

УДК616.98:578.833.29]-06:616.61-008.6]-092

В.А. Иванис

Владивостокский государственный медицинский университет

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ключевые слова: хантавирусная инфекция, цитокины, иммунопатогенез.

Хантавирусная инфекция известна двумя нозоформами — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и хантавирусный кардиолегочный синдром. Приведены данные литературы и собственных исследований в пользу вирусно-иммунологической концепции патогенеза хантавирусной инфекции. Развитие реакций иммунного воспаления обуславливает гемодинамические нарушения в органах-мишенях. Сбалансированность Т-клеточных эффектов при легких и среднетяжелых формах заболевания ведет к благоприятному течению и самолимитации инфекции. Глубокий структурный дисбаланс цитокинов и клеточного звена иммунитета приводит к формированию полиорганной недостаточности, тяжелым клиническим проявлениям и возможности неблагоприятного исхода.

Актуальность хантавирусной инфекции определяется ежегодным ростом заболеваемости в мире с расширением ареала природных очагов, часто тяжелым течением болезни, высоким уровнем летальности и социально-экономической значимости [7, 8, 18, 25, 29]. К настоящему времени различают две нозоформы хантавирусной инфекции — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), хорошо известная в странах евразийского континента, в том числе и на территории России, и хантавирусный кардиолегочный синдром (ХКЛС), регистрируемый в странах Северной и Южной Америки — США, Канаде, Панаме, Аргентине, Перу, Мексике, Бразилии. Единая этиология этих заболеваний была установлена около 15 лет назад. Каждая нозоформа ассоциирована с определенными серотипами/генотипами хантавируса, резервуарами которых в природе являются разные виды мышевидных грызунов, обитающих в отдельных ландшафтных зонах мира [8, 18].

Большая часть Приморского края является активным природным очагом ГЛПС, где циркулируют три серотипа хантавируса (Хантаан, Амур, Сеул), а заболевание у человека характеризуется нередко тяжелым и атипичным течением болезни и высокой (1,2—7,8%) летальностью. ХКЛС (серотипы Син-Номбре, Андес) в крае не регистрируется [3, 4, 8].

Данные литературы последнего десятилетия показали, что механизмы патогенеза и патоморфологии органов-мишеней (легкие, миокард, почки, печень) обеих форм инфекции, ассоциированной с разными хантавирусами, имеют общий иммуноопосредованный характер. Ключевым моментом начала инфекционного процесса принято считать не авторитарную роль вируса, а инициацию им иммунного ответа, играющего критическую роль в активации эндотелиальных клеток, развитии сосудистых дисфункций и, как следствие, деструктивных процессов в

тканях и полиорганной недостаточности. В результате серии экспериментальных исследований выяснено, что хантавирус обладает уникальным свойством реплицироваться в различных клетках, не повреждая их. При этом ярко выраженные нарушения сосудисто-тканевой проницаемости возникают без видимого цитопатического эффекта с наличием внутриклеточно реплицирующихся патогенных хантавирусов Пуумала, Добрава, Хантаан, Сеул, Син-Номбре, Андес. Это свидетельствует о неспособности хантавируса к прямому цитопатогенному эффекту и инициации некроза тканей [11, 20, 26].

Иммунный ответ: органы и клетки-мишени хантавируса. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции складываются из респираторного пути проникновения, вирусемии и диссеминации, репликации в клетках дыхательных путей, эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла и тканях органов-мишеней (легкие, почки, печень), развития системного и локального иммунного воспаления с инициацией высокой сосудистой проницаемости и плазмореи (massive capillary leak), гипергидратации тканей, синдрома диссеминированного сосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности. Респираторный путь проникновения хантавируса обуславливает раннее участие в иммунном ответе клеток бронхолегочной системы и крови — эндотелия сосудов, альвеолярных макрофагов, тучных клеток, полиморфно-ядерных лейкоцитов, эозинофилов, тромбоцитов, лимфоцитов, — дренирующих место внедрения инфекции. Эти клетки, являясь элементами иммунной системы, оказывают влияние на регуляцию сосудистого тонуса, функционирование системы микроциркуляции [9, 16, 26]. Продолжительная вирусемия (5—15 дней) и диссеминация хантавируса обуславливают внутриклеточное инфицирование и его репликацию в широком спектре клеток, ключевыми из которых выступают эндотелиоциты, тромбоциты и макрофаги. Обширная поверхность эндотелиальной выстилки представляет собой «полигон» формирования иммунного ответа, следствием которого является универсальная деструкция эндотелиальных клеток, обеспечивающая разнообразную органную патологию [9, 20, 24, 26]. Тромбоциты и макрофаги, будучи мишенями хантавируса, играют также ведущую роль в иммунном ответе в качестве эффекторных клеток, источников цитокинов, компонентов комплемента и оксида азота. Наши исследования метаболитов оксида азота в трех биологических средах (сыворотке крови, моче и конденсате выдыхаемого воздуха) в раннюю

