

Экологический гомеорез в механизме формирования вирулентности возбудителей антропонозов

А. В. ДУБОВ

ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, Красноярск

При антропонозах выявлены особенности формирования экологического гомеореза, т. е. вступления в соответствие с экологическими факторами систем гомеостаза на популяционном, видовом и межвидовом уровнях. Отмечены особенности эволюции эпидемиологии и клинического течения антропонозов (на примере кори) при воздействии на систему человек-вирус в чреде поколений экстремально высоких или низких температур воздуха и элиминации вируса на обширных территориях.

Ключевые слова: антропонозы, корь, экологический гомеорез, система человек-вирус

Ecological Homeorhesis in the Mechanism of Formation of Anthroponoses Virulence

A. V. Dubov

Research Institute of Medical Problems of the North, the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk

Peculiarities of formation of ecological homeorhesis i.e. coming into compliance with environmental factors of homeostasis systems at population, species and inter-specific levels are determined at anthroponoses. The features of the evolution, epidemiology and clinical course of anthroponoses (for example, measles) when influencing on man-virus system in a series of generations of extremely high or low temperatures of air and elimination of the virus on vast territories are pointed out.

Key words: anthroponosis, measles, ecological homeorhesis, man-virus system

Контактная информация: Дубов Александр Владимирович - д.м.н., проф., гл.н.с. Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660135, Красноярск, ул. Взлетная, д. 16, кв. 52.; 8 (391) 255-10-67; org@impn.ru

УДК 616.98:579.8

Гениальным предвидением Ч. Дарвина были открыты принципиальные закономерности эволюционного процесса — естественный отбор, действующий на основе множества существующих в природе наследственных различий. Как это обычно бывает в науке, с каждым новым крупным открытием в области эволюционной теории выявляются и все большие глубины нашего незнания. Так наблюдалось после того, как в 20-х годах XX века было показано, что элементарной эволюционирующей единицей является популяция. Очередные ступени незнания открываются в 60-е годы прошлого столетия в связи с развитием генетических основ эволюции [1]. Генетики-популяционисты, начав с рассуждений об эволюции отдельных аллелей (генов) и убедившись в несостоятельности этих подходов, пришли к необходимости рассматривать эволюцию генных систем [2—3].

В основу разработки концепции об эволюции эпидемиологии и клиники инфекционных болезней также положен системный подход. Функционирование любого организма обеспечивается динамичным постоянством его внутренней среды (гомеостазом), который эволюционирует при хроническом стрессе с формированием новой ступени, т. е. гомеореза. При этом в результате адаптации экстремальные факторы воздействуют на биосистему как жизнеобеспечивающие [3, 4].

Под экологическим гомеорезом мы понимаем вступление в соответствие с экологическими факторами систем гомеостаза на популяционном, видовом и межвидовом уровнях в чреде поколений.

Система макроорганизм-микроорганизм является адаптивной, т. е. автоматически изменяющей алгоритмы своего функционирования и/или структуру для достижения оптимального состояния при изменении внешних условий [5, 6]. В данном случае как макроорганизм, так и микроорганизм

(вирус) могут рассматриваться как компоненты адаптивной системы [7].

С естественнонаучных философских позиций система макроорганизм-микроорганизм представляет собой единое целое, а её элементы — противоположности. Функционирование системы в биоценозе обеспечивается механизмом распространения микроорганизма как в популяции одного вида макроорганизма, так и на межвидовых уровнях. Действие элементов системы проявляется как единство и борьба противоположностей, в результате которой или гибнет вся система, или выживают, трансформируясь, её компоненты. Также могут эволюционировать механизмы адаптации компонентов системы (например, эволюция механизма и путей проникновения патогена с формированием нового тропного органа) с организацией новой ступени экологического гомеореза [8].

На примере вируса гриппа показано, что эволюция структур РНК происходит в миллион раз быстрее, чем ДНК. За 10 лет эволюция вирусов гриппа продвигается такой же, если не больший, путь, как эволюция человека за 10 млн. лет [9]. Такое состояние следует рассматривать как микроэволюцию макроорганизма и макроэволюцию микроорганизма.

