

ЛЮК АНТУАН МОНТАНЬЕ LUC ANTOINE MONTAGNIER

18.08.1932 г., Шабри, Франция

В конце 1980 г. – начале 1981 г. в госпиталь Нью-Йоркского университета поступили несколько человек с незнакомой для врачей формой саркомы Капоши. Обычно опухоль имеет пурпурную окраску, но цвет может иметь различные оттенки: красный, фиолетовый или бурый. Опухоль может быть плоской или слегка возвышаться над кожей, представляет собой безболезненные пятна или узелки. Почти всегда располагается на коже, реже — на внутренних органах. Саркома Капоши часто сочетается с повреждением слизистой нёба, лимфоузлов. Гистологическая структура опухоли характеризуется множеством хаотично расположенных тонкостенных новообразованных сосудов и пучков веретенообразных клеток. Характерна инфильтрация опухоли лимфоцитами и макрофагами. Сосудистый характер опухоли резко увеличивает риск кровотечений. Однако делать биопсию при подозрении на саркому Капоши вовсе не обязательно. Саркома Капоши — особый вид опухоли, который часто не требует не только верификации диагноза, но и его лечения. Это может показаться странным на первый взгляд. Такая ситуация связана с тем, что поставить безошибочный диагноз можно и без биопсии, а изолированное лечение саркомы Капоши крайне редко даёт полное исцеление. Более того, лечение саркомы Капоши (в силу своей связи с причинными факторами основного заболевания) обычно является паллиативным, то есть направленным лишь на уменьшение симптомов заболевания. В США и странах Западной Европы саркома Капоши наблюдается чрезвычайно редко: 1–2 случая на 10 миллионов населения, причем, как правило, только у мужчин старше 60 лет. Мужчины же поступившие в Нью-Йоркский госпиталь были в возрасте 30 лет. Все они оказались гомосексуалистами. Саркома Капоши

протекала у них скоротечно и большая часть из них погибла в течение 20 месяцев.

Весной 1981 года врачи Лос-Анджелеса обнаружили еще одну категорию больных — со злокачественной формой пневмоцистной пневмонии. Это заболевание вызывается простейшим *Pneumocystis carinii* и встречается крайне редко у лиц с подавленной функцией иммунной системы — например, подвергшихся интенсивной иммунодепрессивной терапии после трансплантации органов. Пневмоцистная пневмония была зарегистрирована у молодых людей, которые тоже оказались гомосексуалистами.

Летом 1981 года в США насчитывалось уже 116 подобных случаев.

Хотя клиническая картина указывала на известный уже к тому времени синдром иммунодефицита, причина и пути заболевания оставались неясными. Неожидаемое появление болезни, молниеносное распространение, странная связь со злокачественными опухолями, пневмоцистной пневмонией, гемофилией, гомосексуализмом, венерическими болезнями, необычайно длительный скрытый период и отсутствие эффективных средств лечения — все это вызвало шок у врачей и ученых. Вирус, известный ныне как возбудитель СПИДа, был открыт только в 1983 году, и его называли по-разному.

Группа ученых Национального института рака в США, руководимых известным иммунологом и вирусологом Робертом Галло, открыла возбудителя Т-клеточного лейкоза, заболевания, зарегистрированного в конце 70-х годов в странах Карибского бассейна и в Южной Японии. Лейкоз протекал очень тяже-



ло: больные погибали за 3-4 месяца. Успеху Галло способствовало то, что в середине 70-х годов он обнаружил фактор роста Т-клеток, который сейчас называют интерлейкином-2. Это позволило культивировать Т-лимфоциты в пробирке.

Возбудителем острого Т-клеточного лейкоза у человека оказался ретровирус. Галло назвал «свой» агент вирусом Т-клеточной лейкемии человека — HTLV-1. И предположил, что он возник в Африке, где им заразились приматы Старого Света, да и человек тоже, что в Америку и страны Карибского бассейна вирус проник благодаря работорговле. Выяснилось, что у многих видов африканских обезьян в крови содержатся антитела к HTLV-1. Некоторые разновидности вируса, особенно выделенные у зеленых мартышек и шимпанзе, имели много сходного с HTLV-1. В дальнейшем оказалось, что HTLV-1 передается при переливании крови. Выделен еще один вирус этой группы, вызывающий редкое заболевание крови, — HTLV-2.

Как раз в это время в США началась эпидемия СПИДа, одним из путей передачи которого также было переливание крови. Поэтому Галло предположил, что HTLV-1 - возбудитель синдрома приобретенного иммунодефицита. И действительно у некоторых больных удалось выделить антитела к HTLV-1, а у части удалось выделить и сам вирус. Однако Галло ошибся.