(до 7 дня) стадию ГЛПС показали высокие значения их в моче и выдыхаемом воздухе, коррелировавшие с изменением некоторых клинико-биохимических параметров почек и легких. Следовательно, респираторный тракт и почки у больных ГЛПС являются регионами избирательно повышенного синтеза оксида азота, что свидетельствует о его вероятном вкладе в патофизиологические процессы в органах-мишенях — плазморею, интерстициальный отек и резкие нарушения микроциркуляции. Прямая взаимосвязь цитолитических процессов в печени и высокого содержания метаболитов оксида азота в моче может косвенно свидетельствовать о значении нитроксида в развитие патологии печени у больных ГЛПС. Локальную заинтересованность в продукции нитроксида, вероятно, проявляют и многочисленные эффекторные клетки (нейтрофилы, тромбоциты), синтезирующие оксид азота в больших количествах под влиянием провоспалительных цитокинов. Очевидно, высокие локальные концентрации этого соединения оказывают мощное провоспалительное и цитотоксическое действие [3, 6, 8].

В презентации антигена показано ведущее значение дендритных клеток и инфицированных моноцитов, трансформирующихся в дендритные клетки, которые способны инфицировать другие иммунocyты и стимулировать диспропорцию иммунного ответа [17, 20, 25]. Серией работ последнего десятилетия показано, что клеточный вход патогенных хантавирусов опосредован (3_3 -интегринами (гетеродимерными α_3 - и β_3 -рецепторами клеток, молекулами межклеточных контактов на поверхности лимфоцитов), факторами, способствующими адгезивности эндотелия и агрегации тромбоцитов [2, 12]. Блокада патогенными хантавирусами HTN- и SNV-рецепторов (3_3 -интегринов) инициирует иммунный ответ, дестабилизирует проницаемость сосудистой стенки, усиливает процесс капиллярной «протечки» [2, 12, 20, 21].

Иммунный ответ: роль цитокинов. Центральная роль в регуляции иммунного ответа и его интеграции с функциями всех систем организма принадлежит цитокинам — медиаторам межклеточных взаимосвязей, обладающим каскадным действием в рамках единой регуляторной сети. Известно, что внутриклеточный паразитизм вируса обеспечивает преимущественно Т-хелпер-1-зависимый клеточный ответ, при котором спектр продуцируемых цитокинов включает у-интерферон, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-2. Основой этого ответа является деструкция и гибель клетки со всем ее содержимым, включая инфекционный агент (цитотоксический эффекторный ответ), что свойственно острым саморазрешающимся инфекциям. Напротив, Т-хелпер-2-зависимый ответ характеризуется преимущественной продукцией интерлейкинов 4 и 10 и специфических антител, инициируя реакции гуморального иммунитета. Для «гладкого» течения инфекции важно сохранение равновесия оппозиционных пулов цитокинов [9].

Сосудистый эндотелий — важнейший метаболический компонент, обеспечивающий контроль гомеостаза и сосудисто-тканевой проницаемости, — является мишенью не только хантавируса, но и многих цитокинов, а для ранних макрофагальных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , у-интерферон, интерлейкин- α) одновременно и их источником [24, 29]. События иммунного ответа, развертывающиеся в эндотелиальных клетках, обуславливают дальнейшие органые поражения. Несбалансированная цитокинемия служит ключевым фактором внутрисосудистой активации, индукции системных эффектов, проявляющихся urgentными состояниями [1, 3, 6, 10, 11, 13, 14, 16]. Результаты анализа цитокинового статуса при ХКЛС, ассоциированном с серотипами Син-Номбре и Андес, демонстрируют ранний агрессивный провоспалительный иммунный ответ (Т-хелпер-1-зависимый), когда высокие уровни фактора некроза опухоли- α , у-интерферона, интерлейкинов 6 и 12 коррелировали с выраженностью гемоконцентрации, с гипотонией и с неблагоприятным прогнозом инфекции [11, 26, 28, 29, 30]. Наши исследования у больных ГЛПС, обусловленной серотипами Хантаан, Сеул и Амур, выявили ту же тенденцию изменений цитокинового статуса: в раннюю фазу болезни (до 10-го дня) — гиперактивация одних цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 4, 10, 1α и $12p70$) и снижение активности других (у-интерферона и интерлейкина-2), позже — разнообразные варианты их продукции [8]. Высокие уровни сывороточных провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- α , — которые продуцируются клетками моноцитарно-макрофагальной системы, эндотелиоцитами, НК-клетками и нейтрофилами, инициировали широкий спектр синергичных биологических эффектов, характерных для ранней фазы ГЛПС и сопряженных с частотой регистрации шока, геморрагического и респираторного синдромов. Это — увеличение проницаемости клеточных мембран, повышение адгезивности эндотелия, цитолиз инфицированных клеток, капиллярная «протечка» (плазморея), трансэндотелиальная миграция лейкоцитов в ткани. Корреляция высоких концентраций фактора некроза опухоли- α с частотой и тяжестью ведущих клинических проявлений ГЛПС позволила согласиться с многочисленными авторами, считающими уровень этого цитокина критерием тяжести и прогноза инфекции [1, 10, 19, 22].

