

# **Прионные болезни человека**

**Знойко О.О.**

**Кафедра инфекционных болезней и  
эпидемиологии МГМСУ им. А.И.  
Евдокимова**

# Прионные болезни

## Историческая справка

Изучение с 1933 г болезней овец завезенных из Германии на о. Исландия , 1954г – завершение **B. Sigurdson** подробного исследования болезни овец "скрепи"-почесуха введение термина **"медленные инфекции"**

1957г. **D.C.Gajdusek** и **V.Zigas** обнаружили и описали новое заболевание среди папуасов-каннибалов (куру), схожесть патоморфологической картины с болезнью Крейтцфельда –Якоба

В 1959 г. Уильям Хэдлоу обратил внимание на некоторое сходство симптомов скрэпи овец и одного из редких и экзотичных заболеваний человека - куру, или "смеющейся смерти", как называют этот недуг жители Новой Гвинеи

1960г. **B.Sigurdson** обнаруживает, что одна из типичных медленных инфекций овец –висна вызывается вирусом

1960 - 1980 –открытие вирусной этиологии подострого склерозирующего панэнцефалита детей (вирус кори)

**Вывод** -многие вирусы-возбудители острых заболеваний при определенных условиях способны вызывать в организме медленный инфекционный процесс

# Характеристика медленных инфекций (МИ) ( В.Sigurdsson 1954 )

**Продолжительный (месяцы и годы) инкубационный период**

**Медленно прогрессирующий характер течения**

**Необычность поражения органов и тканей**

**Неизбежность смертельного исхода**

**С 1954г до 1985 накапливались данные об особой группе МИ человека и животных патоморфологически проявляющиеся только в поражении ЦНС с формированием**

**“губкообразного” состояния вещества головного мозга  
( может сопровождаться образованием амилоидных бляшек и выраженным глиозом)**

**Своеобразие патоморфологической картины определило название всей группы болезней**

**- “трансмиссивные губкообразные энцефалопатии” (ТГЭ)**

**Трансмиссивность губкообразных изменений только в ЦНС является их патогмоничным признаком**

# Свойства возбудителя ТГЭ

## *Свойства возбудителя ТГЭ, сходные с известными вирусами*

Способен проходить через бактериальные фильтры с диаметром пор от 25 до 100нм

Не способен размножаться на искусственных питательных средах

Возможна персистенция в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного организма ( Gajdusek D.E. 1985)

Имеется специфический круг хозяев для данного штамма возбудителя

## *Свойства возбудителя ТГЭ, отличные от известных вирусов*

Устойчивость к действию формальдегида, глутаральдегида, нуклеаз, нагревания до 130 градусов, ионизирующей радиации, УФ лучей, ультразвука

Своеобразные свойства дали основание рассматривать возбудителей ТГЭ как "необычные" вирусы, в связи с чем медленные инфекции стали подразделять на вызываемые обычными и необычными вирусами (Gajdusek D.E. 1985)

# Новый класс инфекционных частиц, лишенный генетического материала

1985г. С.Прузинер получил из мозга хомяка зараженного скрепи безнуклеиновый низкомолекулярный белок, который он назвал **инфекционный прионный белок – прион**

**PrP** - прионный белок

**PrPSc** – **инфекционный прионный белок**

**PrPc** - **неинфекционный прионный белок**

**PRNP** – ген, кодирующий синтез клеточного прионного белка в организме человека, локализованный на 20 хромосоме

**Поскольку было показано, что инфекционный прионный белок отличается от обычного третичной структурой, т.е. конформационно, вскоре появилось новое понятие - “конформационные болезни” (Carrel R.W.)**

**Этим термином стали обозначать болезни, вызываемые изменением третичной структуры белков, т.е. нарушением исходной пространственной организации белковых молекул свойственной здоровому организму.**

**“Конформационные болезни” характеризуются тем, что вследствие изменения конститутивных белков, они (белки) могут превратиться из жизненно необходимых в смертельно опасные и вызывать фатальные для организма последствия.**

**“Конформационные белки – белки, у которых в результате изменений третичной и даже четвертичной структуры меняются некоторые свойства “ (Prusiner S.,1996)**

**Развитие медицинской вирусологии и молекулярной биологии позволило сделать следующий шаг в изучении медленных инфекций в период с 1985 по 1997гг (Oesch B., Prusiner S.B.) и теория “необычных вирусов” была окончательно опровергнута.**



**Американский биохимик Prusiner S.B. в 1997г доказал, что инфекционный агент скрепи является модифицированной изоформой нормального белка организма хозяина, кодируемого геномом организма хозяина и не содержит в своем составе нуклеиновых кислот.**

**Prusiner S.B. назвал этот инфекционный агент прионом (от англ. словосочетания “protein only infectious agent”)**

**Таким образом, был идентифицирован новый класс инфекционных агентов, и значение этого открытия сопоставимо по своей важности с открытием мира микробов и вирусов.**

**Была открыта принципиально новая группа этиологических агентов инфекционных болезней человека и животных, не нуждающихся для репродукции в нуклеиновых кислотах, а использующих для воспроизведения гены и белки инфицированного организма**



**Медленные инфекции ЦНС — группа инфекционных болезней человека и животных, вызываемых вирусами и прионами, характеризующихся медленным прогрессирующим поражением ЦНС, приводящим к летальному исходу.**

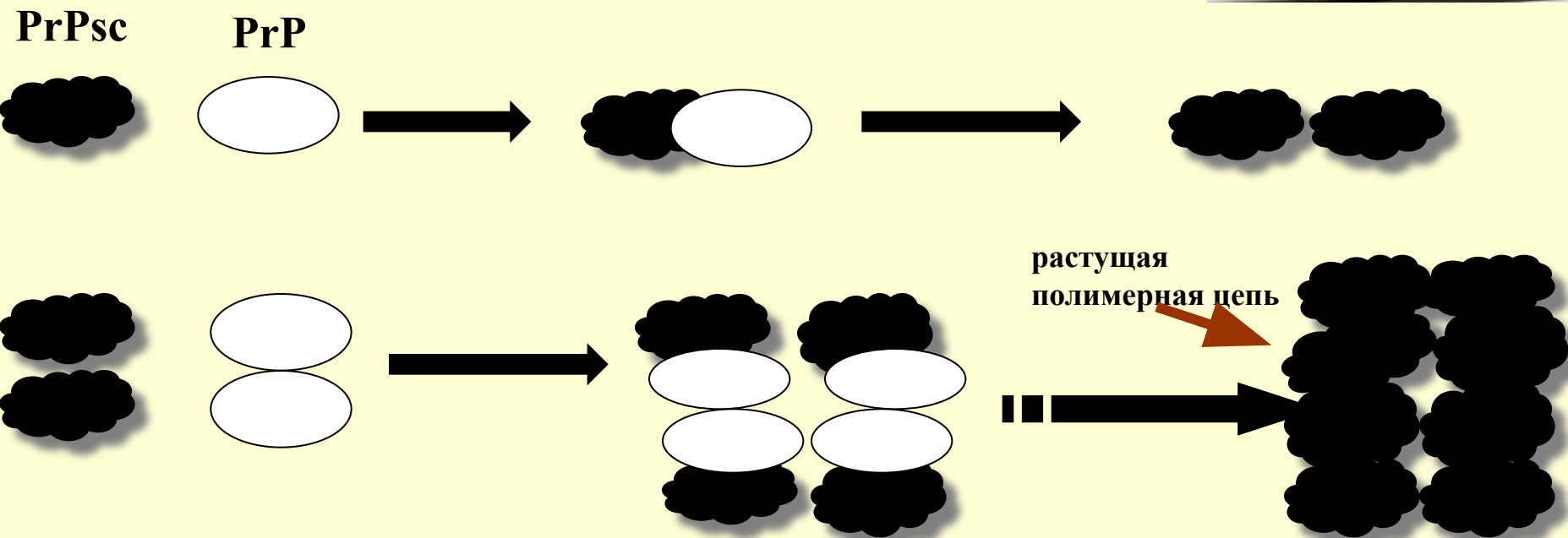
**По этиологическому признаку все медленные инфекции разделяют на две группы:**

- вызванные вирусами;**
- вызванные белками (прионами)**

# **Причины возникновения прионных болезней**

- 1. Соматическая мутация PRNP или спонтанная конверсия PrP<sup>c</sup> в PrP<sup>Sc</sup> при спорадических прионных болезнях**
- 2. Мутация PRNP при наследственных прионных болезнях**
- 3. Инвазия PrP<sup>Sc</sup> в случае приобретенных прионных болезнях**

# Процесс накопления молекул инфекционного прионного белка ("затравочная модель")



Трансгенные мыши, у которых отсутствовал ген PRNP (мыши нок-аут), развивались и чувствовали себя нормально, за исключением изменения циркадных ритмов и электрофизиологических показателей, но были полностью резистентны к агенту ТГЭ, что неопровержимо доказывало необходимость экспрессии PrP в организме хозяина для развития патологического процесса

