Западного Нила (ЗН). Наибольшее число клинических случаев вызывает вирус ЯЭ, распространенный в странах Южной, Юго-Восточной и Восточной Азии и Тихоокеанского бассейна. Считается, что в настоящее время ежегодно развиваются от 30 000 до 70 000 тяжелых случаев ЯЭ, приводящих к 10 000—15 000 смертям [3, 4]. Согласно эпидемиологическим наблюдениям и генетическим исследованиям, традиционный ареал ви-

руса ЯЭ (Индонезия, Малайзия, Индокитай) имеет постоянную тенденцию к расширению, включив в 1850—1950-е годы Китай, Японию, Корею, Приморский край РФ, Индию, Филиппины, а во второй половине XX века Непал, Пакистан, Папуа-Новую Гвинею и северное побережье Австралии. В этих регионах проживает почти половина всего населения Земли [1, 4—6].

В последние десятилетия в России регистрируются преимущественно завозные случаи ЯЭ и можно предположить, что эта инфекция не является актуальной для отечественного здравоохранения. Однако, по данным Федерального агентства по туризму РФ, в 2007 г. более 3 500 000 российских граждан совершили частные или служебные поездки в регионы, эндемичные по ЯЭ, а около 370 000 россиян проживали там длительное время. Кроме того, активность очагов ЯЭ характеризуется циклическостью и зависимостью от экологических и климатических условий, поэтому нельзя исключить обострения обстановки по ЯЭ в Дальневосточном федеральном округе, как это было в 30—40-е годы прошлого века [1].

Ареал вируса ЗН занимает практически всю тропическую и субтропическую зону Восточного полушария и часть регионов умеренного климата, приблизительно от 45° с. ш. до 45° ю. ш. В годы, характеризующиеся мягкой зимой и жарким летом, вирус активно циркулирует и севернее: например, в Волгоградской, Ростовской и Новосибирской областях, Бурятии, Приморском крае, Чехии, Словакии, Венгрии, Украине [7—10]. После заноса в 1999 г. вируса ЗН в Западное полушарие, в район Нью-Йорка, он к настоящему времени распространился на всю территорию США и Мексики, южные провинции Канады, острова Карибского моря и обнаружен в Аргентине [10]. Общемировая заболеваемость, вызванная вирусом ЗН, практически неизвестна, поскольку в эндемичных районах Африки и Азии, характеризующихся низким уровнем здравоохранения, большую часть больных, по-видимому, составляют дети, у которых болезнь протекает в сравнительно мягкой форме лихорадки Западного Нила (ЛЗН) и не выявляется на общем фоне детских инфекций. Для стран более умеренного климата типичны крупные вспышки ЛЗН, привлекающие внимание общественности и органов здравоохранения. Такие вспышки произошли в Южно-Африканской Республике в 1974 г. (около 18 000 заболевших), в Румынии в 1996 г. (более 400 заболевших), в Тунисе в 1997 г. (около 150 больных), на юге России в 1999 и 2007 гг. (более 500 и более 100 заболевших соответственно), в Израиле в 2000 г. (более 400 заболевших) [10—15]. В США с 2002 по 2008 г. было зарегистрировано 28 812 случаев ЛЗН и 1112 летальных исходов от этой инфекции, а в Канаде за тот же период — 4547 случаев ЛЗН [16].

Основные сведения по вирусологии и эпидемиологии ЛЗН и ЯЭ. Сферический вирион флавивирусов состоит из оболочки и нуклеокапсида. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности длиной около 11 000 нуклеотидов. Геном транскрибируется как единый полипротеин, который в дальнейшем расщепляется вирусными протеазами и протеазами клетки-хозяина на 3 структурных белка (капсидный белок С, мембранный белок ргМ, гликопротеин оболочки Е) и 7 неструктурных белков (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5). Белок С связывает вирусную РНК, белки ргМ и Е участвуют в формировании вириона; кроме того, белок Е ответствен за связывание и слияние с клеточными мембранами [17]. Неструктурные белки участвуют в транскрипции вирусного генома и репликации вируса, а также способны аттенуировать антивирусные реакции клеток хозяина, в частности продукции интерферонов [18].

На основании различия нуклеотидных и аминокислотных последовательностей выделяют как минимум пять генотипов вируса ЗН. Три из них — генотип 1, распространенный повсеместно, генотип 2, до настоящего времени выявленный только в Африке, России и Венгрии, и генотип 5, изолированный в Индии, — способны вызывать тяжелые заболевания человека [2, 12, 15, 19]. Небольшие и даже точечные мутации в структурных и неструктурных генах также способны приводить к возникно-

ванию фенотипа вируса, обладающего большей или меньшей вирулентностью.