Анализ содержания противовоспалительных интерлейкинов 4 и 10 в сыворотке крови выявил общую тенденцию в динамике ГЛПС — увеличение их концентраций параллельно сроку болезни: в ранние сроки болезни — в 2 раза, на 3—4-й неделе — в 4 и более раз. Полученные результаты позволяют предполагать раннюю активизацию этих цитокинов как гарантию более легкого течения болезни, своеобразную защитную реакцию иммунной системы в ответ на «провоспалительную гиперцитокинемию», гиперфункцию эндотелиальных клеток и моноцитов/макрофагов [3, 19].

Степень выраженности всех сдвигов цитокинового статуса соответствовала тяжести ГЛПС и зависела от этиологического агента. Более вирулентные серотипы вируса (Хантаан, Амур), инициирующие глубокий дисбаланс медиаторов иммунного ответа, обеспечивали и более тяжелое течение инфекции, чем серотип Сеул. Следует учитывать и возможный феномен мимикрии вируса, гены которого способны кодировать гены отдельных цитокинов и влиять на природу иммунного ответа для облегчения своей репликации [9].

Большое значение придают локальной экспрессии фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1α , например, в почках при формировании тяжелого тубулоинтерстициального нефрита [28, 30], а также в легких и селезенке [14, 21, 22]. Наши результаты исследования альтернативных цитокинов (интерлейкины 4, 10 и 12, у-интерферон) в моче и в конденсате выдыхаемого воздуха установили самостоятельный и независимый их синтез, интенсивность которого коррелировала с частотой ведущих синдромов болезни [3, 6, 8]. Это позволяет считать эндотелий почек и легочных капилляров, а возможно, и альвеолы легких местами усиленной локальной продукции медиаторов иммунного ответа. В целом результаты изучения цитокинового статуса у больных хантавирусной инфекцией разной этиологии свидетельствуют о значительной роли клеточных иммунных нарушений в инициации ведущих патофизиологических сдвигов в различные сроки болезни. Следует предположить, что обнаруженный нами ранний Т-хелпер-2-тип иммунного ответа может играть модулирующую и защитную роль при легких и среднетяжелых формах болезни, снижая агрессивность вируса и цитотоксичность ответа Т-хелперов 1-го типа. Судя по сдвигам цитокинового статуса, у больных легкими формами ГЛПС адаптивные и сбалансированные иммунные реакции возникают чаще, обеспечивая благоприятный прогноз.

Известны традиционные причины тяжелого течения и неблагоприятных исходов болезни — вирулентность хантавируса и массивность инфицирования, обуславливающие высоту вирусной нагрузки. При хантавирусной инфекции, кроме этих факторов, огромное значение имеет характер иммунного ответа организма. При тяжелых формах основную патогенетическую роль играет выработка активированными эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов, уровень которых повышается в 8–14 раз, а их прямые и опосредованные эффекты приводят к усилению проницаемости эндотелия, плазмореи и гипергидратации тканей органов-мишеней [23, 26]. Уже на ранней стадии при тяжелых формах ГЛПС имеются функциональные признаки депрессии Т-лимфоцитов (снижение уровней у-интерферона, интерлейкинов 2 и 4), то есть активности обеих популяций Т-хелперов, что приводит к подавлению защитных реакций клеточного иммунитета. Опреде-

ленный вклад в этот процесс вносят моноциты/макрофаги, что подтверждается увеличением синтеза интерлейкина-12, который должен активировать выработку Т-хелперами 1-го типа и CD8-лимфоцитами у-интерферона. Но, очевидно, степень активации макрофагов недостаточная, что может быть следствием активной репликации вируса в макрофагах и повреждением их белоксинтезирующих органелл [3, 5]. Изменения цитокинового статуса у больных ГЛПС, ассоциированной с разными серотипами вируса, отражали однотипные тенденции иммунного ответа, однако степень и глубина нарушений были более значительными при инфекции, вызванной более вирулентными вирусами Хантаан и Амур.