# Скорость репродукции прионов

**Конверсия нормального белка PrP<sup>c</sup> связана с его синтезом. В течение 1ч в клетке образуется от 40 до 400000 молекул PrP<sup>c</sup>**

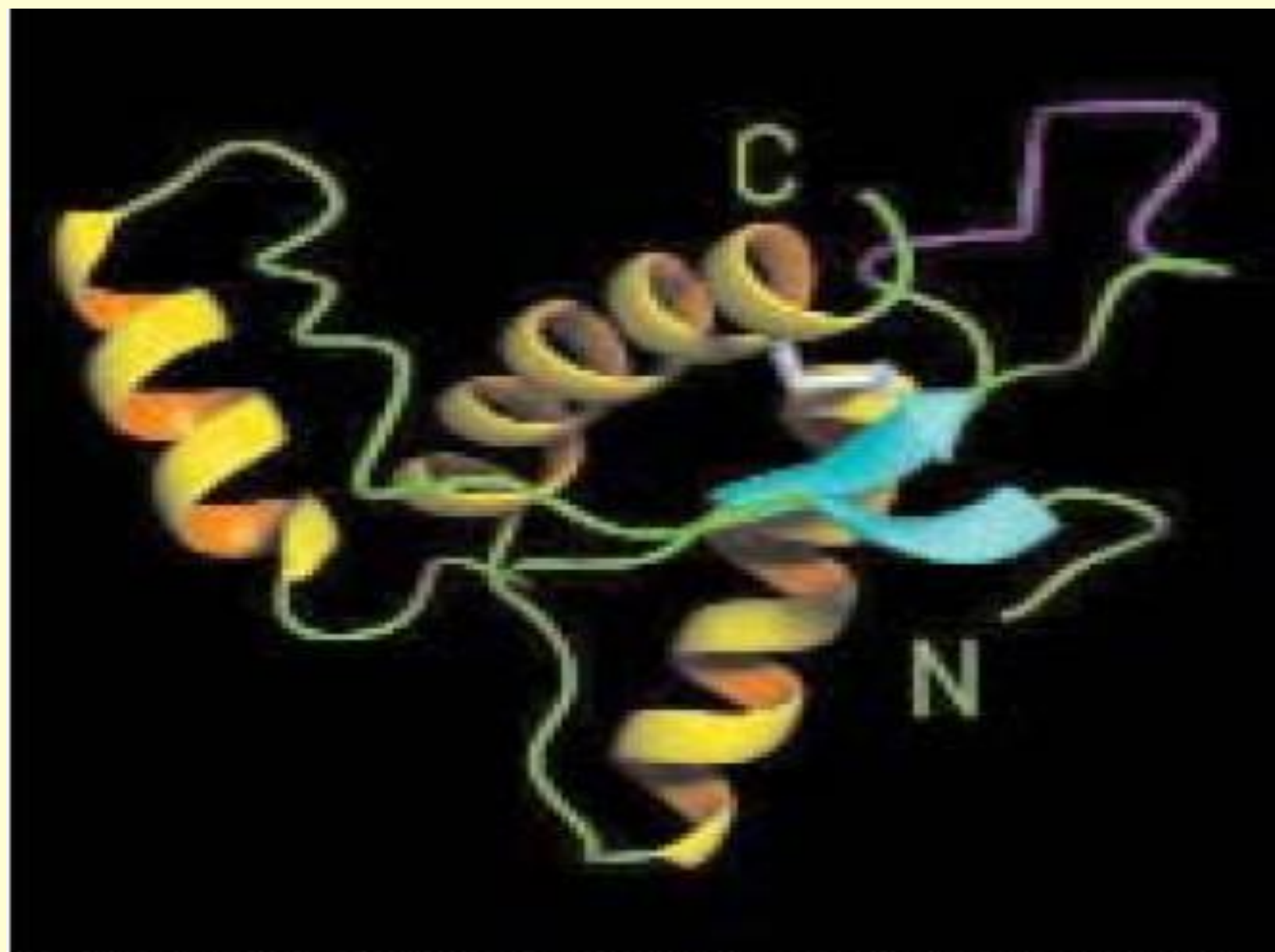
**Чтобы запустить инфекционный процесс достаточно нескольких десятков**

**молекул инфекционного приона.**

**Длительность инкубационного процесса прионных инфекций обусловлена инфицирующей дозой и скоростью синтеза инфекционного прионного белка с в клетке (500-1000 молекул в сутки, 500000 в год)**

**Это неизмеримо меньше по сравнению со скоростью размножения бактерий и вирусов (многие миллионы частиц в течение часов)**

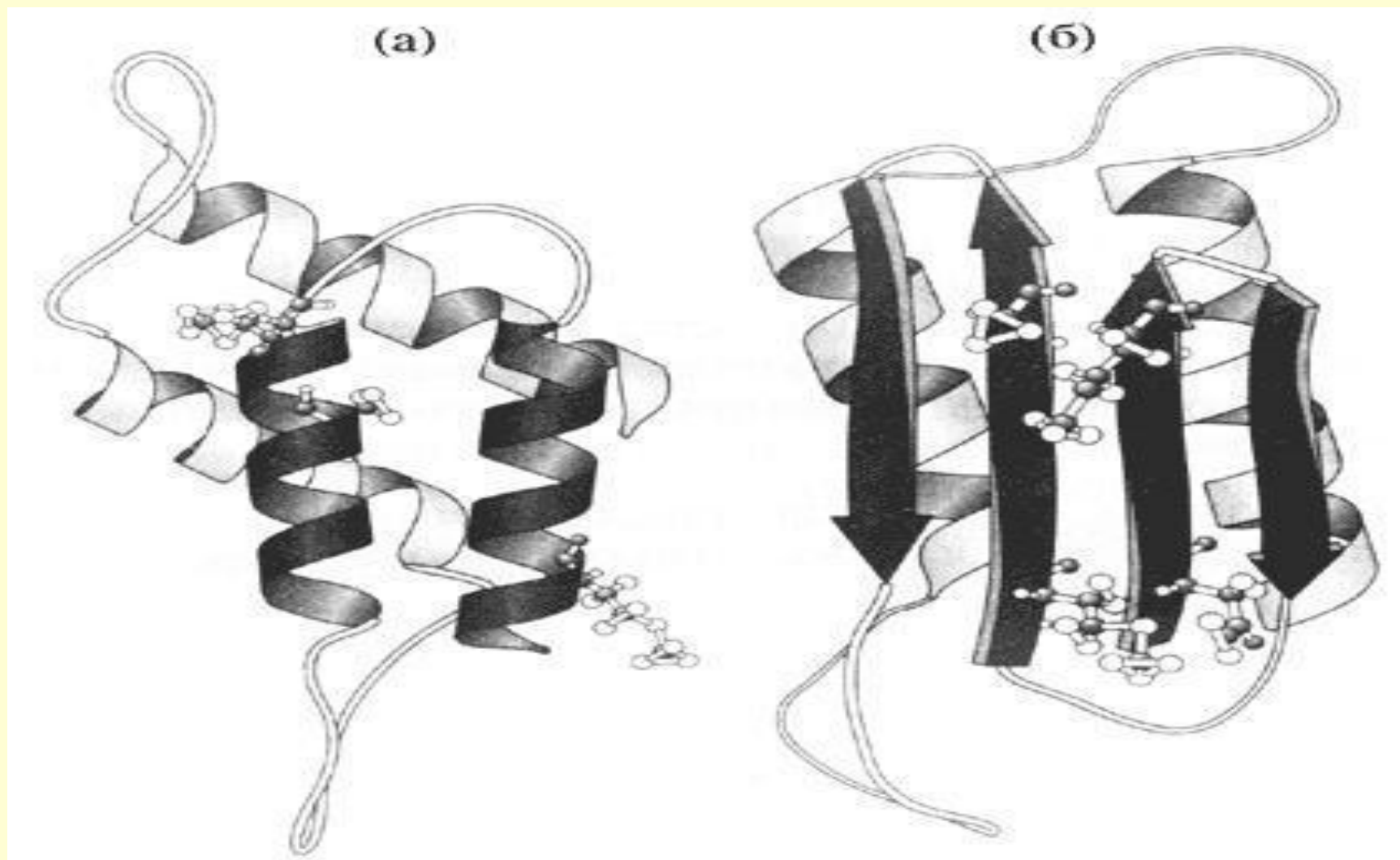
**Даже с учетом репродукции прионов в геометрической прогрессии, число инфекционных молекул, образующихся в течение года ничтожно мало по сравнению с количеством нейронов в головном мозге человека (приблизительно 10<sup>14</sup> нейронов).**



Схематическое объемное изображение структуры приона лабораторной мыши, впервые представленное Martin Billeter and Roland Riek в 1996 году на страницах журнала "Nature".