Основными хозяевами вируса ЗН являются птицы водно-околоводного комплекса в "природном" цикле инфекции и синантропные в первую очередь отряда *Passeriformes*, в "городском" цикле. От птицы к птице вирус передается комарами, из которых наибольшее эпизоотическое значение имеют орнитофильные комары рода *Culex*. К настоящему времени вирус ЗН выделен от более 300 видов птиц и 60 видов комаров. Люди, лошади и другие млекопитающие чаще всего рассматриваются как тупиковые хозяева, поскольку вирусия у них краткосрочна, невысока и недостаточна для заражения прокормляющихся на них комаров [12, 20, 21]. Во время последних крупных вспышек ЛЗН в Европе и США большинство заболевших проживали и, вероятно, заразились в городских условиях [2, 14, 15, 22]. Поэтому в качестве переносчика инфекции от птицы к человеку важную роль играют городские популяции комаров, особенно автогенные комары *Cx. pipiens f. molestus*, размножающиеся во влажных подвальных помещениях [23, 24].

Широкая распространенность инфекции, вызываемой вирусом ЗН, в Северной Америке в 2002—2008 гг. и детальное ее изучение показали, что возможно заражение вирусом ЗН при переливании крови и трансплантации органов [20].

Вирус ЯЭ в большей степени циркулирует в сельской местности или в условиях дикой природы. Основными хозяевами являются птицы водно-околоводного комплекса, например цапли, основными переносчиками — орнитофильные комары *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. gelidus* и *Cx. vishnui* [3, 4, 6]. Комары *Cx. tritaeniorhynchus* особенно опасны для человека, поскольку плодятся в стоячей воде, например на затопленных рисовых полях вблизи поселений. Переносчики вируса ЯЭ питаются также на свиньях, у которых развивается высокая вирусия, достаточная для заражения новых комаров. Так создается "амплификационный цикл", существенный для эпидемиологии вируса ЯЭ. Поэтому для азиатских регионов, где развиты как рисоводство, так и свиноводство характерна повышенная заболеваемость ЯЭ. Люди, лошади и ослы являются тупиковыми хозяевами вируса ЯЭ.

Такие комариные инфекции, как ЛЗН и ЯЭ, в регионах умеренного климата Евразии и Северной Америки обладают типичной сезонностью: с июля по октябрь на северной границе ареала, с апреля по декабрь южнее. В тропической зоне сезонность менее выражена; некоторый рост заболеваемости наблюдается во время или после сезона дождей [1, 20, 25, 26].

В целом заболеваемость ЯЭ и ЛЗН определяется свойствами популяции вируса, многообразием представленных на территории видов хозяев и переносчиков, особенностями человеческой активности, климатическими факторами.

Клинические признаки и патогенез ЛЗН и ЯЭ. Клинические проявления инфекций, вызванных вирусами ЗН и ЯЭ, чрезвычайно разнообразны. Исследования вспышек, отмеченных в последние 12 лет и обусловленных вирусом ЗН генотипа 1, показали, что приблизительно в 80% случаев развивается бессимптомная инфекция, приблизительно в 20% — гриппоподобное лихорадочное заболевание и только менее чем в 1% случаев — нейроинфекция [10, 27]. Легкие формы, как правило, не приводят к госпитализации, не регистрируются при них, не проводят лабораторные исследования, поэтому среди госпитализированных больных ЛЗН от 30 до 75% составляют пациенты с картиной нейроинфекции, остальные — с гриппоподобной формой болезни [14, 28, 29]. Нейроинфекция может протекать в форме серозного менингита, менингоэнцефалита и реже в форме острого переднего миелита. При серозном менингите прогноз благоприятный; менингоэнцефалит характеризуется более тяжелым течением, летальность может достигать 40%. Преобладают поражения стволовой части мозга и передних рогов спинного мозга. Во время вспышки ЛЗН в 1999 г. в Волгограде число менингитов превышало число менингоэнцефалитов в 5 раз; клиницисты США, Израйля и Румынии предпочитали ставить диагнозы энцефалита и менингита приблизительно в равном числе случаев [14, 28, 30]. Летальность при нейроинвазивных формах ЛЗН в целом варьирует от 3 до 15%. В этой связи инфекцию, вызываемую вирусом ЗН, правильнее было бы (по аналогии с ЯЭ, энцефалитом Сент-Луиса и клещевым энцефалитом) назы-

Сведения об авторах

Карань Людмила Станиславовна — науч. сотр., лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ЦНИИ эпидемиологии, тел.: 8-495-974-96-47, e-mail: karan@pcr.ru

Венгеров Юрий Яковлевич — проф., каф. инфекционных болезней МГМСУ, тел.: 8-905-586-66-89, e-mail: info@pcr.ru

Галимзянов Халил Мингалиевич — ректор Астраханской гос. мед. академии, тел.: 8-512-44-34-96, e-mail: agma@astranet.ru

Контактная информация:

Платонов Александр Евгеньевич — зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ЦНИИ эпидемиологии, тел.: 8-495-974-96-47, e-mail: platonov@pcr.ru

вать энцефалитом Западного Нила, но исторически сохраняется название ЛЗН.

Особенно тяжело протекает ЛЗН у пожилых пациентов и лиц, получающих иммуносупрессоры. Во время вспышек ЛЗН в странах умеренного климата инфицируются все возрастные группы в равной степени, но среди госпитализированных больных преобладают лица старше 50 лет, а среди умерших — старше 60 лет [27, 28, 30]. Напротив, в регионах с высокой заболеваемостью ЯЭ болеют преимущественно дети, поскольку у подростков и взрослых имеются протективные антитела. В тех случаях, когда вирус ЯЭ распространяется по территории, где население не обладает соответствующим иммунитетом, болеют также взрослые; кроме того, возможно развитие ЯЭ у взрослых, прибывающих в эндемичные районы из неэндемичных.