Иммунный ответ: Т-лимфоциты. Известно, что РНК хантавируса — мощный стимулятор активации клеток первой линии иммунной защиты, в том числе Т-лимфоцитов, играющих важную роль в патогенезе инфекции и элиминации возбудителя. Нуклеокапсидный белок хантавирусов разных серотипов служит прямой мишенью CDS-клеток, поликлональная экспрессия является главным механизмом патогенеза ранних фаз инфекции [5, 23]. В разгар ГЛПС повышение количества лимфоцитов CD8⁺ и CD 16⁺ регистрируется в сыворотке крови, в плевральном выпоте, тканях легких и почек у больных ХКЛС [19, 20, 22, 23]. Исследования клеточного иммунитета, предпринятые нами в ранние сроки (до 10 дня болезни) ГЛПС, выявили статистически достоверное снижение численности общей популяции лимфоцитов (CD3⁺), причем за счет Т-хелперов (CD4⁺), коррелирующее с низким уровнем у-интерферона, что означает нарушения в активации клеточного иммунного ответа [3, 6, 8].

Наиболее вероятная причина недостатка CD4-клеток связана с эффекторными функциями цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ и NK-клеток в отношении инфицированных СО4-лимфоцитов. Повышение уровней клеток CD8⁺ связывают и с инициацией другой программы гибели клетки — апоптоза, который играет ключевую роль в механизмах цитолиза инфицированных клеток, а следовательно, в ограничении и замедлении распространения вируса, а также в его элиминации [15, 20, 27]. Обнаружены одинаковые механизмы индукции апоптоза вирусами Хантаан и Андес: активация каспаз, освобождение апоптотических факторов из митохондрий инфицированных клеток, снижение концентрации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, ответственного за регуляцию жизнеспособности клеток. Публикации последнего времени показывают, что в экспериментах с использованием эмбриональных почечных клеток имеет место внутренний (митохондриальный) путь апоптоза инфицированных клеток (повышение уровней каспаз 3 и 9) только при инфекции, ассоциированной с высокопатогенными хантавирусами Андес и Хантаан [15, 27, 29]. Заслуживает внимания содержание