В 1982 году группа ученых Пастеровского института в Париже под руководством Люка Монтанье начала исследования с целью выявить возможного возбудителя недавно описанного необычного заболевания — синдрома приобретенного иммунодефицита, характеризующегося прогрессирующим ослаблением жизненно важной иммунной системы. Группа, оснащенная значительно хуже группы Галло, была создана с целью изучить возможную связь ретровирусов с опухолевыми заболеваниями иммунной системы, выражающимися в увеличении лимфатических узлов (лимфаденопатии). Для выявления искомых вирусов французские ученые использовали открытый группой Галло интерлейкин-2. При исследовании одного пациента, болевшего

лимфаденопатией в течение нескольких лет, был выделен вирус, идентифицированный как ретровирус. По своим свойствам он был похож на HTLV-1, но имел некоторые особенности. Затем аналогичный вирус выделили от больных СПИДом.

С учетом медицинских свидетельств о новом синдроме иммунодефицита Франсуаза Барре-Синусси и Люк Монтанье выделили и культивировали клетки лимфоцитов пациентов с увеличенными лимфоузлами на ранней стадии заболевания. Ученые показали, что этот вирус обладает характерной особенностью ретровирусов — обратной транскриптазной активностью. Чтобы выделить ретровирусные частицы Монтанье стимулировал клетки с помощью токсичных веществ (обычная лабораторная практика) и клетка в результате выделяла непонятные капсулы. Опыты были проведены на одном французе, страдавшем от лимфаденопатии (увеличенных лимфатических желез). Этот мужчина был гомосексуалистом и поэтому автоматически причислялся к «СПИДозной группе риска». В научном мире широко известным является факт того, что подобные частицы возникают у людей и животных в нездоровых клетках (раковых, больных аутоиммунными заболеваниями, у беременных). Монтанье не смог выделить эти частицы — они были слишком хрупкими и их было слишком мало. Он написал, что частицы относились к семейству HTLV, но в тоже время отличались от HTLV. Монтанье не утверждал, что именно это приводило к болезни, но говорил, что роль вируса в этиологии СПИДа была определяющей. Он отослал клеточный тест Роберту Галло, после чего последний использовал его в другом эксперименте.

В 1983 году журнал Science напечатал статью французских ученых. Они сообщали о наличии у 2 из 33 больных СПИДом ретровируса, который, в отличие от HTLV-1, не обладал способностью влиять на злокачественное перерождение Т-лимфоцитов. Авторы дали ему название LAV (вирус, ассоциированный с лимфаденопатией). Он вызывает не размножение, а, наоборот, гибель Т-лимфоцитов. В отличие от уже известных в то время онкогенных ретровирусов человека, обнаруженный

ретровирус не вызывал неконтролируемого роста клеток. Для репликации вирус использовал активацию клеток и слияние с Т-лимфоцитами. Этим объяснялось разрушительное воздействие ВИЧ на иммунную систему человека, поскольку Т-клетки играют важнейшую роль в формировании иммунной защиты. К 1984 году Барре-Синусси и Люк Монтанье получили несколько изолятов нового ретровируса, определенных ими как лентивирус, от людей, инфицированных половым путем, пациентов с гемофилией, детей, рожденных инфицированными матерями, и пациентов, получивших вирус в результате переливания крови.

Между обеими группами ученых начался интенсивный обмен идеями, биологическими материалами. Группа Галло, пользуясь разработанными ею методами, выделила от больных СПИДом новый ретровирус, названный HTLV-3. Удалось получить особую линию Т-лимфоцитов, в которой вирус интенсивно размножался, но Т-клетки не погибали. 4 мая 1984 исследователи сообщили о выделении вируса, носившего на тот момент название HTLV-3, из лимфоцитов 26 из 72 обследованных больных СПИДом и 18 из 21 больных с пре-СПИД состоянием. Ни у кого из 115 здоровых гетеросексуальных индивидов контрольной группы вирус обнаружить не удалось. Исследователи отметили, что малый процент выделения вируса из крови больных СПИДом вызван малым количеством Т4-лимфоцитов, клеток, в которых, предположительно, размножается ВИЧ.

Кроме того, ученые сообщили об обнаружении антител к вирусу, об идентификации ранее описанных у других вирусов и прежде неизвестных антигенов HTLV-3 и о наблюдении размножения вируса в популяции лимфоцитов. И тогда же установили, что HTLV-3 и LAV идентичны. Поэтому вирус стали обозначать как HTLV-3/LAV. В 1986 году Комитет по таксономии и номенклатуре вирусов предложил дать возбудителю СПИДа новое название — HIV/ВИЧ (вирус иммунодефицита человека).