Инкубационный период ЛЗН составляет от 2 до 14 дней. Начало обычно острое и характеризуется высокой температурой (у 91—99% больных), диффузной головной болью (60—80%), ознобом (40—60%), рвотой (30—50%), миалгией (10—20%), сыпью (5—50%), слабостью. Возможны артралгия, ретроорбитальная боль, боль в животе, диарея, катаральные явления. Неврологические нарушения развиваются на 2—3-й день болезни и включают ригидность затылочных мышц и другие менингеальные симптомы (у 30—50% больных), заторможенность (30—40%), нарушения сознания (30—50%) вплоть до развития комы (у 10—20% больных), очаговые симптомы (10—20%) [27—30]. В спинномозговой жидкости (СМЖ) на ранней стадии наблюдается умеренный нейтрофильный или смешанный плеоцитоз, который на 2-й неделе болезни сменяется лимфоцитарным; отмечается повышение уровня белка до 0,6—1,5 г/л, содержание глюкозы находится в пределах 1,6—4,0 г/л. При компьютерной томографии (КТ), как правило, не выявляют существенных повреждений мозга. Достаточно часто наблюдаются длительные неврологические последствия нейроинвазивных форм ЛЗН, в частности двигательные нарушения и расстройства познавательной деятельности [31]. Более того, было показано, что среди переболевших ЛЗН в 2000 г. в Израиле в последующие два года смертность была выше, чем у лиц такого же пола и возраста, не болевших ЛЗН.

Клинические формы инфекции, вызванной вирусом ЯЭ, аналогичны: иннаппарантная инфекция, лихорадочная форма, менингит, энцефалит, полиомиелитоподобная форма. Однако реальная доля заболеваний, протекающих в той или иной форме, неизвестна, поскольку в развивающихся азиатских странах плохо выявляются и диагностируются сравнительно легкие формы. Считается, что доля инфицированных вирусом ЯЭ людей, у которых выявляется клиническое заболевание, составляет 0,1—4%.

Инкубационный период ЯЭ продолжается от 5 до 15 дней. Для начальной стадии заболевания характерны температура тела 39—41°C, озноб, ринит, диарея, затем появляются головная боль, тошнота, рвота, судороги, нарушения сознания. Иногда у взрослых наблюдаются только нарушения психики по типу невроза. На этой стадии возможно быстрое выздоровление или развитие доброкачественно протекающего серозного менингита. На следующей стадии возникают очаговые поражения нервной системы различной степени тяжести: тремор пальцев, тикозные подергивания глаз и рта, нистагм, обильное слюноотечение, дыхательная аритмия, судороги (у 85% детей и 10% взрослых), гемипарезы и параличи. Классическое описание ЯЭ: маскоподобное лицо с широко открытыми, немигающими глазами; тремор; поза с запрокинутой головой и согнутыми руками и ногами (наблюдается у 30—70% больных). У 15% больных отмечается опистотонус. Типичны мышечный гипертонус по экстрапирамидному типу, гиперкинезы лица, верхних конечностей, хореоатетоз, стереотипные движения (кивание головой, причмокивание губами, причудливое гримасничание). В СМЖ — невысокий плеоцитоз (10—100 кл/мкл), лимфоцитарный или (в первые дни) нейтрофильный, характерный для вирусных энцефалитов. На электроэнцефалограмме могут выявляться тета-кома, дельта-кома, паттерн вспышка—подавление, эпилептиформные паттерны, реже альфа-кома. При изучении вызванных потенциалов выявляют нарушения на кортикальном и субкортикальном уровне. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) отражают обширные повреждения в области таламуса, мозжечка, среднего и продолговатого мозга, полушарий головного мозга, подкорковых узлов; наблюдаются признаки гиперперфузии и геморрагий в таламусе. Визуализация с помощью МРТ полезна для дифференциальной диагностики с герпетическим энцефалитом, при котором преобладают повреждения в лобно-височной области. К сожалению, МРТ и КТ на ранних стадиях ЯЭ не проводятся, поэтому последовательность возник-

новения повреждений и их прогностическое и диагностическое значение неясны. Прогностически неблагоприятными являются частые и продолжительные приступы тонико-клонических судорог, эпилептический статус, а также признаки стволового энцефалита [25, 26, 32].

Исход заболевания ЯЭ (для госпитализированных пациентов в эндемичных регионах) летальный в 10—40% (в зависимости от качества лечебной помощи), стойкие тяжелые неврологические нарушения выявляются в 40—70%, выздоровление — в 20%. У 30% выживших сохраняются явные нарушения моторики, признаки церебральных и экстрапирамидных повреждений, постоянная сгибательная контрактура верхних конечностей, гиперэкстензия нижних конечностей. У 20% выживших наблюдаются расстройства познавательной и речевой деятельности (как правило, вместе с двигательными нарушениями), у 20% отмечаются судороги. У 50% выписанных без заметных остаточных явлений при длительном наблюдении выявляются трудности обучения, поведенческие проблемы, легкие неврологические нарушения [25, 26, 32].