При эволюции системы «макроорганизм — вирус» вирусные гены, имея сходство с генами макроорганизма, обеспечивают репродукцию вируса или завершение его жизненного цикла (вирусная мимикрия). Установлено, что гены ряда вирусов кодируют белки, используемые вирусами для противодействия иммунным реакциям организма. Геномное картирование этих вирусов и установление гомологичных последовательностей с клеточными белками хозяина позволяют считать, что эти гены были захвачены вирусами при формировании экологического гомеореза в процессе эволюции системы макроорганизм-микроорга-

низм и модифицированы в пользу вируса. Такими генами могут быть гены цитокинов, рецепторов, ростовых факторов, иммунных белков, например МНС класса I. Многие из этих вирусных генов похожи на клеточные гены макроорганизма, другие при значительной доли гомологии, тем не менее, имеют функциональное сходство [10–11].

Изучение изменений генофонда популяций в процессе эволюции имеет важное значение в установлении причин возникновения эпидемий. Так, например, при кори, которая является антропонозом, экологический гомеорез формировался в результате воздействия экологических факторов как раздельно на организм человека и вирус кори, так и на систему человек-вирус в целом. В допрививочный период при заносе вируса кори в изолированные или частично изолированные популяции людей возбудителем порождалась или вся популяция или её большая часть, с летальностью до 20–70% вследствие отсутствия или низкого уровня специфического иммунитета. При этом в различных экологических условиях, будь то тропики или субтропики, или Крайний Север, заболевание протекало очень тяжело. Элиминация вируса в изолированных популяциях прерывала эпидемическую цепь формирования экологического гомеореза в чреде поколений.

При увеличении численности населения, развитии транспортных связей существенно усилилось импортирование вирусов между разными эколого-географическими зонами. Началась непрерывная циркуляция его среди коренного и пришлого населения тропиков, субтропиков, средних широт и Крайнего Севера.

В многочисленных популяциях, проживающих в зонах с экстремально высокими температурами воздуха, в допрививочный и начале прививочного периодов сложилась своеобразная ситуация, характеризующаяся тяжестью клинического течения и неблагоприятными исходами кори у детей. Установлена высокая летальность от кори детей не только среди коренного, но и пришлого населения в тропиках и субтропиках. Из них на Африканском континенте, т. е. в зоне наиболее высоких температур воздуха, смертельные исходы регистрировались в 60%, в Юго-Восточной Азии — в 30%, в Восточном Средиземноморье — в 10% случаев. Несмотря на более чем полуторократное снижение годовой летальности, в результате массовой вакцинопрофилактики с 1999 по 2003 гг. соотношение выздоровевших и смертельных случаев в группах заболевших непривитых оставалось прежним [12–13].

Несколько другие данные о динамике многовековой заболеваемости и тяжести клинического течения кори получены среди коренного населения Крайнего Севера и Сибири. Известно, что в допрививочный период заболеваемость корью среди коренного и пришлого населения Крайнего Севера была не ниже, а даже выше, чем в тропиках и субтропиках. Имеются сведения, что в XIX веке при заносе возбудителей кори в Якутию и на Колыму заболело 96–100% населения с летальностью до 50–70%. Однако к середине XX века летальность существенно снизилась, что было связано с проведением массовой вакцинации. Так, если до семидесятых годов XX века заболеваемость корью на Крайнем Севере, в Сибири и на Дальнем Востоке достигала 4000 и более на 100 000 населения, то во второй половине XX века и в течение первых 12 лет XXI века в регионах Крайнего Севера не было зарегистрировано ни од-

ного смертельного исхода от кори. У заболевших корь протекала очень легко и заканчивалась полным выздоровлением [14].

Исследователи, работающие в зонах тропического и субтропического климата, связывают тяжелое клиническое течение и высокую летальность от кори на этих территориях с низким уровнем жизни населения, голоданием, с высокой заболеваемостью бактериальными и вирусными инфекциями. Однако, как в зонах жаркого климата, так и на Крайнем Севере уровень жизни различен. На территориях живет не только коренное, но и пришлое население. В странах тропического и субтропического климата смертность от кори одинаково высока среди обеих групп населения. Продолжительность жизни у народов Севера более чем на 10 лет меньше среднероссийской [15–16]. Не способствовала существовавшему утяжелению коревой инфекции со смертельным исходом и высокая заболеваемость интеркуррентными инфекциями на Крайнем Севере. Известно, что дети, проживающие в Заполярье, очень часто болеют острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе осложнившимися пневмониями и др. Так, отмечено, что из числа привитых против кори за 1–2 месяца и в течение первого месяца после вакцинации интеркуррентные инфекции переносят 80–100% детей [17].

