

## ЭПИТЕЛИО- И ЭНДОТЕЛИОТРОПИЗМ ВИРУСНЫХ АГЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Семёнова С. Г.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь  
*svetlayadoc@yandex.ru*

Наиболее частая причина острой патологии респираторного тракта у детей (ОРВИ) среди негриппозных вирусных агентов – респираторно-синцитиальный вирус (hRSV) в виде респираторно-синцитиальной вирусной моноинфекции (РСВИ) или коинфекции: чаще hRSV+риновирус (hRV) или вирус парагриппа (hPiV1-4), или аденовирусы (hAdV), реже метапневмовирус (hMPV) или бокавирус (hBoV), или коронавируса (hCoV). По оценкам ВОЗ, hRSV является причиной 3,4 миллионов эпизодов тяжелой инфекции нижних дыхательных путей у детей групп риска (недоношенные, с бронхолегочной дисплазией легких, муковисцидозом, врожденным пороком сердца, синдромом Дауна и т. п.), требующих госпитализации, интенсивной терапии и реанимационного пособия [1]. Этиологическая верификация острой патологии респираторного тракта наиболее эффективна при использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [2].

**Цель** – представить основные патогенетические маркеры повреждения эпителия и эндотелия при ОРВИ у детей.

Классическое представление о патогенетических механизмах повреждения вирусами респираторного тракта связано с воздействием их на эпителий. Неслучайно, что это патогенетическое направление в респираторной инфектологии изучено и описано в большей степени. С тропностью вирусов к эпителию респираторного тракта связано развитие клинически яркого или атипичного катарального синдрома. Однако в ряде случаев, особенно при тяжелых формах ОРВИ, клинические и лабораторные проявления респираторной патологии нередко сопровождаются другими признаками (изменения), свидетельствующие о дополнительном (параллельном) вовлечении в единый патогенетический механизм эндо-

телия сосудов. К сожалению, в клинической практике, в частности – в диагностике и лечении, двухкомпонентный механизм повреждения дыхательного аппарата (эпителио- и эндотелиотропный) учитывается редко.

Двойная тропность большинства возбудителей ОРВИ известна из ряда работ, в которых установлены факт репликации вирусов в эндотелиальных клетках человека и их важная роль в патогенезе инициации повреждения сосудистой стенки. С позиции современной фундаментальной медицины, эндотелий рассматривается как активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз. Неслучайно, что в клинической медицине появился и укрепился термин «эндотелиальная дисфункция», под которым понимают неадекватное образование в эндотелии различных биологически активных веществ [3]. В результате вирусной «экспансии» эндотелия сосудов респираторного тракта нарушается нормальное соотношение вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, обеспечивающих сосудистый тонус, а также возникает дисбаланс факторов, усиливающих или тормозящих сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свертываемость крови и фибринолиз.

При выборе клиничко-лабораторных маркеров повреждения эпителия и эндотелия для применения в клинической практике важно учитывать их специфичность по отношению к каждому из патогенетических эпитопов (эпителий, эндотелий), оптимально отражающих степень их комбинации, характер и тяжесть повреждения.

Одним из патогномоничных патогенетических факторов при остром поражении эпителия верхних дыхательных путей вирусными агентами является развитие гипоксии и гипоксемии. В основе этих нарушений находится механизм регуляции эндотелиальной и эпителиальной проницаемости, обеспечиваемый интегринами и их взаимодействием с сигнальным путем сосудистого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A). Именно экспрессия VEGF-A регулируется гипоксией. В свою очередь, VEGF-A усиливает эндотелиальную проницаемость, разрушает эндотелиальный матрикс, что приводит к пропотеванию белков плазмы во внесосудистое пространство. Результаты исследований показали,

что альвеолярные эпителиальные и эпителиоподобные клетки после заражения RSV вырабатывают VEGF-A в течение длительного времени, в связи с чем VEGF-A, продуцируемый hRsV-инфицированными эпителиальными клетками, и повышенная проницаемость микрососудов играют важную роль в развитии отека при развитии hRsV-пневмонии и/или бронхоолита [4].