Первой стадией патогенеза инфекции является репликация вируса ЗН в коже, в дендритных клетках Лангерганса после укуса зараженного комара. Эти клетки мигрируют в ближайшие лимфоузлы, инфицируя их, в результате чего вирус переносится в кровь, селезенку, почки. При благоприятном течении инфекции элиминируется из крови и других тканей приблизительно через неделю. Но у некоторых больных вирус ЗН, так же как и вирус ЯЭ и другие нейротропные флавивирuses, проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), вызывая инфекцию центральной нервной системы (ЦНС). Механизмы пересечения ГЭБ до конца неясны.

Иммунный ответ при вирусной инфекции опосредован Толл-подобными рецепторами (TLR), передающими сигнал, который индуцирует продукцию антивирусных цитокинов и хемокинов. Одноцепочечные РНК-вирусы, такие как флавивирuses, распознаются TLR 3-го типа (TLR3), активирующими секрецию интерферонов, интерлейкина-6, α -фактора некроза опухоли (α -ФНО). В свою очередь связывание α -ФНО со своими рецепторами способствует нарушению целостности ГЭБ при инфекции вирусом ЗН. Таким образом, избыточная активация изначально защитного механизма (зависимой от TLR3 индукции α -ФНО) приводит к проникновению вируса ЗН в ЦНС и гибели нейронов [33, 34]. Это довод в пользу гипотезы о пассивном, гематогенном проникновении флавивирuses в ЦНС через поврежденный слой клеток эндотелия.

Методом РНК-интерференции был исследован 21 121 человеческий ген с точки зрения вовлеченности в ранние стадии инфекции культуры клеток HeLa вирусом ЗН: от связывания с клеткой до трансляции вирусной РНК [35]. Были идентифицированы 22 гена, выключение которых способствует инфекции (гены факторов резистентности — ФР), и 283 гена белков, необходимых для инфекции (гены факторов чувствительности — ФЧ). Среди белков ФЧ выделяются большие группы белков, связанных с процессами адгезии клеток, мембранного транспорта ионов и биомолекул, внутриклеточной сортировки и доставки белков, т. е. для инфекции необходимо в целом нормальное функционирование клеточного метаболизма. К значительному ингибированию поглощения вирусных частиц приводит выключение убиквитинлигазы CBLL1, регулирующей эндоцитоз связанных с лигандами клеточных рецепторов. Выключение белков, отвечающих за функции эндоплазматической сети, также ингибировало инфекцию вирусом ЗН. Напротив, прекращение синтеза таких белков ФР, как регулирующий систему интерферона фактор 3 (IRF3), ингибитор сериновых протеаз SERPINE7 и ряда других, способствовало инфекции клеток. Например, выключение транспортера монокарбонной кислоты SLC16A4 не влияло на стадию интернализации вируса, но ускорило переход в стадию репликации и десятикратно увеличивало количество вирусной РНК в клетке. Было показано, что набор факторов резистентности одинаков для вируса ЗН и другого флавивируса — Денге, т. е. существует принципиальная возможность создания лекарственных средств, подавляющих флавивиральные инфекции [35].

В патогенезе ЛЗН определенную роль играет молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1 или CD54), представляющая собой белок, экспрессирующийся на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток и участвующий в их адгезии и локомоции. У мышей, генетически дефицитных по ICAM-1, после интраперитонеального заражения вирусом ЗН значительно понижены вирусная нагрузка в ЦНС, миграция лейкоцитов в ЦНС и повреждение нейронов по сравнению с контрольными животными [36]. Это свидетельствует в пользу гипотезы "тройных

коной", согласно которой вирус заносится в ЦНС вместе с мигрирующими лейкоцитами.

Синтез РНК и белка в инфицированных клетках регулируется и ограничивается зависимой от РНК протеинкиназой и 2—5-олигонуклеотидсинтазой (OAS), которые тем самым препятствуют продукции новых вирионов. Интерфероны α , β и γ сдерживают репликацию и распространение вируса ЗН в опытах на животных [18]. Для полноценного иммунного ответа на вирусы ЗН и ЯЭ требуются активация Т-лимфоцитов CD8⁺ и CD4⁺, а также продукция антител классов IgM и IgG, в первую очередь к белку Е вирусной оболочки и к неструктурному белку NS1 [18, 25, 37].

Известно несколько генетических факторов риска, уменьшающих резистентность человека к вирусу ЗН. Мутация, приводящая к снижению активности 2—5-олигонуклеотидсинтазы, встречается у больных ЛЗН чаще, чем в популяции в целом [38]. Лица с мутацией, нарушающей функции хемокинового рецептора CCR5, также чаще встречаются среди больных ЛЗН в США [39]. На основании этого полагают, что хемокинзависимая миграция лейкоцитов в ЦНС необходима для ограничения инфекции вирусом ЗН.