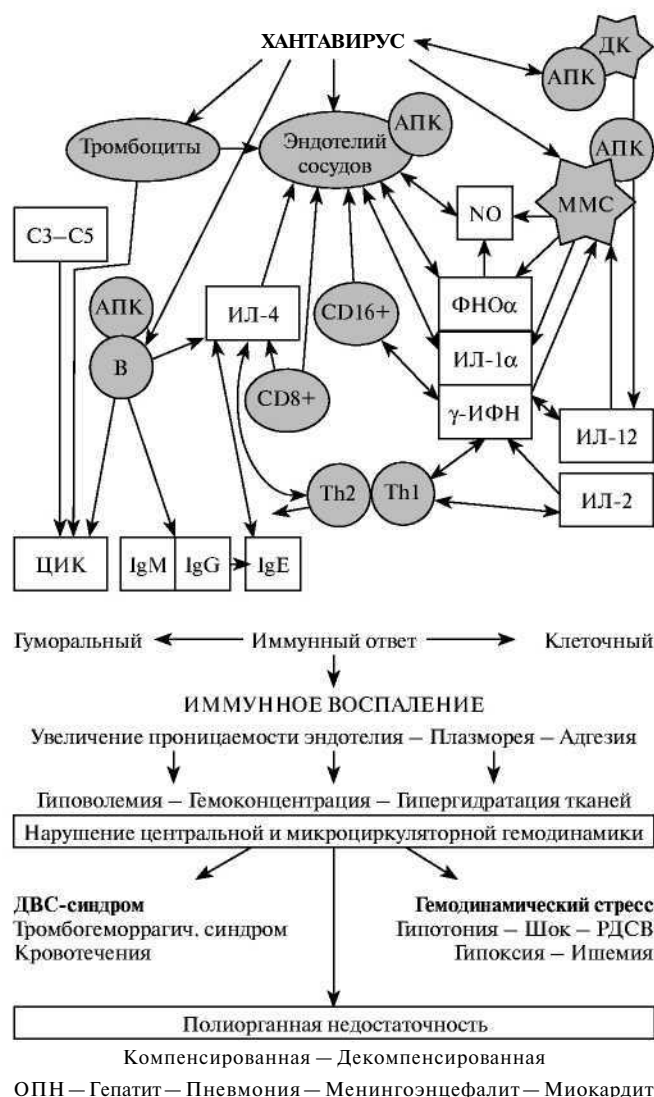


Рис. Схема иммунопатогенеза ГЛПС.

АПК — антиген-презентирующие клетки; В — В-лимфоцит; ДК — дендритные клетки; ИЛ — интерлейкин; ИФН — интерферон; ММС — моноцитарно-макрофагальная система; ОПН — острая почечная недостаточность; РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых; Th — Т-лимфоциты-хелперы; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

CD95 — маркера клеточно-автономного апоптоза активированных Т-лимфоцитов. Отмечено снижение числа CD95-клеток в группе больных с тяжелыми и осложненными формами Пуумала-инфекции в отличие от их повышенного содержания в группе больных с «гладким» течением [1]. Важно отметить, что по результатам ряда экспериментальных работ полученная реакция Т-лимфоцитов практически не отличалась у больных хантавирусной инфекцией, ассоциированной с разными серотипами вируса — Син-Номбре, Хантаан, Пуумала [20]. Наши исследования CD95-клеток в раннюю стадию ГЛПС показали достоверно усиленные процессы апоптоза, увеличение относительного количества клеток CD95+ в 2 раза, а при тяжелых формах Хантаан и Амур-инфекции — в 5 раз. Вероятно, апоптозу подвергается большое количество активированных

лимфоцитов после выполнения своих функций, чем в большей мере и объясняется характерная динамика гемограммы у больных ГЛПС, замеченная многими клиницистами: лимфопения, нарастание сдвига нейтрофилов до миелоцитов.

Иммунный ответ: роль циркулирующих иммунных комплексов. Установлено, что динамика образования специфических антител и иммунных комплексов у больных ГЛПС — закономерный процесс естественной иммунологической реакции организма. Качественная (размеры) и количественная характеристика циркулирующих иммунных комплексов достоверно зависели от срока болезни, высоты вирусной нагрузки, степени тяжести поражения органов. Содержание в составе циркулирующих иммунных комплексов хантавирусной РНК в ранний период болезни определялось у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами инфекции, причем частота ее обнаружения не уменьшалась, а увеличивалась к периоду реконвалесценции, что позволяет считать циркуляцию иммунных комплексов скорее защитным фактором иммунитета, чем повреждающим, направленным на элиминацию возбудителя [4]. Предполагается и значение гиперцитокинемии фактора некроза опухоли-α, уменьшающей экспрессию рецепторов адгезии эндотелиоцитов и препятствующей осаждению циркулирующих иммунных комплексов с развитием иммунокомплексной патологии, что и ранее отрицалось ведущими исследователями ГЛПС [7].

Таким образом, основой патогенеза хантавирусной инфекции следует считать вирусно-иммунологическую концепцию (рис.). Значение вирусного начала инфекции (геновариант, вирулентность, количество) не подлежит сомнению. Однако вирусная инициатива опосредуется иммунным ответом макроорганизма. Развитие реакций иммунного воспаления обуславливает центральные и микроциркуляторные гемодинамические нарушения — гиповолемию, гемоконцентрацию, гипергидратацию тканей и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, преимущественно в органах-мишенях (респираторный тракт, почки, мозг, печень). Сбалансированность Т-клеточных эффектов при легких и среднетяжелых формах ГЛПС ведет к благоприятному течению и самолимитации инфекции. Глубокий структурный дисбаланс цитокинов и клеточного звена иммунитета приводит к формированию полиорганной недостаточности, тяжелым клиническим проявлениям и возможности неблагоприятного исхода.

Литература

1. Валишин Д. А., Сахаутдинова Т. В., Мамон А. П., Сибирак С. В. // Пятый Рос. съезд врачей-инфекционистов: тез. докл. — М., 1998. — С. 52—53.
2. Гавриловская И. Н. // Актуальные проблемы мед. вирусологии: мат. науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. М. П. Чумакова. — М., 1999. — С. 58.