[www.mol.biol.ethz.ch](http://www.mol.biol.ethz.ch)

**Предполагаемое изменение характера укладки полипептидной цепи при превращении белка PrP<sup>C</sup> (а) в прион PrP<sup>Sc</sup> (б)**



## **Прионные болезни человека**

**В настоящее время к ним относят 4 болезни человека:**

**болезнь Крейцфельда—Якоба,**

**Куру,**

**синдром Герстманна — Штреусслера — Шейнкера**

**и фатальную семейную инсомнию**

**(Завалишин И А и др., 1998)**

Таблица 1

## Прионные болезни человека и животных

Название болезни	Естественный хозяин
Болезнь Крейтцфельдта—Якоба	Человек
Синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера	Человек
Куру	Человек
Фатальная семейная бессонница	Человек
Скрепи	Овцы и козы
Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота, или «коровье бешенство»	Коровы и быки
Трансмиссивная энцефалопатия	Норки
Губкообразная энцефалопатия	Кошки
Хроническая изнуряющая болезнь	Олени и лоси
Губкообразная энцефалопатия экзотических животных	Антилопы и большой куду





Ганс Герхард  
Крейтцфельдт  
(1885—1964)

## Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба (сБКЯ)

Спорадическими называют отдельные, разрозненные, эпидемиологически не связанные ни с установленным общим источником, ни с определенным единым путем или фактором передачи возбудителя БКЯ.

БКЯ - редкое, фатальное заболевание распространенное во всем мире. Общая годовая частота этого заболевания одинакова во всем мире и составляет 0,3-1 случай на 1 млн. жителей.

Заболевание обычно регистрируется в старшей возрастной группе- 60-65 лет. Среднее продолжительность жизни с момента появления признаков болезни 8 месяцев, 90% больных умирают в течение первого года болезни.

## **Продромальные симптомы отмечаются у 1/3 больных**

**за несколько недель или месяцев до появления  
кардинального признака БКЯ – прогрессирующей  
деменции: астения, нарушение сна и аппетита,  
потеря либидо.**

**Первые проявления:  
зрительные нарушения, иногда заболевание  
дебютирует мозжечковой атаксией.**

**Члены семьи заболевшего замечают изменения в  
поведении больного в виде апатии, паранойи,  
деперсонализации, эмоциональной лабильности**

**Классическим клиническим проявлением БКЯ является прогрессирующая деменция (интеллектуальные и поведенческие нарушения, которые быстро нарастают)**

**На ЭЭГ выявляются типичные периодические комплексы.**

**В спинномозговой жидкости не выявляются признаков воспаления**

**Эпидемиологические исследования показали, что случаи прогрессирующей деменции в сочетании со следующими синдромами (2 или более):**

**миоклонусом, корковой слепотой, пирамидной, экстрапирамидной или мозжечковой недостаточностью, типичными изменениями ЭЭГ**

**(двух- трехфазные острые волны с частотой 1-2 в секунду) практически всегда при патоморфологическом исследовании оказываются случаями БКЯ**

## **Наследственные прионные болезни**

**Обнаружено более 15 наиболее изученных мутаций в гене, кодирующем клеточный аналог прионов, в связи с чем не вызывает сомнения наследственная природа ряда болезней человека связанная с мутациями PRNP.**

### **Семейные (наследственные) случаи БКЯ**

**Вновь выявленный случай БКЯ относят к семейным только тогда, когда подобное заболевание прежде было установлено в этой же семье у одного из ближайших родственников (например, у отца, матери и т.п.).**

**Семейные случаи БКЯ составляют примерно 10-15% от всех регистрируемых случаев. Зависимости поражения от пола, возраста, принадлежности к отцовской или материнской линии не установлено.**

**В случае семейной БКЯ регистрируются мутации в кодонах 178, 200 PRNP.**

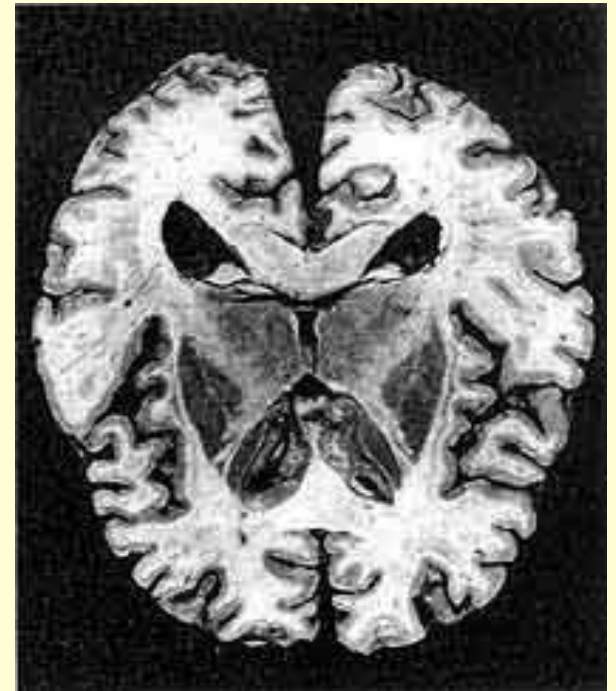
**Мутация в 178 кодоне приводит к БКЯ только в том случае если в 129-м положении (локус полиморфизма)\* метионин (Мет) заменяется на валин (Вал).**

**Это доказывает, что генетический полиморфизм в 129-м кодоне PRNP, кодирующем метионин и/или валин может влиять на экспрессию мутации в PRNP и определять клинические отличия болезни.**

**Показано, что в случаях обусловленных данной мутацией основные признаки болезни развиваются медленнее (20 месяцев), заболевание проявляется в более раннем возрасте, а картина ЭЭГ не всегда типична для БКЯ.**

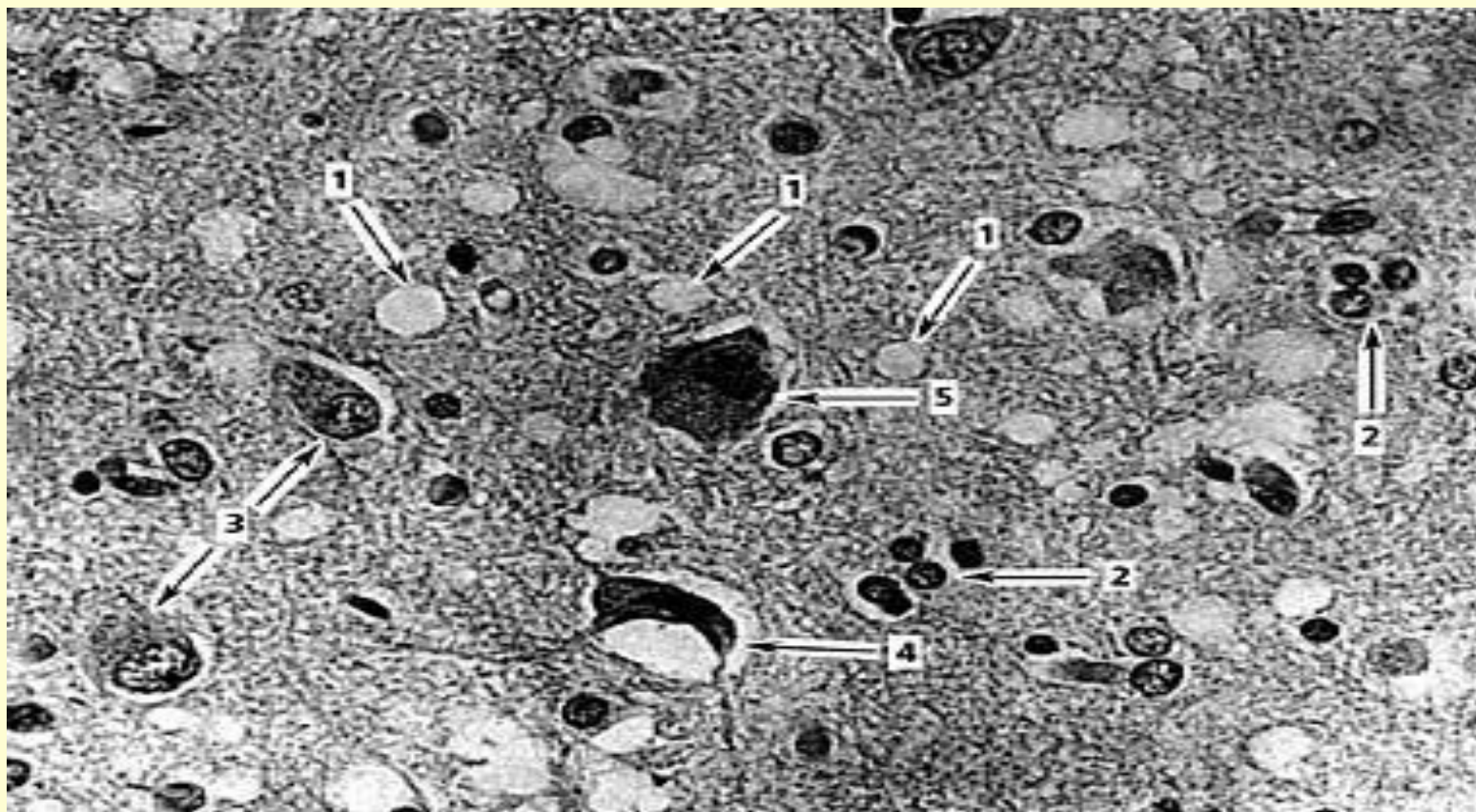


**Головной мозг человека, погибшего от болезни Крейтцфельдта-Якоба. Видны явные патоморфологические изменения: уменьшение объема и массы мозга, истончение извилин полушарий большого мозга, преимущественно лобных и теменных долей со значительным расширением борозд в этих областях. (В.А.Зуев, И.А.Завалишин, В.М.Ройхель, 1999.)**



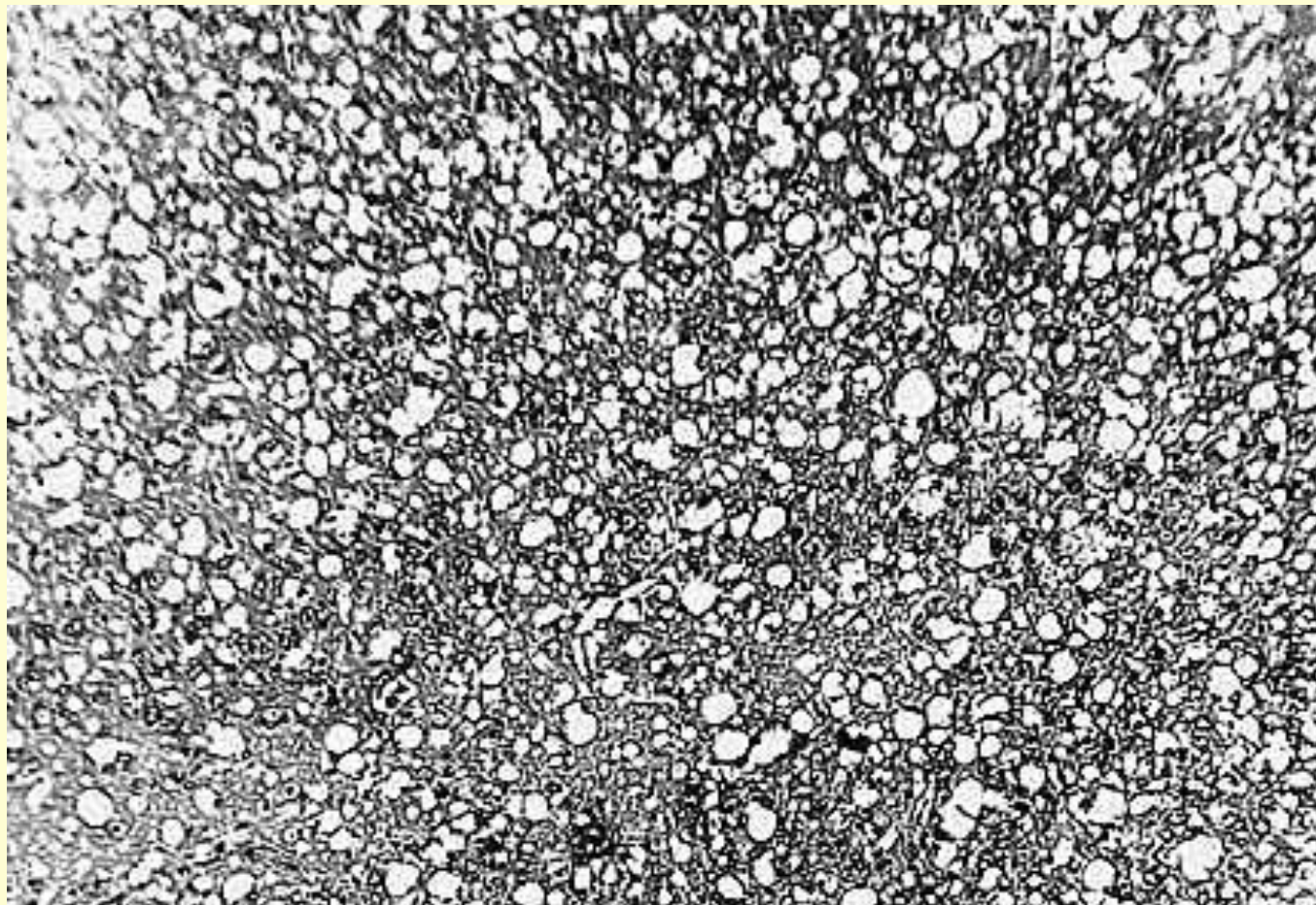
**Горизонтальный срез головного мозга человека, умершего от спорадической формы болезни Крейтцфельдта-Якоба. Заболевание привело к сужению коры мозга в лобной, теменной, височной и затылочной долях, а также произошло некоторое уменьшение объема базальных ядер и таламуса и умеренное расширение желудочков мозга. (В.А.Зуев, И.А.Завалишин, В.М.Ройхель, 1999.)**

## Микрофотография губкообразных изменений в коре большого мозга, вызванных прионами (болезнь Крейтцфельдта-Якоба)



1- микровакуоли, 2 - погибающие нейроны с глиальными узелками,  
3 - гипертрофия астроцитов, 4 - сморщенный нейрон, в котором уменьшились по объему цитоплазма и ядро,  
5 - нейрон, в котором скопилось много липофусцина и произошло смещение ядра.  
Увел. ´ 400. (В.А.Зуев, И.А.Завалишин, В.М.Ройхель, 1999.)

**Микрофотография конечной фазы губкообразных изменений в коре  
большого мозга:**



**некоторые вакуоли слились и образовали более крупные полости,  
нейроны уже погибли. Увел. ´ 100.**

## **Семейная смертельная бессонница (ССМ), (синон. фатальная семейная инсомния - ФСИ)**

**Впервые описана в 1986г.**

**ССМ редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу.  
При этом заболевании регистрируется мутация в 178 кодоне, которая  
также регистрируется у больных БКЯ**

*Какое заболевание будет развиваться зависит от того, какая аминокислота находится в положении 129; если метионин, то развивается ССБ, если валин, то развивается БКЯ.*

**Заболевание может дебютировать в возрасте от 25 лет до 71 года и имеет переменное по длительности течение (от 6-13 мес до 24-48 мес)**

**Основными клиническими признаками ССМ являются:  
некурабельная бессонница, утрата циркадных ритмов, двигательные расстройства и деменция.**

**К ранним симптомам относятся вегетативные нарушения:  
изменения потоотделения и саливации, запоры, гипертензию,  
тахикардию, тахипноэ, иногда лихорадку.**

**Спонгиозные поражения редко встречаются в коре головного мозга,  
а преимущественно локализируются в ядрах таламуса.**



# Синдром Герстмана-Штреусслера-Шейнкера

**ГШШ – редкое семейное заболевание, относящееся к генетически обусловленным формам спонгиозных энцефалопатий с аутосомно-доминантным типом наследования (мутации гена PRNP).**

**В популяции регистрируется с частотой 1 случай на 10 млн. населения. Клинические проявления болезни регистрируются на 3-м или 4-м десятилетии жизни.**

**В отличие от БКЯ, деменция может не проявляться.**

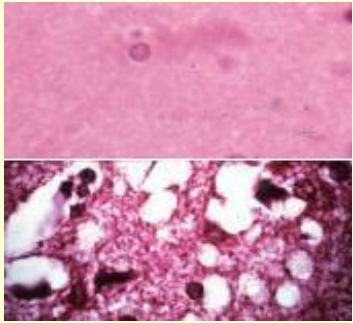
**Начальными проявлениями болезни являются мозжечковые нарушения.**

**В зависимости от локализации мутации в PRNP, в развернутой стадии болезни могут доминировать мозжечковые или экстрапирамидные расстройства, паралич взора или глухота и слепота.**

**Продолжительность болезни 4-5 лет.**

# Приобретенные прионные болезни

**Куру**



**Ятрогенная БКЯ**



**Новый вариант БКЯ**



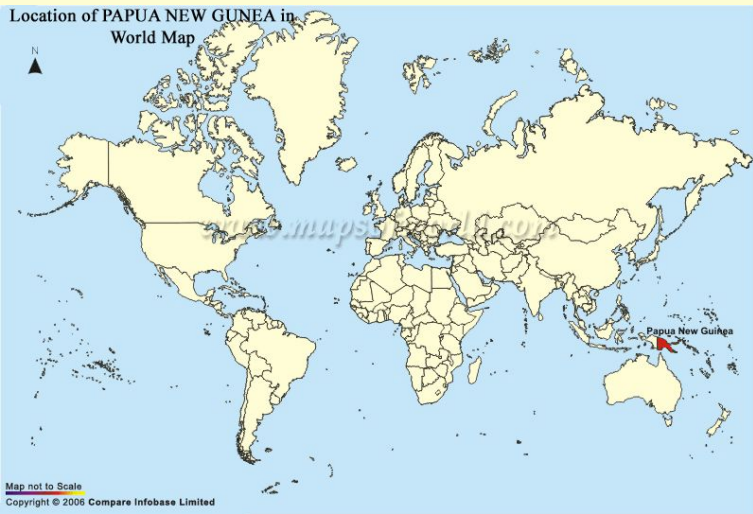
# **Достоверно доказанное приобретенное воздействие прионов на человека**