Вирусы ЗН и ЯЭ способны инфицировать самые разнообразные клетки многих видов позвоночных, что и определяет множественность клинических проявлений заболевания [2, 6, 20, 25, 27]. Рассматриваются несколько механизмов связывания вирусов ЗН и ЯЭ с клетками хозяина, при которых в роли рецепторов выступают интегрин $\alpha_5\beta_1$, ICAM-1, лектины С-типа DC-SIGNR и DC-SIGN, ламининсвязывающий белок [36, 40, 41]. После связывания вирус эндоцитируется клеткой, РНК вируса высвобождается и используется как заправка для дальнейшего синтеза вирусной РНК в эндоплазматической сети [2]. Вирус ЗН является цитопатогенным; экспрессия белка капсида и неструктурного белка NS3 провоцирует апоптоз клеток хозяина [2, 42]. Кроме того, при инфекции флавивирусом в клетках накапливается субгеномная РНК длиной 300—500 нуклеотидов, соответствующая некодирующему фрагменту на 3'-конце вирусного генома. По последним данным, эта РНК также оказывает цитопатогенный эффект [43].

Нейроинвазивность вирусов ЗН и ЯЭ определяется их структурой. Мутации в одном или нескольких сайтах связывания вируса с клеткой-хозяином, располагающихся на белке Е и/или белке рgM, модулируют инфекционность и нейроинвазивность вируса ЗН [19, 36, 41]. Кроме того, предполагается, что гликозилирование белков Е, рgM и NS1 необходимо для сборки вирионов, поддержания их стабильности, репликации вирусов и, возможно, их зависимо от лектина связывания с клетками, поэтому мутации в сайтах гликозилирования этих белков снижают нейроинвазивность вирусов ЗН и ЯЭ [2, 18, 19, 40, 44]. Природные, неаттенуированные штаммы вирусов ЗН и ЯЭ обладают определенной степенью резистентности к интерферону, опосредованной неструктурными белками NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5. Эти белки в разных местах нарушают работу цепочки реакций, начинающейся с получения сигнала на выработку интерферонов и завершающейся их повышенной продукцией [18, 45].

В целом исход флавивирусной инфекции определяется, с одной стороны, скоростью и полнотой элиминации вируса из организма в результате работы системы иммунитета, с другой стороны — степенью повреждения органов и тканей, как вызванного прямым цитопатогенным действием вируса, так и возникающего в результате спровоцированных вирусной инфекцией воспалительных и аутоиммунных реакций. Задача адекватного лечения — найти баланс между необходимостью прекращения репликации вируса и необходимостью не допустить необратимого повреждения нейронов.

Диагностика и лечение. Современным стандартом диагностики ЛЗН и ЯЭ является иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления специфических антител классов IgM и IgG в крови больного [46, 47]. Поскольку антитела к антигенам флавивирусов обладают перекрестной реактивностью, для диагноза ЛЗН или ЯЭ формально требуется подтверждение с помощью более специфических методов, например, реакции нейтрализации или изоляции вируса в культуре клеток или на мышах, но в обычной практике ограничиваются постановкой предположительного диагноза на основе результатов ИФА. Выявление РНК вируса ЗН или ЯЭ в крови или СМЖ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) характеризуется практически 100% специфичностью, но (в клинических условиях) низкой чувствительностью, поскольку стадия виремии при этих инфекциях кратковременна. При использовании образцов тканей мозга

больных, умерших от флавивирусного энцефалита, чувствительность ПЦР приближается к 100% [13, 28]. Постановка ПЦР может сопровождаться дальнейшим секвенированием ампликонов, что полезно для определения генотипа вируса и эпидемиологического расследования [8, 10, 13, 15, 28, 46]. В регионах с высокой заболеваемостью ЛЗН рекомендовано тестирование методом ПЦР всей донорской крови и доноров органов для выявления РНК вируса ЗН [20].

Возможности лечения флавивирусных энцефалитов ограничены, поскольку этиотропных лекарственных средств не существует и возможна только синдромная терапия, которая должна проводиться в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Основными элементами терапии являются: 1) борьба с гипоксией мозга; 2) борьба с отеком-набуханием мозга (ОНМ); 3) купирование судорожного синдрома; 4) восстановление мозгового кровотока; 5) профилактика больничной пневмонии и других бактериальных осложнений. Важнейшее мероприятие — оксигенотерапия путем ингаляции кислородно-воздушной смеси с переводом на искусственную вентиляцию легких при развитии комы, судорожного синдрома, прогрессирующей гипоксемии. Для борьбы с ОНМ проводят дегидратацию, используя осмотические (маннитол) и петлевые (лазикс) диуретики. При этом объем циркулирующей крови (ОЦК) необходимо сохранять в пределах нормы путем инфузии кристаллоидных растворов, поскольку уменьшение ОЦК приводит к снижению мозгового кровотока и прогрессированию ОНМ [25—27, 29, 32]. Эффективность дексаметазона для лечения остается дискуссионной, в частности при ЯЭ двойное слепое контролируемое испытание не выявило его терапевтического эффекта [25]. Купирование судорожного синдрома необходимо для предупреждения прогрессирования ОНМ, гипоксического поражения миокарда и аспирационной пневмонии и достигается применением реланиума, барбитуратов, других противосудорожных средств и миорелаксантов. Для восстановления мозгового кровообращения используют трентал и другие препараты. Обязательным является парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины, фторхинолоны). Большое значение имеют сбалансированное энтеральное-парентеральное питание, уход, иммунологическая поддержка (пентаглобин).