3. Иванис В.А. Иммунопатогенез, клиника, иммуно-корректирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом в регионе циркуляции разных серотипов хантавируса: дис. ... д-ра мед. наук. — Владивосток, 2004.
4. Максема И.Г., Кушнарева Т.В., Слонова Р.А., Иванис В.А. // Тихоокеанский мед. журнал. — 2006. — № 4. — С. 35-38.
5. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
6. Перевертень Л.Ю. Состояние местной и системной иммунной защиты при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, обусловленной хантавирусом «Сеул»: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2005.
7. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. — Хабаровск: РИОТИП, 2005.
8. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А., Компанец Г.Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2006.
9. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т.1. — № 2. — С. 17.
10. Ющук Н.Д., Валишин Д.А., Сахаутдинова Г.В., Сибиряк С.В. // Эпидемиол. и инфекционные болезни. — 1999. — №4. — С. 36-37.
11. Borges A.A., Campos G.M., Moreli M.Z. et al. // 7th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Buenos Aires, Argentina, 2007. — P. 87.
12. Buranda T., Wu Y., Acuna-Retamar M. et al. // 7th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Buenos Aires, Argentina, 2007. — P. 189.
13. Cebalo L., Marconic A., Schmaljon C. // 6th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Seoul (Korea), 2004. — P. 86.
14. Ennis F.A. // Factors in the Emergence and Control of Rodent-born Viral Diseases. — Paris, 1999. — P. 132-138.
15. Jankoviae M., Bego M., Cebalo L. // 7th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Buenos Aires, Argentina, 2007. — P. 76.
16. Khaiboullina S.F., Levis S., Enria D., Jeor S. // 5th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS), Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) and Hantaviruses. Abstract Book. — Annecy (France), 2001. — P. 111.
17. Kraus A.A., Raftery M.J., Giese T., Ulrich R. et al. // 6th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Seoul (Korea), 2004. — P. 43.
18. Lee H. W. // Хантавирусы и хантавирусные инфекции / под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. — Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2003. — С. 20—41.
19. Linderholm M., Ahlm C., Settergren B., Waage A. // J. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 173, No. 1. — P. 38-43.
20. Marcotic A., Rabatic S., Gargo A., Sabioncello A. // Factors in the Emergence and Control of Rodent-born Viral Diseases. — Paris, 1999. — P. 125-131.
21. Martines V.P., Maidana S.S., Padula P.J. // 7th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Buenos Aires, Argentina, 2007. — P. 196.
22. Mertz G.J., Hjelle B.L., Williams T.M., Koster F.T. // Factors in the Emergence and Control of Rodent-born Viral Diseases. — Paris, 1999. — P. 133-135.
23. Padula P.J. // 7th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Buenos Aires, Argentina, 2007. — P. 78.
24. Penciero M.N., Sharefkin J.B., Dieffenbach C.W., Hay J. // J. Virol. — 1992. — Vol. 66. — P. 5929-5936.
25. SchÖnrich G. // 7th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Buenos Aires, Argentina, 2007. — P. 192.
26. Schountz T., Prescott J., Oko L. // 7th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Buenos Aires, Argentina, 2007. — P. 199.
27. Strandin T., Herjoki J., Hao W. // 7th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Buenos Aires, Argentina, 2007. — P. 200.
28. Temonen M., Mustonen J., Helin H. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1996. — Vol. 78, No. 1. — P. 47-55.
29. Vaheri A., Li X.D., Kukkonen S., Plushin A. // 6th Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. — Seoul (Korea), 2004. — P. 21.
30. Zaki S.R., Nolte K.B. // Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome. — Seoul, 1999. — P. 143-154.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

MODERN REPRESENTATIONS ABOUT THE PATHOGENESIS OF THE HANTAVIRAL INFECTION

V.A. Ivanis

Vladivostok state medical university

Summary — Hantavirus infection is known to two forms - hemorrhagic fever with nephritic syndrome and Hantavirus cardiopulmonary syndrome. The given literatures and own researches for the benefit of viral-immune concepts of the pathogenesis of the Hantavirus infection are resulted. The development of reactions of an immune inflammation causes hemodynamic changes in target-organs. Equation of T-cellular effects at easy and moderate forms of disease is favorable for healing. Deep structural dysbalance in cytokines and a cellular immunity results in formation of multiorgan insufficiency, severe clinical signs and an opportunity of an unsuccessful outcome.

Key words: Hantavirus infection, cytokines, immune pathogenesis.