Претензия Роберта Галло на первенство в открытии и полученный им патент на методи-

ку анализа крови на ВИЧ вызвали многолетние споры между американской и французской сторонами. Эти споры в конечном итоге разрешились признанием приоритета группы Монтанье. К сожалению, споры о приоритете отняли у исследователей много времени и немало помешали работе в области изучения ВИЧ и поиска и внедрения средств, позволяющих выявлять, предупреждать и лечить ВИЧ-инфекцию.

В 2008 году Люк Монтанье и его коллега Франсуаза Барре-Синусси были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины «за открытие вируса иммунодефицита человека».

Еще в 60-е годы прошлого столетия вместе с Сандерсом (F. K. Sanders) Монтанье изучал вирусную РНК и обнаружил, что в результате репликации одноцепочечной РНК может образовываться двухцепочечная. Это является необходимым шагом в последующей обратной транскрипции и образовании ДНК, что позволяет вирусу встраиваться в генный материал клетки хозяина. Это явилось важным открытием вирусологии того времени.

С 1963 по 1965 год Монтанье работал в Институте вирусологии в Глазго (Шотландия) с Яном Макферсоном, где в 1964 году обнаружил, что агар, гелеобразный экстракт из красных водорослей, является прекрасным субстратом для культивирования раковых клеток. Эта методика стала классической в исследованиях онкогенови клеточной трансформации.

В 1965—1972 годах Монтанье был директором лаборатории в Институте радия (ныне Институт Кюри) в Орсэе. В 1972 году он основал и стал директором отдела вирусной онкологии в Институте Пастера. Основным научным направлением Монтанье стало исследование ретровирусов как потенциальной причины развития рака. Ретровирусы, которые содержат свою генетическую информацию в виде РНК содержат фермент обратную транскриптазу, которая синтезирует ДНК из РНК. Это позволяет вирусу встраиваться в клетку хозяина, но для собственного размножения вирус заставляет клетку хозяина пролиферировать, вызывая образование злокаче-

ственной опухоли. Кроме этого, Монтанье в сотрудничестве с Эдвардом де Мейером и Жаклин де Мейер выделил иРНК интерферона, являющегося первым противовирусным барьером организма. В дальнейшем это позволило проклонировать гены интерферонов и получить их в количестве достаточном для их исследования.

Вскоре после открытия вируса иммунодефицита человека несколько групп ученых опытным путем подтвердили, что вирус иммунодефицита человека является причиной СПИДа. Открытие Барре-Синусси и Монтанье позволило осуществить быстрое клонирование генома ВИЧ-1. Благодаря открытию нового лентивируса ученые смогли осуществить молекулярное клонирование ВИЧ-1, что, в свою очередь, позволило изучить репликационный цикл вируса и его взаимодействие с организмом человека. Были разработаны диагностические системы для выявления вируса и проведения скрининга продуктов крови, в результате чего удалось приостановить распространение вируса, например, при переливании донорской крови и от матери ребенку.

Данные о репликации вируса позволили осуществить беспрецедентные разработки новых видов противовирусных препаратов, а комплекс лечебно-профилактических мероприятий, в свою очередь, позволил значительно снизить темпы распространения заболевания и увеличить продолжительность жизни ВИЧ-положительных людей в развитых странах. Тем не менее, далеко не все проблемы решены.

ЛИТЕРАТУРА

1. По материалам Nobelprize, официального сайта Нобелевской премии: <http://www.nobelprize.org/nobelprize/medicine/laureates/1985/montagnier.html>
2. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)
3. Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F., Nugeyre M.T., Chamaret S., Gruest J., Dautet C., Axler-Blin C., Vézinet-Brun F., Rouzioux C., Rozenbaum W., Montagnier L. // Science. New Series. Vol. 220, No. 4599 (May 20, 1983). P. 868–871.

Информация подготовлена
заместителем главного редактора,
канд. мед. наук Н.А. Лян ■

Медицинская реабилитация детей с бронхиальной астмой

Н.А. Лян, М.А. Хан

ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»

Medical rehabilitation of children with bronchial asthma

N.A. Lyan, M.A. Khan

Anti-asthma medication alone cannot be considered a complete treatment for asthma. Drugs have not made an impact on asthma mortality, yet may cause significant side-effects. Physical factors match up well with basic therapy, particularly that they enable to reduce the size and duration of medical drugs application.

Хронические заболевания легких являются наиболее часто встречающимися болезнями

у детей и нередко имеют начало в раннем возрасте. В их структуре в настоящее время лидирует бронхиальная астма. Неуклонный рост распространенности этой патологии, нарастание тяжести течения ставят задачи, связанные не только с разработкой тактики лечения, но и с оказанием высокотехнологичной реабилитационной помощи [1, 2]. Организация медицинской реабилитации осуществляется на основе комплексного применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов.