

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

4

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

- **Синонимы:** губкообразная энцефалопатия, спонгиозная энцефалопатия, трансмиссивная энцефалопатия, трансмиссивная спонгиозная энцефалопатия.
- **Прионные болезни** — группа нейродегенеративных заболеваний человека и животных, вызываемых инфекционными белками (прионами).

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ПБ

- Первая открытая трансмиссивная губчатая энцефалопатия — почесуха овец (скрейпи). Первые её случаи были отмечены в Великобритании в 1700. При этом заболевании овцы страдали от сильнейшего зуда, из-за чего животным приходилось непрерывно тереться (*scrape*) о деревья, испытывали боль при движении ногами и страдали от сильнейших припадков.
- В двадцатом веке были описаны и прионные заболевания человека. В 1920 –х годах Ганс Крейцфельдт и Альфонс Мария Якоб исследовали новое неизлечимое заболевание нервной системы человека, главным признаком которого было образование полостей в ткани мозга.

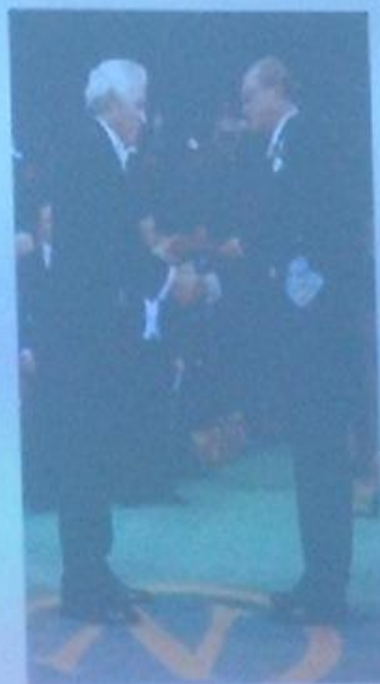
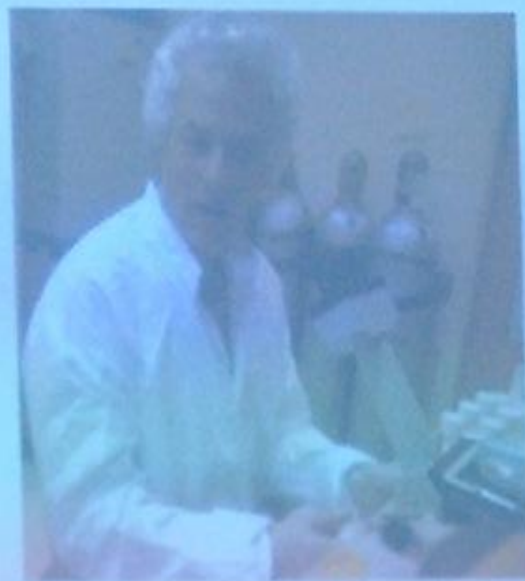


- В 1957 г описан неврологический синдром, распространённый у народа Папуа-Новой Гвинеи. Эта болезнь характеризовалась тремором, атаксией, на ранних стадиях — атетоидными движениями, впоследствии - слабостью, деменцией, неизбежным летальным исходом. На языке форы эта болезнь называется «куру», что в переводе означает «дрожь» или «порча». Причиной распространения куру был нередкий среди форы ритуальный каннибализм.



- В 1982 году Стенли Прузинер из Калифорнийского университета в Сан-Франциско сообщил, что его группа выделила гипотетический инфекционный агент, и что он состоит в основном из белка.
- С. Прузинер в качестве инфекционной единицы, по аналогии с термином «вирион», предложил использовать термин «прион» (**proteinaceous infectious**).
- Таким образом, прион представляет собой инфекционную единицу (по аналогии с вирионом для вирусов), состоящую из молекул инфекционного прионного белка.

- За свои исследования в области прионов Прузинер в 1997 году был удостоен Нобелевской премии по медицине.