Не менее важную роль в патогенезе эндотелиоза при ОРВИ играет секреция эндотелина, среди 4 разновидностей которого большей физиологической активностью обладает эндотелин-1 (ЭТ-1). Наиболее высокие концентрации ЭТ-1 определяются в лёгких, где он секретируется эндотелиальными клетками легочных сосудов, трахеальными, бронхиальными и альвеолярными эпителиальными клетками, а также макрофагами, без участия которых не развивается ни одна острая респираторная инфекция. В физиологических концентрациях ЭТ-1, воздействуя на эндотелиновые рецепторы (А, В типа) и стимулируя синтез оксида азота, выступает в роли вазодилататора, а в более высоких концентрациях, активируя рецепторы гладкомышечных клеток, стимулирует стойкую вазоконстрикцию. Кроме того, ЭТ-1, усиливая реакцию бронхов на ингалируемые антигены и продукцию цитокинов, участвует в формировании отека. Снижение способности легких утилизировать ЭТ-1 во время пассажа в малом круге кровообращения приводит к повышению его уровня в циркулирующей крови. ЭТ-1, повышая адгезию тромбоцитов, может приводить к микротромбозам. Таким образом, увеличение синтеза ЭТ-1 является одним из основных лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции [3].

Главная фигура местного иммунитета – секреторный иммуноглобулин А (sIgA). Из всех известных (около 150) первичных иммунодефицитных состояний селективный дефицит IgA (СДIgA) встречается наиболее часто. Большинство случаев СДIgA являются спорадическими, описаны и семейные случаи [5]. sIgA, объединяясь в 2, 3 или 4 молекулы посредством J-цепи, служат для защиты слизистых, становясь составной частью слез, грудного молока, секретов пищеварительного, дыхательного и мочевыделительного трактов [6]. Клинически СДIgA характеризуется частыми повторными ОРВИ. Отсутствие IgA у новорож-

дённых говорит о незрелости иммунной системы или вероятности СДІgА. Если ІgА не определяется после 10-месячного возраста, диагноз СДІgА не вызывает сомнений.

Для hRsv в значительной большей мере, чем для других респираторных вирусов, свойственна индукция Th2-опосредованного адаптивного противовирусного иммунного ответа, связанного с развитием иммунопатологических проявлений. Одной из составляющих Th2-типа иммунного ответа является синтез ІgЕ, лежащий в основе возникновения гиперреактивности и обструкции дыхательных путей. В связи с этим одной из причин частых реинфекций (hRsv) является недостаточная способность адаптивного иммунного ответа обеспечить полную противовирусную защиту (анти-hRsv).

Недавно впервые доказана трансплацентарная передача hRSV из дыхательных путей матери в легочные ткани плода, где он сохранялся и индуцировал экспрессию нейротрофических факторов, в частности фактора роста нервов (NGF). Установлено, что сверхэкспрессия NGF способствует выживанию вируса, а постнатально – появлению резко повышенной парасимпатической иннервации и реактивности метахолина дыхательных путей. Эти изменения обеспечивают развитие хронической гиперреактивности бронхов в раннем детстве после повторного воздействия hRSV и долговременному развитию дисфункции дыхательных путей [7].

**Выводы.** Знание особенностей патогенетических механизмов одновременного повреждения вирусами основных эпителиев (эпителия, эндотелия, других) респираторного тракта у детей будет способствовать разработке новых методов диагностики (критерии оценки тяжести), лечения (патогенетическая терапия) и профилактики (осложнений, неблагоприятных исходов) при ОРВИ на современном этапе, начиная с периода новорожденности.

### Литература

1. Nair, H., Nokes D.G., Gessner B.D. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9725. – P. 1545-1555.

2. Семёнова С. Г. и др. Молекулярно-генетический мониторинг вирусных агентов ОРВИ // Медицинская панорама. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 567-569.
3. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62-72.
4. Lee C. G. et al. Respiratory syncytial virus stimulation of vascular endothelial cell growth Factor/Vascular permeability factor // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2000. – Vol. 23. – P. 662-669.
5. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. – Москва: Медпрактика М., 2005. – 233 с.
6. Suzuki H. et al. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency // Allergol. Int. – 2009. – Vol. 58. – P. 111-117.
7. Paul M. et al. Biomarkers of respiratory syncytial virus (RSV) infection: specific neurotrophin and cytokine levels provide increased accuracy in predicting disease severity // Paediatr. Respir. Rev. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 232-240.

## **ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ПРОИЗВОДНЫХ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНЫЙ СТАТУС В СУБКЛЕТОЧНЫХ ФРАКЦИЯХ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛЮМИНИЕВОМ НЕЙРОТОКСИКОЗЕ**

**Семенович Д. С.<sup>2</sup>, Лукиенко Е. П.<sup>2</sup>, Канунникова Н. П.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, г. Гродно, Беларусь  
*semenovich@ibiochemistry.by*

<sup>2</sup>Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,  
г. Гродно, Беларусь

**Введение.** Окислительный стресс (ОС) и изменения тиол-дисульфидного баланса – характерные признаки метаболических нарушений при нейродегенеративной патологии. Однако если роль свободнорадикальных соединений и активация окислительных процессов в ткани мозга к настоящему времени изучена