**Эпидемия Куру, связанная с ритуальным  
каннибализмом**

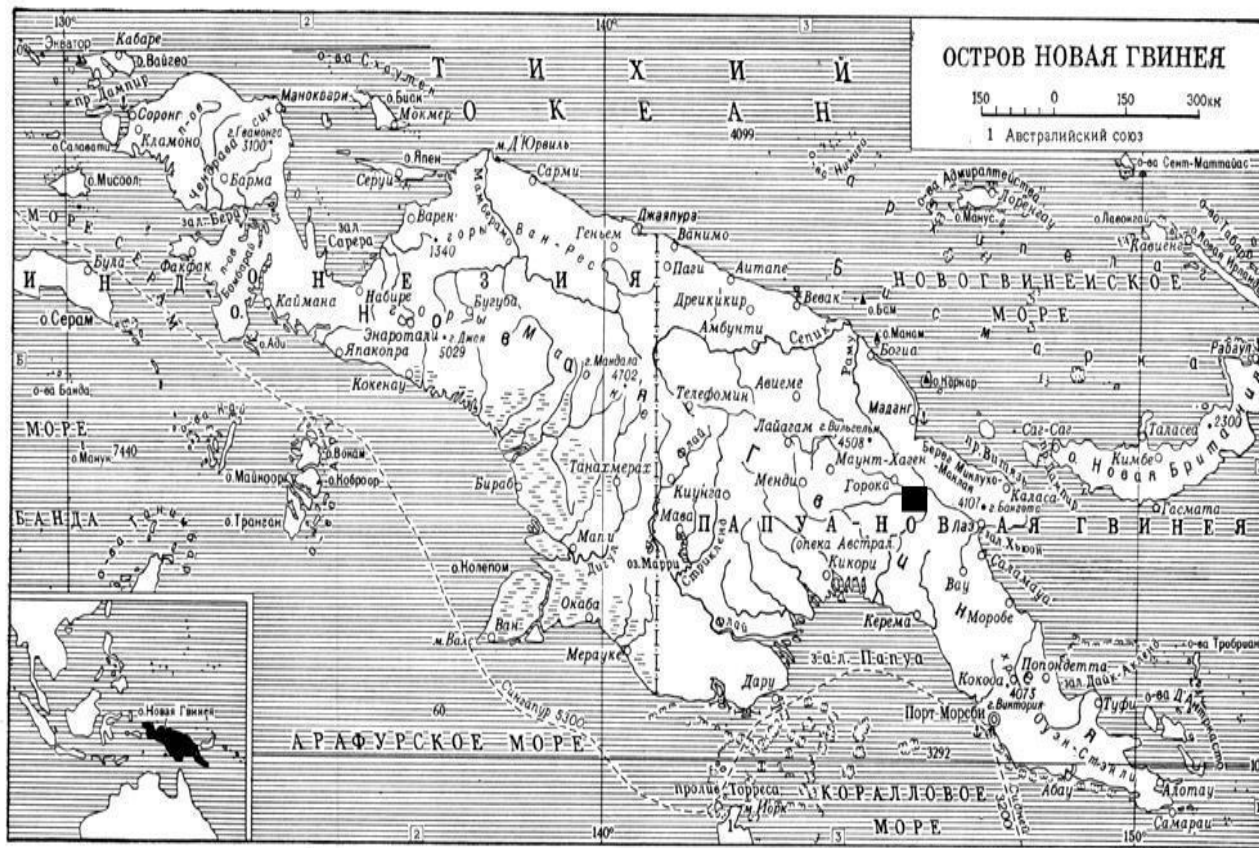
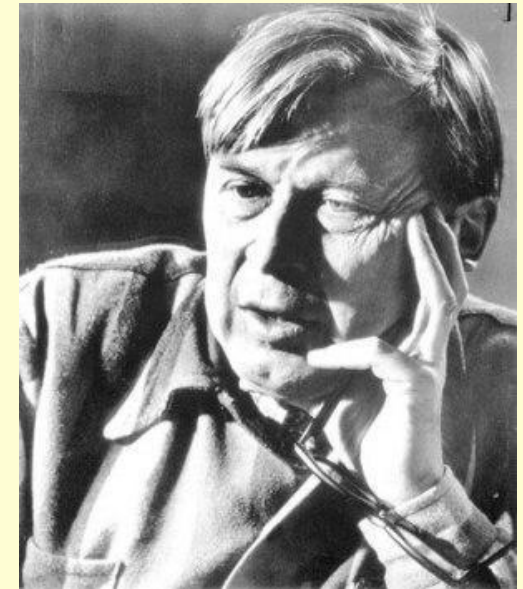
**Эпизоотия спонгиозной энцефалопатии  
крупного рогатого скота (“коровье бешенство”) в  
Великобритании  
(с 1986г)**

**К 2000г уже были получены неопровержимые доказательства  
того, что человек заражается  
новым вариантом БКЯ (нвБКЯ)  
от больных животных употребляя в пищу инфицированные  
продукты животного происхождения**

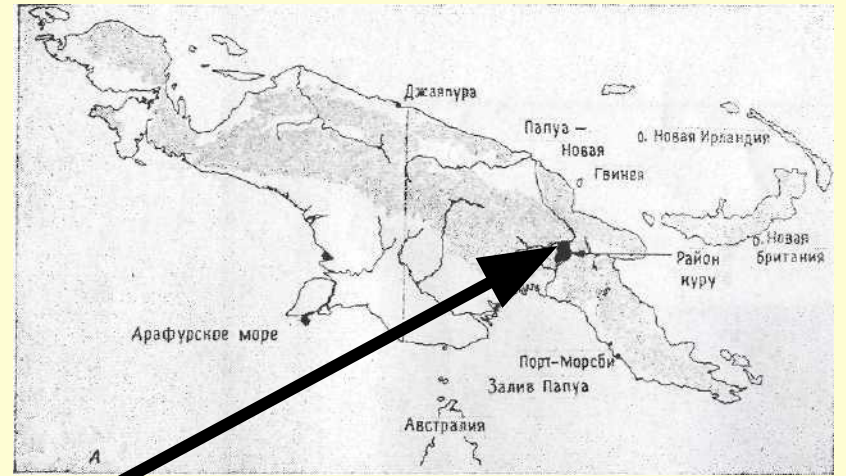
**Ятрогенные прионные заболевания**



**Куру** является эндемической медленной инфекцией, встречающейся в восточной части о. Новая Гвинея и выявлена у племен народности форе употреблявших в пищу мозг своих предков (ритуальный канибаллизм)



Впервые болезнь была обнаружена в 1953 году, а затем описана американским исследователем D. Gajdusek в 1957 году



Места  
поселений  
племен  
Южного Форэ

Район Куру



## Куру поражала в основном женщин, поскольку именно женщины и дети были участниками каннибальского ритуала



В 1950-60 годах эпидемия Куру убила около 25% женской части популяции племен Южного Форе; в некоторых деревнях было всего несколько выживших женщин детородного возраста, т.о. в деревнях было много сирот и мужчин, которым не досталось жен и они доживали свой век в одиночестве.

# Характеристики больных КУРУ, обследованных, в течение последних 15 лет

A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea

Table 1. Illness duration, *PRNP* genotype and estimation of incubation period in 11 recent kuru patients (Patients' initials are based on name and coded. M, methionine; V, valine; n.a., not available.).

patient	sex	Дата рождения	Начало болезни		Смерть, возраст		Длит. б-ни duration of illness (months)	<i>PRNP</i> genotype	Инкуб. период likely <sup>a</sup> incubation period (years)
		year of birth	onset	age at onset	death	age at death			
YAK	male	1948	Nov 1994	46	Dec 1996	48	25	MV	39
PKW	female	1946	Aug 1995	49	Dec 1996	50	16	MV	
MWK	male	1933	Apr 1996	63	Apr 1997	64	12	MM	56
AKA	male	1949	Nov 1996	47	Jul 1998	49	20	MV	40
AYY	male	1940	Jun 1998	58	Apr 2000	60	22	MV	51
AYA	male	1936	Nov 1998	62	Nov 1999	63	12	n.a.	55
WKW	male	1943	Jan 1999	56	Jun 2000	57	17	MV	49
TAM	female	1945	Mar 1999	54	Jan 2000	55	10	VV	
MAA	female	1944	Apr 1999	55	Jan 2001	57	21	MV	
INO	female	1942	Jan 2000	58	May 2001	59	16	MV	
KAW	male	1943	Oct 2001	58	Apr 2003	60	18	MV	51

<sup>a</sup>As males are unlikely to have become infected after the age of 6–8 years (see text), a conservative estimate of the likely minimum incubation period can be calculated as the number of years from age 7 to disease onset.