Таким образом, остается неясным, почему на Крайнем Севере корь на протяжении последних 100 лет существенно эволюционировала из тяжелейшего преимущественно смертельного заболевания в инфекцию с достаточно легким клиническим течением и исходом в выздоровление. В то же время в тропических и субтропических зонах, как у коренного, так и у пришлого населения летальность при кори в допрививочный период оставалась высокой. Социальный фактор (голодание коренного населения тропиков и субтропиков и перенесение инфекционных заболеваний и других), вряд ли объясняет сложившуюся ситуацию, т. к. дети как беднейшего, так и социально обеспеченного населения, а также пришлого населения из средних широт одинаково часто переносят тяжелейшую корь со смертельным исходом. Миграция населения существенно усилилась не только в экстремальных зонах Юга, но и на Крайнем Севере. В изолированные популяции населения импортировался вирус кори в основном из средних широт евроазиатского континента. Требуется также объяснения различное течение кори на разных территориях. Крайний Север, тропики и субтропики относятся к экстремальным для человека зонам проживания с низкой продолжительностью жизни не только пришлого, но и коренного населения. Любая вирусная инфекция, в том числе и коревая, развивается в результате взаимодействия системы «макроорганизм — вирус». В разных типах очагов на систему «макроорганизм — вирус» воздействуют экологические факторы, в том числе и экстремальные. Однако, ни сниженная иммунная реактивность коренного и пришлого населения Крайнего Севера, ни перенесение различных инфекций, ни низкий прожиточный уровень не способствуют развитию тяжелых клинических форм кори с высокой летальностью.

Нами проведен анализ влияния особого экологического фактора Крайнего Севера и экстремальных территорий Юга — температуры, при которой функционирует система «макроорганизм — вирус». В связи с воздушно-капельным распространением вируса кори мы использовали анализ

термо-географических параллелей в диагностике и клинике воспалительных заболеваний околоносовых пазух у жителей Крайнего Севера и Сибири. Установлен «северный» вариант «нормы» тепловой картины лица. В условиях Крайнего Севера локальная температура на лице в среднем снижена на 3°C по сравнению со средними широтами Сибири. На фоне сниженной температуры лица характерным явилось учащение латентно протекающих инфекций. У жителей Крайнего Севера латентно протекающий гайморит встречается в 2 раза чаще, чем у населения средних широт Сибири (22,2 и 13,3% соответственно). К сожалению, в доступной нам литературе не удалось найти результаты подобных исследований в тропических и субтропических зонах [18].

Дикие штаммы вирусов, в том числе возбудителей кори, состоят из смешанных популяций с различной степенью вирулентности. В экспериментах на культурах тканей и куриных эмбрионах установлено, что вирулентность вирусов кори, краснухи, паротита, полиомиелита, гриппа и др. коррелирует с их способностью репродуцироваться при различных температурах (признак *rct*). При более высоких температурах подавляется репродуктивная активность естественно-ослабленных вирионов в вирусной популяции, а при низких температурах — вирулентных [19–20]. Очевидно, в результате естественного отбора на Крайнем Севере преобладают естественно-ослабленные возбудители инфекционных заболеваний, в частности кори, которые приводят к развитию инфекции с достаточно легким клиническим течением. По всей вероятности, в тропиках и субтропиках под влиянием высоких температур идет селекция высоковирулентных популяций вируса. Следует учесть, что до внедрения системы вакцинопрофилактики заболеваемость на Крайнем Севере была такой же высокой как в экстремальных условиях тропиков и субтропиков. Это объясняется интенсивной циркуляцией естественно-ослабленных популяций вируса кори на Крайнем Севере при пониженной иммунной реактивности людей на специфический противокоревой антиген (в частности, на Крайнем Севере нами установлен иммунологически недостаточный тип реагирования населения на специфический вирусный антиген) [21].