Эффективность некоторых лекарственных средств, применяемых при ЛЗН и ЯЭ эмпирически, никогда не была подтверждена в соответствии со стандартами доказательной медицины. Рибавирин ингибирует размножение вируса ЗН *in vitro*; на этом основании его применяли во время вспышки ЛЗН в Израиле, но без заметного эффекта [27, 30]. Большие надежды возлагали на применение рекомбинантных интерферонов и индукторов интерферонов, но рандомизированное двойное слепое контролируемое испытание показало, что лечение интерфероном α -2a неэффективно при ЯЭ [48]. Внутривенное введение иммуноглобулина с высоким титром специфических антител потенциально может быть полезным [49], но не является официально рекомендованным методом лечения ЛЗН и ЯЭ. Вероятно, неэффективность этиотропной терапии флавивирусных энцефалитов отчасти обусловлена поздней постановкой диагноза, в результате чего лечение начинается на стадии, когда тяжелая неврологическая симптоматика отражает необратимые повреждения нейронов.

В этой ситуации необходимы новые подходы к диагностике и лечению ЛЗН и ЯЭ, основанные на современном понимании патогенеза этих инфекций. Методы выявления специфических антител и вирусной РНК в настоящее время переводятся на новые технологические платформы, включая иммунохроматографические стрипы, мультиплексную ПЦР в реальном времени и биочипы [50—52]. Открытие явления РНК-интерференции позволило в эксперименте успешно подавлять репликацию флавивирусов с помощью антисмысловых нуклеотидных олигомеров [35, 53], что создает возможности для этиотропной терапии. С помощью методов компьютерного анализа и дизайна, мощных молекулярно-биологических технологий подбираются, конструируются и испытываются тысячи биологически активных веществ, потенциально способных стать лекарственными средствами: пептиды — ингибиторы связывания флавивирусов с клетками [54]; ингибиторы репликации вирусной РНК [55, 56]; селективные ингибиторы вирусных сериновых протеаз [57]. Можно надеяться, что работа по созданию новых лекарственных препаратов и средств профилактики приведет к снижению заболеваемости, инвалидизации и смертности от флавивирусных инфекций, но циркуляция вирусов ЗН и ЯЭ в природных очагах сохранится, представляя потенциальную угрозу здоровью человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д. К., Клименко С. М., Гайдамович С. Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Медицина; 1989.
2. Gubler D. J., Kuno G., Markoff L. Flaviviruses. In: Knipe D. M., Howley P. M. (eds). Fields virology. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. 1153—1252.
3. Oya A., Kurane I. Japanese encephalitis for a reference to international travelers. J. Travel. Med. 2007; 14 (4): 259—268.
4. Erlanger T. E., Weiss S., Keiser J. et al. Past, present, and future of Japanese encephalitis. Emerg. Infect. Dis. 2009; 15 (1): 1—7.
5. Solomon T., Ni H., Beasley D. W. et al. Origin and evolution of Japanese encephalitis virus in southeast Asia. J. Virol. 2003; 77(5): 3091—3098.
6. van den Hurk A. F., Ritchie S. A., Mackenzie J. S. Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis virus. Annu. Rev. Entomol. 2009; 54: 17—35.
7. Шелканов М. Ю., Ананьев В. Ю., Львов Д. Н. и др. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского края в 2003—2006. Вопр. вирусол. 2007; 52 (5): 37—48.
8. Терновой В. А., Протопопова Е. В., Кононова Ю. В. и др. Случаи лихорадки Западного Нила в Новосибирской области в 2004 г. и генотипирование вируса, вызвавшего заболевание. Вестн. РАМН. 2007; 1: 21—26.
9. Кононова Ю. В., Терновой В. А., Шелканов М. Ю. и др. Генотипирование вируса Западного Нила в популяции диких птиц наземного и древесно-кустарникового комплексов на территории Барабинской лесостепи и Кулундинской степи (2003—2004 гг.). Вопр. вирусол. 2006; 51 (4): 19—23.
10. Gubler D. J. The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. Clin. Infect. Dis. 2007; 45 (8): 1039—1046.
11. Murgue B., Zeller H., Deubel V. The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe and Asia. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2002; 267: 195—221.
12. Lvov D. K., Butenko A. M., Gromashevsky V. L. et al. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations. Arch. Virol. 2004; suppl. 18: 85—96.
13. Platonov A. E., Shipulin G. A., Shipulina O. Y. et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. Emerg. Infect. Dis. 2001; 7 (1): 128—132.
14. Platonov A. E. West Nile encephalitis in Russia 1999—2001: were we ready? Are we ready? Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001; 951: 102—116.
15. Platonov A. E., Fedorova M. V., Karan L. S. et al. Epidemiology of West Nile infection in Volgograd, Russia, in relation to climate change and mosquito (Diptera: Culicidae) bionomics. Parasitol. Res. 2008; 103 (suppl. 1): 45—53.
16. Lindsey N. P., Kuhn S., Campbell G. L., Hayes E. B. West Nile virus neuroinvasive disease incidence in the United States, 2002—2006. Vector Borne Zoonot. Dis. 2008; 8 (1): 35—40.
17. Mukhopadhyay S., Kuhn R. J., Rossmann M. G. A structural perspective of the flavivirus life cycle. Nat. Rev. Microbiol. 2005; 3 (1): 13—22.
18. Samuel M. A., Diamond M. S. Pathogenesis of West Nile virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. J. Virol. 2006; 80 (19): 9349—9360.