## **КУРУ**

**Куру, была первой болезнью из группы прионных инфекционность которой была доказана экспериментальным заражением обезьян биологическим материалом полученным от людей. Заболевание проявляется в атаксии, дизартрии, повышенной возбудимости, беспричинном смехе, после чего наступает смерть. Болезнь имеет длительный инкубационный период, от 5 до 30 лет (в среднем 8,5 лет).**

**Характерны атаксия, тремор, дизартрия, насильственный смех ("куру" - переводится как "смеющийся" или "дрожащий от страха"). Длительность заболевания от 4 месяцев до 3 лет, затем неизбежно наступает смерть**

**Характеризуется губкообразной энцефалопатией, преимущественно происходит поражение мозжечка**



## **Новый вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба (нв БКЯ)**

С 1994г. в Великобритании и затем во Франции стали регистрироваться случаи смерти от нового варианта БКЯ, характеризующегося поражением лиц молодого возраста (от 16 до 40 лет, в среднем 26 лет), в то время как классическая БКЯ крайне редко развивается в возрасте до 40 лет- не более чем в 2-3% случаев.

**Новый вариант БКЯ отличался также более длительным течением заболевания (в среднем 12-14 месяцев). К 1998г было известно уже о 24 случаях нв БКЯ в Европе, причем 22 из них в Великобритании.**

Появление нового варианта БКЯ последовало за эпизоотией спонгиозной энцефалопатией крупного рогатого скота (**“коровье бешенство”**) в Великобритании, которая началась с 1986г. Заболевание отличала прогрессирующая неврологическая симптоматика и летальный исход. К 1992г эпизоотия достигла своего пика – регистрировалось 1000 случаев заболеваний коров в неделю.

**Оказалось, что источником инфекционного прионного белка была мясокостная мука, которую готовили из субпродуктов и голов овец (традиционных носителей патологической формы прионного белка) и применяли для кормления коров.**

Животные заражаются перорально. Инфекционный прионный белок накапливается в фагоцитах затем попадает в мозг, где вызывает амилоидоз, дегенерацию нервной ткани с характерными губкообразными изменениями в головном мозге.

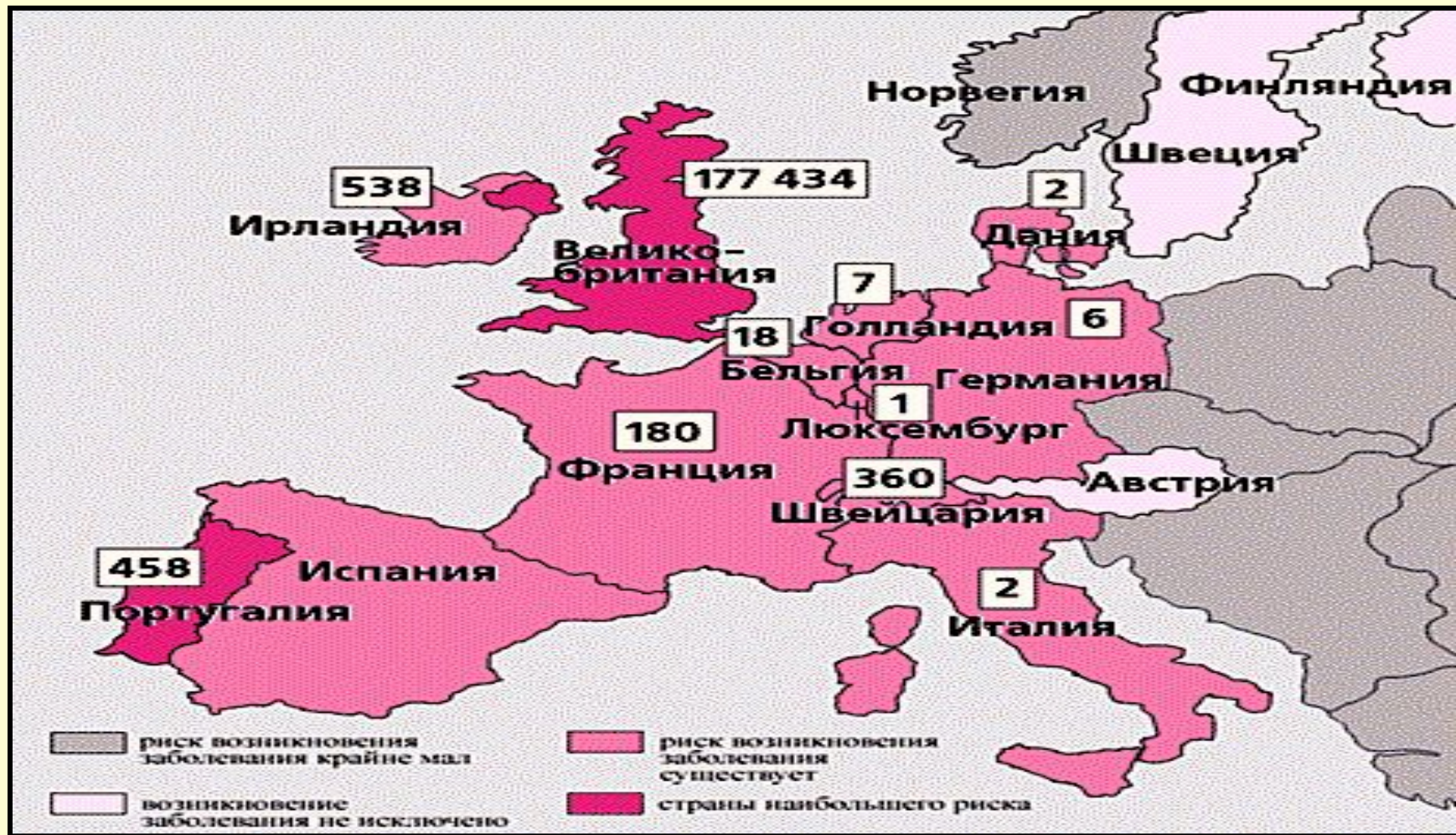
## **Инкубационный период развития нв БКЯ – от 1 года до 20 лет**

**Как при новом, так и при классическом варианте БКЯ отсутствуют признаки инфекционного воспалительного процесса с повышением температуры**

**Новый вариант БКЯ клинически отличается от классического тем, что заболевание дебютирует психическими нарушениями в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, иногда регистрируются дизестезии лица и конечностей.**

**Через несколько недель или месяцев присоединяются неврологические нарушения, в основном мозжечковые. В позднем периоде болезни отмечаются нарушения памяти, деменция, миоклонии или хорей, пирамидные симптомы. На ЭЭГ, как правило, отсутствуют характерные для БКЯ изменения. Больные погибают в течение первого полугодия, редко доживают до года, ещё реже до 2 лет. Описаны такие галлопирующие случаи, когда заболевание протекает по типу острого энцефалита, и больной погибает в течение нескольких недель.**

**Морфологически нвБКЯ характеризуется амилоидными бляшками, окруженными вакуолями; спонгиозными изменениями, больше выраженными в базальных ганглиях; выраженным таламическим астроглиозом; скоплением прионного белка в церебральной и мозжечковой коре.**



**Случаи (указаны числами) «коровьего бешенства» среди сельскохозяйственных животных и риск заражения человека болезнью Крейтцфельдта-Якоба в некоторых европейских странах.**

**По степени вероятности заражения наиболее опасно употребление в пищу в первую очередь мозга и глаз, затем лимфоидной ткани, спинного мозга, эндокринных желез и печени**

**При разделке туши высока вероятность попадания тканей мозга на мышцы животного, кроме того доказана и инфекционность мышц зараженного животного**

**Инфицированность органов и тканей больных коров**

**Степень инфицированности**

**Органы и ткани**

Высокая

Головной и спинной мозг (кроме коры головного мозга и спинномозговой жидкости), глазные яблоки

Средняя

Селезенка, миндалины, лимфатические узлы, подвздошная кишка тонкого отдела и средняя часть толстого отдела кишечника, спинномозговая жидкость, гипофиз, надпочечники, кора головного мозга, шишковидная железа, плацента, периферическая часть толстой кишки

Низкая

Периферические нервы, слизистая оболочка носа, тимус, костный мозг, печень, легкие, поджелудочная железа

Инфицированность не выявлена

Скелетные мышцы, сердце, молочные железы, почки, щитовидная железа, слюнные железы, половые органы, хрящевая и соединительная ткань, кожа, кость, волосы, а также кровь, молоко, молозиво, слюна, желчь, моча, фекалии