В 1983 году на сессии АМН СССР нами обсуждался вопрос о целесообразности вакцинопрофилактики среди детей и взрослых коренного и пришлого населения Крайнего Севера в связи с легким течением заболевания. Необходимость дальнейшей иммунизации детей и ревакцинации взрослых была обусловлена преимущественно возможностью заноса вируса из регионов Крайнего Севера на другие территории России и зарубежных стран.

В связи с массовыми первичными контактами детей с вирусом кори на всем земном шаре, в исходе которых наблюдается либо заболевание любой степени тяжести, либо бессимптомная корь, вследствие проникновения в организм низких концентраций высоковирулентных штаммов, приводящих к естественной иммунизации, корь трансформировалась в категорию детских инфекций. Такая ситуация сохранялась до периода элиминации возбудителя на больших территориях в результате массовой вакцинопрофилактики. В начале вакцинального периода надежная защита детей от кори была связана с грунд-иммунитетом, сформировавшимся вследствие проведения прививок инактивиро-

ванной или живой вакцинами, а также наложения на вакцинный вирус циркулирующего в коллективах живого вирулентного вируса. Это привело к элиминации вируса кори на больших территориях, что позволило сертифицировать их, как свободные от вируса. Однако в связи с прекращением циркуляции вируса кори на больших территориях, грунд-иммунитет уже не поддерживается циркуляцией диких популяций вируса. В большей степени остаются незащищенными лица в возрасте от 16 до 40 лет, не контактировавшие с дикими популяциями вирулентного вируса.

Таким образом, грунд-иммунитет, сформировавшийся у детей, привитых живой коревой вакциной, но не поддерживаемый ревакцинациями взрослых людей, оказался недостаточным для защиты населения от кори. По данным ВОЗ, в 2011 г. корь зарегистрирована в 43 странах Европы и Азии, причем заболевания корью возникли не только в слаборазвитых странах, но и в тех, где вакцинация началась раньше и проводилась тщательно. Так, во Франции заболело свыше 15 тысяч человек, Италии — 5 тыс., Румынии — 2,8 тыс., Испании — 2 тыс.

По итогам 2011 года в России зарегистрирован 621 случай кори, из них в Красноярске переболело 20 человек (двое детей и 18 человек в возрасте от 27 до 59 лет).

Большинство случаев заболевания связаны с заносом различных генотипов вируса, преимущественно не выявляемых ранее в России из стран с экстремально высокими температурами воздуха (Африка, Индия, Иран, Узбекистан).

Население, живущее в период массовой циркуляции вируса кори, постепенно уходит. Формируются поколения, не контактировавшие с вирулентными вирусами. В эпидемический процесс в настоящее время вовлечены не только не привитые лица и пациенты, не имеющие сведений о прививках, но и взрослые, ранее получившие 1 и 2 дозы коревой вакцины. В связи с этим возникает опасность массовых заболеваний, возможно эпидемий кори не только детского, но в большей степени взрослого населения. Корь из детской вновь превращается в инфекцию всего постнатального онтогенеза человека. Следовательно, наши исследования должны быть направлены на усовершенствование системы вакцинопрофилактики взрослого населения с созданием вторичного иммунного ответа.

При угрозе дальнейшего возникновения эпидемических вспышек и даже эпидемий кори необходимо создать вакцину нового типа для ревакцинации ослабленным вирусом (холодоадаптированные штаммы), с целью стимуляции вторичного иммунного ответа, который приобрел бы способность частично циркулировать в популяциях и коллективах (как это наблюдалось в регионах Крайнего Севера). В то же время, непрерывная циркуляция вируса должна подавляться грунд-иммунитетом, обеспеченным первичной вакцинацией.

Выводы

1. При антропонозах в популяциях и коллективах людей формирование экологического гомеореза происходит на межвидовом уровне в системе макроорганизм — вирус при воздействии экологических факторов в чреде поколений раздельно на организм человека и вирус, а также на функционально-динамическую систему в целом.

2. Циркуляция вируса кори среди популяций людей, проживающих на территориях с экстремально высокими температурами, сопровождается селекцией высоковирулентных возбудителей инфекции. При заражении людей холодоадаптированными штаммами вирусов развивается легкое клиническое проявление заболевания. При высокой степени аттенуации такие штаммы вирусов могут быть использованы для конструирования живых вакцин.