19. Шоленская Т. А., Федорова М. В., Карань Л. С. и др. Новый вариант вируса Западного Нила и его потенциальное эпизоотическое и эпидемиологическое значение. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2008; 5: 38—44.
20. Hayes E. B., Komar N., Nasci R. S. et al. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. Emerg. Infect. Dis. 2005; 11 (8): 1167—1173.
21. Львов Д. К., Костунов А. И., Якулов К. Б. и др. Особенности циркуляции вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных ардных ландшафтах (2000—2002 гг.). Вопр. вирусол. 2004; 49 (3): 45—51.
22. Brown H. E., Childs J. E., Diuk-Wasser M. A., Fish D. Ecological factors associated with West Nile virus transmission, northeastern United States. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14 (10): 1539—1545.
23. Fyodorova M. V., Savage H. M., Lopatina J. V. et al. Evaluation of potential West Nile virus vectors in Volgograd region, Russia, 2003 (Diptera: Culicidae): species composition, blood meal host utilization, and virus infection rates of mosquitoes. J. Med. Entomol. 2006; 43 (3): 552—563.
24. Федорова М. В., Лопатина Ю. В., Безжонова О. В., Платонов А. Е. Комплекс кровососущих комаров (Diptera, Culicidae) в очаге лихорадки Западного Нила в Волгоградской области. I. Видовой состав, сезонный ход численности, распределение по биотопам. Мед. паразитол. 2007; 1: 41—46.
25. Solomon T., Dung N. M., Kneen R. et al. Japanese encephalitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 68 (4): 405—415.
26. Шувалова Е. П. (ред.). Тропические болезни. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2004.
27. Hayes E. B., Sejvar J. J., Zaki S. R. et al. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. Emerg. Infect. Dis. 2005; 11 (8): 1174—1179.
28. Венгеров Ю. Я., Фролочкина Т. И., Жуков А. Н. и др. Инфекция, вызываемая вирусом лихорадки Западного Нила, как клиническая и эпидемиологическая проблема. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2000; 4: 27—31.
29. Венгеров Ю. Я., Платонов А. Е. Лихорадка Западного Нила. В кн.: Юшук Н. Д., Венгеров Ю. Я. (ред.). Лекции по инфекционным болезням. М.: Медицина; 2007. 873—882.
30. Chowers M. Y., Lang R., Nassar F. et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. Emerg. Infect. Dis. 2001; 7 (4): 675—678.
31. Sejvar J. J. The long-term outcomes of human West Nile virus infection. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (12): 1617—1624.
32. Tirumourougan S. V., Raghava P., Srinivasan S. Japanese viral encephalitis. Postgrad. Med. J. 2002; 78 (918): 205—215.
33. Xagorari A., Chlichlia K. Toll-like receptors and viruses: induction of innate antiviral immune responses. Open Microbiol. J. 2008; 2: 49—59.
34. Swamp V., Ghosh J., Das S., Basu A. Tumor necrosis factor receptor-associated death domain mediated neuronal death contributes to the glial activation and subsequent neuroinflammation in Japanese encephalitis. Neurochem. Int. 2008; 52 (7): 1310—1321.
35. Krishnan M. N., Ng A., Sukumaran B. et al. RNA interference screen for human genes associated with West Nile virus infection. Nature 2008; 455 (7210): 242—245.
36. Dai J., Wang P., Bai F. et al. ICAM-1 participates in the entry of West Nile virus into the central nervous system. J. Virol. 2008; 82 (8): 4164—4168.
37. Chung K. M., Thompson B. S., Fremont D. H., Diamond M. S. Antibody recognition of cell surface-associated NS1 triggers Fc-gamma receptor-mediated phagocytosis and clearance of West Nile Virus-infected cells. J. Virol. 2007; 81 (17): 9551—9555.
38. Lim J. K., Lisco A., McDermott D. H. et al. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. PLoS Pathog. 2009; 5 (2): e1000321.
39. Lim J. K., Louie C. Y., Glaser C. et al. Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile virus infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic. J. Infect. Dis. 2008; 197 (2): 262—265.
40. Davis C. W., Nguyen H. Y., Hanna S. L. et al. West Nile virus discriminates between DC-SIGN and DC-SIGNR for cellular attachment and infection. J. Virol. 2006; 80 (3): 1290—1301.
41. Bogachek M. V., Protoporova E. V., Loktev V. B. et al. Immun-chemical and single molecule force spectroscopy studies of specific interaction between the laminin binding protein and the West Nile virus surface glycoprotein E domain II. J. Mol. Recognit. 2008; 21 (1): 55—62.
42. Ramanathan M. P., Chambers J. A., Pankhong P. et al. Host cell killing by the West Nile Virus NS2B-NS3 proteolytic complex: NS3 alone is sufficient to recruit caspase-8-based apoptotic pathway. Virology 2006; 345 (1): 56—72.
43. Pijlman G. P., Funk A., Kondratieva N. et al. A highly structured, nuclease-resistant, noncoding RNA produced by flaviviruses is required for pathogenicity. Cell Host Microbe 2008; 4 (6): 579—591.
44. Kim J. M., Yun S. L., Song B. H. et al. A single N-linked glycosylation site in the Japanese encephalitis virus prM protein is critical for cell type-specific prM protein biogenesis, virus particle release, and pathogenicity in mice. J. Virol. 2008; 82 (16): 7846—7862.
45. Keller B. C., Fredericksen B. L., Samuel M. A. et al. Resistance to alpha/beta interferon is a determinant of West Nile virus replication fitness and virulence. J. Virol. 2006; 80 (19): 9424—9434.