# Человек заражается нв БКЯ от больных животных употребляя в пищу инфицированные продукты животного происхождения

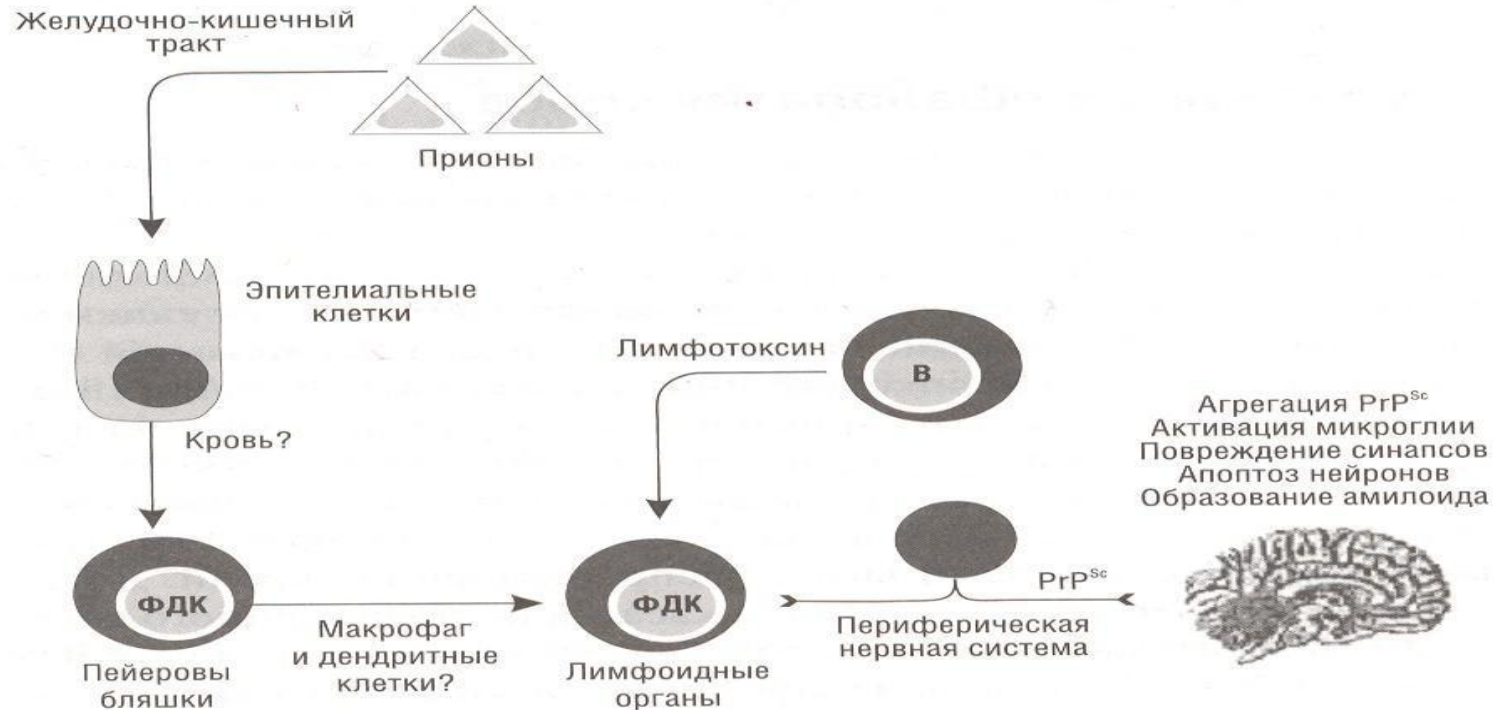


Рис. 7.1. Схема заражения прионами, диссеминация прионов в организме и стадии инфекционного процесса в центральной нервной системе (Aguzzi A. et al., 1997; Mabbott N.A. et al., 1998).

В — В-лимфоциты; ФДК — фолликулярные дендритные клетки.

При попадании в желудочно-кишечный тракт, прионы инфицируют дендритные клетки пейеровых бляшек, затем дендритные клетки “заселяют” лимфатические узлы и способствуют диссеминации прионов по организму (занос в периферическую и центральную нервную систему)

**В настоящее время полностью установлена связь между  
нв БКЯ и ГЭК,**

**так как по трем генетическим маркерам прионы, полученные от  
погибших в результате ГЭК животных, оказались сходными с  
прионами, выделенными от больных нв БКЯ людей**

**Новый вариант БКЯ в основном выявлялся в  
Великобритании, где регистрировались самые крупные  
эпизоотии ГЭК, также известно, что ГЭК выявлена не  
только у крупного рогатого скота, но и у животных  
других видов (кошки, собаки, антилопы), что  
свидетельствует о преодолении возбудителями ГЭК  
межвидового барьера, и возможности заражения  
человека**

**Волна нвБКЯ была относительно небольшой, но, тем не  
менее, к 2003г в Великобритании было выявлено уже 148  
вероятных и подтвержденных случаев этого заболевания**

**По данным CDC (США) с момента регистрации первого случая нового варианта болезни Крейтцфельдта-Якоба до августа 2006г поступили сообщения о случаях заболевания из 11 стран:**

**162 из Великобритании,**

**20 из Франции,**

**4 из Ирландии,**

**2 из США,**

**по одному случаю из Канады, Италии, Японии, Нидерландов, Португалии, Саудовской Аравии, и Испании.**

**2 из 4-х ирландских пациентов, 2 из США и по одному из Японии, Канады и Франции заразились, проживая в Англии в период разгара эпизоотии энцефалопатии крупного рогатого скота.**

**Масштабы эпидемии оценить трудно, так как инкубационный период заболевания составляет 10-20 лет и более**

**По пессимистичным прогнозам британских эпидемиологов новым вариантом БКЯ могли заразиться 50 000 человек.**

**Прогноз, опубликованный в 2003 году Королевским обществом Британской академии наук более оптимистичен - количество выявленных случаев нового варианта БКЯ составит в ближайшие десятилетия примерно 7 000**

## Ятрогенная БКЯ

Ятрогенная БКЯ может рассматриваться как внутрибольничная инфекция.

Все выявленные случаи ятрогенных прионных болезней классифицируются как БКЯ, в настоящее время доказано что этот вариант БКЯ обусловлен реализацией искусственного (артифициального) механизма передачи возбудителя **К этой форме относят случаи БКЯ, если в эпидемиологическом анамнезе пациента установлено какое-либо медицинское вмешательство, связанное с источником – возможным носителем инфекционных прионных белков.**

Серьезному риску подвергаются реципиенты твердой мозговой оболочки, спинного мозга, роговицы. Опасным в эпидемиологическом плане считается введение пациенту экстракта гипофиза человека (гормон роста и гонадотропин) и введение лекарственных препаратов, **приготовленных из головного мозга и других органов животных**

*Известны 174 случая ятрогенной БКЯ, зарегистрированных в мире к 1998 г.:*

- 94** – в результате введения гормона роста человека,
- 4** - в результате введения гонадотропина человека,
- 69** – в результате трансплантации твердой мозговой оболочки
- 3** - при пересадке роговицы,
- 2** - в результате применения и недостаточно обработанных инструментов ранее использованных при операции больных БКЯ ,
- 2**- в результате вживления глубинных внутримозговых электродов ранее использовавшихся у больной БКЯ,
- 1**- при пересадке печени.



**Гормон человеческого роста из гипофиза трупов применялся для лечения детей от карликовости с конца 1950-х до 1985 года. В настоящее время натуральный гормон роста заменен на генноинженерный**

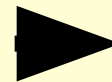
**После публикации мнения экспертов ВОЗ, во многих странах мира осознана необходимость введения ограничений на применение трансплантатов в нейрохирургической практике, а так же на использование в медицинских целях любых биологических жидкостей и тканей от лиц, ранее подвергавшихся пересадке тканей и органов, получавших гормоны гипофиза либо имеющих в семейном анамнезе БКЯ**

**Долгое время не удавалось установить эпидемиологическую значимость донорской крови в отношении ятрогенной БКЯ**



**Первый случай в мире был зарегистрирован как “возможная БКЯ” у реципиента в Великобритании, в декабре 2003г.**

**Этот случай подтвердил то, чего боялись эксперты: эпидемия “коровьего бешенства”, унесшая жизни миллионов коров вступила в новую фазу – вторичную передачу через людей**





## **Случай 1.**

**Пациент – мужчина 62-х лет получил переливание крови в 1997г при оперативном вмешательстве и умер через 6 лет от болезни Крейтцфельдта – Якоба.**

**Донор данного пациента (молодой здоровый человек в момент кроводачи в 1997г)  
умер в 1999г так же от болезни Крейтцфельдта – Якоба.**

## Случай 2



**В июле 2004г английское правительство подтвердило наличие второго в Великобритании случая БКЯ после переливания крови.**

**Второй зарегистрированный эпизод касается пациента, перенесшего гемотрансфузию в 1999г, затем умершего не от БКЯ, но после смерти при патоморфологическом исследовании селезенки умершего были выявлены прионные белки.**

**У донора крови данного пациента в период после 1999г развилась БКЯ**



## Случай 3



Последний (третий) случай заболевания зарегистрирован в декабре 2006г у молодого человека, 32-х лет получившего массивную трансфузию крови за 6 лет до развития первых признаков БКЯ (заболевание отличалось характерными симптомами и быстрым течением).