3. При элиминации вируса кори на отдельных территориях необходимо поддерживать грунд-иммунитет повторными ревакцинациями как детского, так и особенно взрослого населения. В связи с интродукцией штаммов вируса кори из регионов с экстремально высокими температурами в средние широты и на Крайний Север не исключена вероятность развития тяжелых форм заболеваний корью с высокой летальностью.

Литература:

1. Шмальгаузен И.И. Пути и закономерности эволюционного процесса. — М., 1974. — 317 с.
2. Levontin R.C. The genetic basis of evolutionary changer. — New-York; London, 1974. — 351 с.
3. Фелелова В.В. Иммуногенетические характеристики монголоидных популяций Сибири и Дальнего Востока // Бюл. СО РАМН. — 2002. — № 3. — С. 6.
4. Дубов А.В. Стресс и адаптация как основные элементы формирования экологического гомеореза // Дизрегуляторная патология органов и систем. — М., 2004. — С. 151.
5. Борисов А.Г. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, С.В. Смирнова // Сиб. мед. журн. — Томск, 2008. — Т. 23, № 3—1. — С. 13—18.
6. Dubov A.V. Ecological homeorhesis as the stage of microevolution // European Journal of natural history. — 2007. — № 2. — P. 142—145.
7. Дубов А.В. Экологический гомеорез как основа эволюции // Фундаментальные исследования. — 2005. — № 10. — С. 77—78.
8. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 4—8.
9. Жданов В.М. Эволюция вирусов. — М.: Медицина, 1990. — 372 с.
10. Особенности клинических проявлений и нарушений иммунного статуса у детей с перинатальным инфицированием ВИЧ на момент установления диагноза / А.Г. Петрова, Е.В. Москалева, С.В. Смирнова, В.Т. Киклевич // Дальневосточный мед. журнал. — 2008. — № 2. — С. 80—81.
11. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. — 2000. — № 1. — С. 4—10.
12. WHO. Strategies for reducing global mdsles mortality // Weakly Epidemiol. Rec. — 2000. — № 75. — P. 411—416.
13. Segueence homology within the marbithviruses / S. Rozenblatt et al. // J. virol. — 1985. — V. 53. — P. 684—690.
14. Дубов А.В. Проблемы вирусологии в Сибири и на Крайнем Севере // Вестник АМН СССР. — 1983. — № 12. — С. 87—90.
15. Манчук В.Т. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири / В.Т. Манчук, Л.А. Надточий // Бюл. СО РАМН. — 2010. — Т. 30, № 3. — С. 24—32.
16. Манчук В.Т. Этнические и экологические факторы в развитии патологии у коренного населения Севера и Сибири // Бюл. СО РАМН. — 2012. — Т. 32, № 1. — С. 93—98.
17. Анпилогова Л.В. Состояние корового поствакцинального иммунитета у детей, проживающих в условиях Крайнего Севера: Автореф. дис. ... к.б. н. — М., 1986. — 20 с.
18. Егорова Т.А. Термо-реографические параллели в диагностике и клинике воспалительных заболеваний околоносовых пазух у жителей Крайнего Севера и Сибири: Автореф. дис. ... к.м.н. — Л., 1989. — 22 с.
19. Характеристика холодоадаптированного штамма вируса гриппа А / Гонконг / 1/68/162/35 как потенциального донора аттенуации и высокой репродуктивности / Л.М. Цибалова и др. // Вопр. вирусол. — 2012. — № 6. — С. 13—17.
20. Особенности иммунного ответа детей в Заполярье на живую коревую вакцину / Л.В. Анпилогова и др. // Журн. микробиол. — 1987. — № 12. — С. 51—56.

Проводится подписка на журнал

«Детские инфекции» на 2013-2014 гг.

Внимание! Открыта подписка в странах СНГ и Балтии.

Подписку можно оформить в почтовых отделениях связи

Индексы полугодовой подписки в каталоге «Роспечать»:

82163 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.

Индекс годовой подписки в каталоге «Роспечать»:

20002 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.

On-line версия журнала

www.elibrary.ru, www.detinf.ru

ПОДПИСКА