46. Dauphin G., Zientara S. West Nile virus: recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine* 2007; 25 (30): 5563—5576.
47. Niedrig M., Sonnenberg K., Steinhagen K., Paweska J. T. Comparison of ELISA and immunoassays for measurement of IgG and IgM antibody to West Nile virus in human sera against virus neutralisation. *J. Virol. Meth.* 2007; 139 (1): 103—105.
48. Solomon T., Dung N. M., Wills B. et al. Interferon alfa-2a in Japanese encephalitis: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9360): 821—826.
49. Ben Nathan D., Gershoni-Yahalom O., Samina I. et al. Using high titer West Nile intravenous immunoglobulin from selected Israeli donors for treatment of West Nile virus infection. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 18.
50. Shaikh N. A., Ge J., Zhao Y. X. et al. Development of a novel, rapid, and sensitive immunochromatographic strip assay specific for West Nile Virus (WNV) IgM and testing of its diagnostic accuracy in patients suspected of WNV infection. *Clin. Chem.* 2007; 53 (11): 2031—2034.
51. Rondini S., Pingle M. R., Das S. et al. Development of multiplex PCR-ligase detection reaction assay for detection of West Nile virus. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46 (7): 2269—2279.
52. Маркелов М. Л., Шипулин Г. А., Покровский В. И. Технологии биочипов — новые возможности в диагностике болезней человека. *Тер. арх.* 2008; 80 (4): 79—85.
53. Stein D. A., Shi P. Y. Nucleic acid-based inhibition of flavivirus infections. *Front. Biosci.* 2008; 13: 1385—1395.
54. Bai F., Town T., Pradhan D. et al. Antiviral peptides targeting the West Nile virus envelope protein. *J. Virol.* 2007; 81 (4): 2047—2055.
55. Deas T. S., Bennett C. J., Jones S. A. et al. In vitro resistance selection and in vivo efficacy of morpholino oligomers against West Nile virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (7): 2470—2482.
56. Puig-Basagoiti F., Tilgner M., Forshey B. M. et al. Triaryl pyrazoline compound inhibits flavivirus RNA replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50 (4): 1320—1329.
57. Mueller N. H., Pattabiraman N., Ansarah-Sobrinho C. et al. Identification and biochemical characterization of small-molecule inhibitors of West Nile virus serine protease by a high-throughput screen. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52 (9): 3385—3393.

Поступила 11.06.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.12-008.46-07-08

С. Н. Терещенко¹, И. В. Жиров²

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: РАЗРЕШИМЫ ЛИ ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ?

¹ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; ²ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Обсуждается проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) при диастолической дисфункции левого желудочка — диастолической сердечной недостаточности (ДСН). Рассматривается вопрос, является ли ДСН самостоятельным фенотипом сердечной недостаточности или же это всего лишь стадия развития систолической сердечной недостаточности. Изложены результаты ряда исследований по оценке эффективности лечения больных с ДСН ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, спиронолактоном, а также β-блокаторами. Сделан вывод, что нарушение диастолической функции обязательно необходимо принимать во внимание при обследовании больных с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция левого желудочка, диагностика, лечение

S. N. Tereshchenko¹, I. V. Zhironov²

DIASTOLIC HEART FAILURE: ARE PROBLEMS IN ITS DIAGNOSIS AND TREATMENT SOLVABLE?

¹Russian Cardiology Research-and-Industrial Complex; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry

The paper discusses the problem of chronic heart failure (CHF) in left ventricular diastolic dysfunction — diastolic heart failure (DHF). It considers whether DHF is an independent phenotype or nothing more than a step in the development of systolic heart failure. The results of a number of studies evaluating the efficiency of treatment for DHF with angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, spironolactone, and β-blockers are given. It is concluded that diastolic dysfunction should be necessarily kept in mind on examining patients with CHF.

Key words: chronic heart failure, left ventricular diastolic dysfunction, diagnosis, treatment

АГ — артериальная гипертония
ББ — β-блокаторы
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
ДД — диастолическая дисфункция
ДСН — диастолическая сердечная недостаточность
ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМ — инфаркт миокарда

КДО — конечный диастолический объем
Кми — кардиомициты
ЛЖ — левый желудочек
СН — сердечная недостаточность
ССН — систолическая сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ — эхокардиография