Больной погиб от деменции через 8 лет после переливания крови и патологоанатомическое исследование подтвердило диагноз болезни Крейтцфельдта – Якоба

Донор этого пациента умер от БКЯ в 1999г

**По результатам опубликованного в 2006г  
эпидемиологического исследования (Hewitt PE, 2006г)**

**24 пациента с различными формами БКЯ были  
донорами до начала клинических проявлений БКЯ и  
кровь этих доноров была перелита 97 реципиентам.**

**Два пациента впоследствии заболели БКЯ  
(2 из 3-х зарегистрированных случаев).**

**К настоящему времени у британские клиницистов, есть  
данные наблюдения за 66 пациентами, получившими  
кровь от доноров, впоследствии умерших от болезни  
Крейтцфельдта – Якоба.**

**24 человека из отслеживаемой когорты живы, а 39  
умерли от не связанных с заболеваниями нервной  
системы причин**

**При заражении путем переливания крови регистрируется более короткий инкубационный период болезни, чем при заражении алиментарным путем употребляя в пищу инфицированную говядину.**

**Ретроспективное изучение аномального накопления прион-протеинов в образцах аппендиксов и миндалин, взятых у 12500 человек в Великобритании (Hilton et al. 2004г), выявило еще три случая заболевания, что говорит о том, что уровень заражения губчатой энцефалопатией среди населения Великобритании (1:4000) гораздо выше, чем число подтвержденных случаев заболевания новым вариантом болезни Крейцфельда – Якоба.**

# Анализ данных в 2013г

Из 32 441 образцов аппендиксов, фиксированных (формалином) 16 были положительными в отношении аномального PrP, что указывает на общую распространенность 493 на миллион населения (95% доверительный интервал, от 282 до 801 случаев на миллион населения) или 49,3 на 100 тыс. населения. Распространенность среди тех, кто родился в 1941-60 ( ср.733 на миллион, 269 - 1596 на миллион ) существенно не отличаются от тех, кто родился в период между 1961 и 1985 ( 412 на миллион, 198 - 758 на миллион ) и была схожей среди обоих полов всех трех географических районах, где собирались образцы.

Эти выводы имеют важное значение для управления заготовки крови и продуктов крови и для службы обработки хирургических инструментов.





**В 2004г в Великобритании было принято решение исключить из донорства всех лиц, кто получил переливание крови после 1997г, чтобы исключить дальнейшую передачу БКЯ от человека к человеку**  
*(вторичная передача нового варианта болезни Крейтцфельдта – Якоба)*

**Данная мера исключила из донорства 52,000 начинающих и кадровых доноров, в то время как национальная служба крови нуждается в 2-миллионах единиц препаратов крови ежегодно и 8 тысячах единиц ежедневно для госпиталей Великобритании**

**Эти действия считаются оправданными несмотря на нехватку донорской крови и вероятность того, что резкое ограничение числа потенциальных доноров может поставить под угрозу всю службу реанимации и хирургии, а так же производства вакцин.**

**Донорской кровью, заготовленной в Великобритании, пользовались 11 стран мира, и исключить уже реализовавшийся риск заражения иностранных граждан невозможно**

**Рядом стран уже приняты особые меры:**

**в Чехии, люди, которые проживали более полугода, начиная с 1986г в Великобритании и Франции, причислены к группе риска, о них уведомлены станции переливания крови и данные лица исключены из донорства**

**во Франции из списков потенциальных доноров исключают лиц проживавших в Великобритании более года**

**в большинстве европейских стран фактором риска считается проживание в Великобритании в течение полугода**

**президент Американского общества Красного креста Б.Хили считает, что целесообразно исключить из списка доноров всех, кто проживал не менее года в любой из европейских стран (а в Великобритании- три месяца)**



**Великобритания импортировала в 2005г кровь из США на сумму 116 миллионов долларов в связи с невозможностью полностью гарантировать безопасность собственных банков крови**

**В связи с необходимостью прижизненной диагностики прионных болезней у лиц, находящихся в инкубационном периоде необходима экстренная разработка тестов, позволяющих выявлять патологические прионы в организме человека.**

**Перспективным является метод суть которого в циклической амплификации количества патологически конформационного приона (protein misfolding cyclic amplification) (Claudio Soto, Science, 2006г)**

**В настоящее время проведены успешные опыты на хомяках и автором идеи основана компания “Amron”, которая возможно будет осуществлять производство тест-систем для выявления патологических прионов в крови методом амплификации.**



## **Дифференциальный диагноз болезни Крейтцфельдта – Якоба**

проводится со всеми болезнями, одним из проявлений которых является деменция: *болезнь Альцгеймера, васкулиты, нейросифилис, стрептококковый менингит, герпетический энцефалит, миоклонус-эпилепсия, болезнь Паркинсона и т.д.*

## **Диагностика прионных инфекций**

### **Электроэнцефалография**

### **Биопсия мозга**

**Исследование аутопсийного материала.**

*Выявляется Status spongiosus (формы вакуолизации нервной ткани), признаки церебрального амилоидоза, образование характерных амилоидных бляшек*

### **Ядерный магнитный резонанс(ЯМР)**

### **Исследование спинномозговой жидкости**

*Выявление нейроспецифического белка 14-3-3- методом иммуноферментного анализа или вестерн-блотинга демонстрирует хорошую чувствительность и специфичность при спорадических случаях БКЯ как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. При семейных случаях и ятрогенной БКЯ этот метод менее информативен (специфичность около 50%).*

### **Молекулярно-генетические исследования.**

*В настоящее время разработаны методы иммуноблотинга с применением моноклональных антител (МКА-15В3), позволяющих распознавать PrPSc и PrPc . Применяются методы ПЦР (полимеразная цепная реакция), позволяющие проводить секвенирование генома человека и анализ и локализацию мутаций гена PRNP.*

## **Биологические методы диагностики**

**Трансгенные мыши , несущие ген, кодирующий нормальный PrP человека рекомендованы ВОЗ для тестирования инфекционной активности материалов , подозрительных на контаминацию прионами**

## **Возможности профилактики методами генной инженерии**

**Элиминация генов прионного белка из популяции крупного рогатого скота, который идет на употребление человеком.**

## **Профилактика:**

### **Исключение способов проникновения возбудителя в организм**

**(ограничено применение препаратов, изготовленных из тканей крупного рогатого скота, прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения, в ряде стран ограничена трансплантация твёрдой мозговой оболочки, обязательна работа в перчатках с биологическими жидкостями, использование кольчужных перчаток при вскрытии трупа, проведение инвазивных манипуляций больным БКЯ только по витальным показаниям, тщательное соблюдение мер инаktivации инструментария, использованного при хирургических операциях больным и подозрительным на БКЯ).**

**В отношении прионов, эффективность способа инаktivации может считаться доказанной только после обработки инфекционного материала инаktivирующими агентами, с последующим заражением интрацеребрально лабораторных животных этим обработанным образцом.**

**Поскольку до сих пор не достигнуто единого мнения по вопросу о максимальной продолжительности инкубационного периода, пока невозможно и судить об отсутствии остаточной инфекционной активности обработанного инаktivаторами образца.**

**В настоящее время нет законодательно принятой методики титрования инфекционной активности прионов.**

**ВОЗ, на современном этапе рекомендует 3 типа обработки не одноразового медицинского инструментария:**

**физическая обработка: автоклавирование при 134°-138°С в течение 18 минут;**

**химическая обработка: замачивание в 1н растворе NAOH в течение 1 ч при 20°С;**

**химическая обработка: замачивание в 2,5-12,5% растворе хлорной извести в течение 1 ч при 20°С.**

***Признано, что определенный риск представляет обработка патологоанатомических образцов, поэтому персоналу лабораторий строжайше вменяется в обязанность сжигать любой одноразовый инструментарий наряду с образцами исследуемого материала.***

***Использованные материалы, связанные с лечением больного БКЯ или больного, входящего в группу риска заражения БКЯ немедленно сжигаются.***

***На эндоскопическое оборудование должен быть наложен карантин, в случае подозрения на БКЯ у пациента.***

***При любом порезе или проколе кожи медработника во время выполнения медицинских манипуляций больному рекомендуется обработка раны хлорной известью (12,5%-ной концентрации) в течение 5-10 минут после тщательного промывания. При любом попадании в глаза зараженного материала, необходимо тщательное и длительное промывание глаз водой или физиологическим раствором.***

**Экстренная профилактика заражения персонала не разработана.**



# **Лечение не разработано**

**Основные исследования направлены на разработку методов, способных блокировать трансформацию нормального прионного белка в инфекционный**