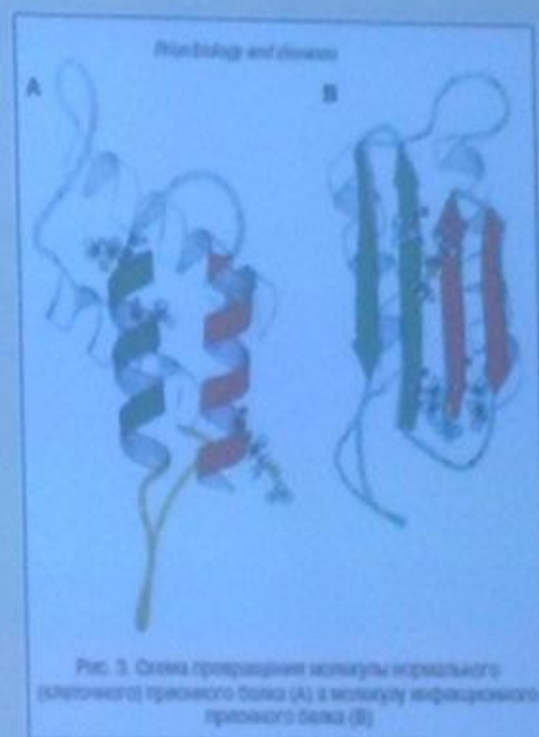




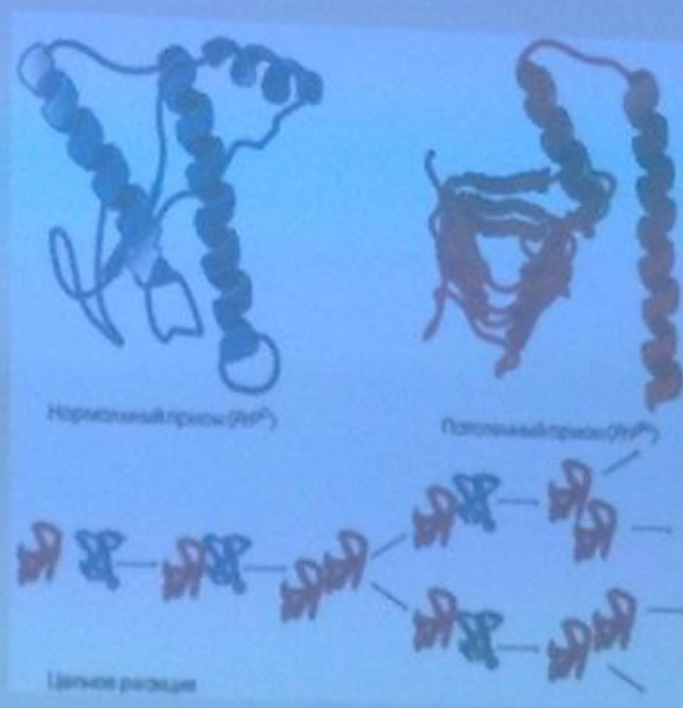
- Выяснилось, что у млекопитающих прионный белок может существовать в двух изоформах.
- В организме обнаруживается **неинфекционный прионный белок** отличающийся от инфекционного лишь по своей структуре.
- Нормальные прионы присутствуют во многих частях тела, чаще всего в ЦНС.
- Неинфекционная изоформа получила обозначение символом PrPC (от английского Prion Protein Cell).

-
- Нормальный прионный белок PrP^C играет чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности организма: он участвует в передаче нервных импульсов и, самое главное, клеточный прионный белок играет определяющую роль в поддержании циркадианных ритмов, регулируя суточные циклы активности и покоя в клетках, органах и в организме в целом.

- Инфекционная изоформа PrPSc способна превращать нормальный белок PrPC в инфекционную изоформу, изменяя его трехмерную структуру;
- Молекулярный механизм этого процесса связан с превращением части α -спиральных доменов в β -тяжи.



- Таким образом, запускается цепная реакция, в ходе которой образуется огромное количество патогенных молекул.



- Прионы формируют амилоидные бляшки, которые разрушают нормальную структуру ткани.
- Разрушение характеризуется вакуолизацией и потерей нейронов, а также пролиферацией астроглии.
- Серое вещество приобретает вид губки на гистологическом срезе.

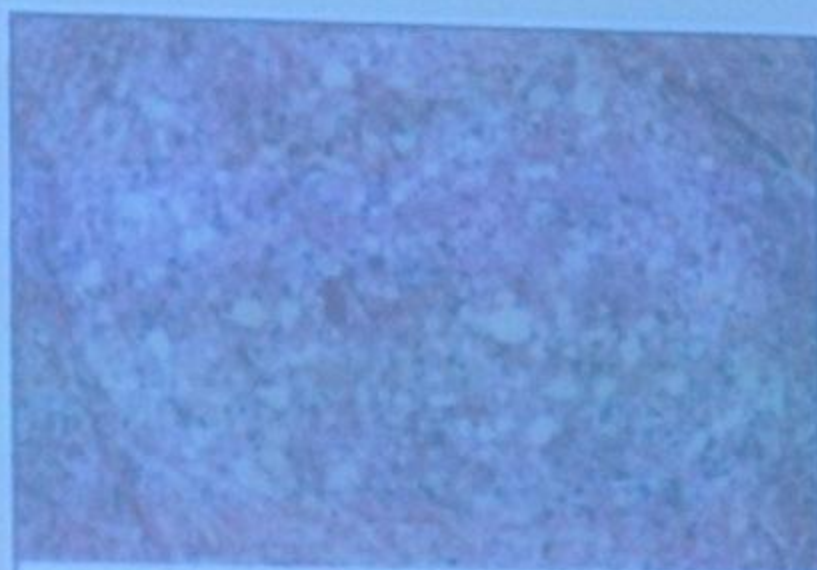


Рис. 1. Губкообразное состояние коры головного мозга

- Прионы чрезвычайно устойчивы к воздействию внешних факторов. Иначе говоря, из всего живого прион погибает последним.
- Так, прионы оказались устойчивыми к действию формальдегида, нуклеаз (РНказы А и III, ДНказы I), спиртов, кислот, ферментов, а также к действию нагревания (при неполной инаktivации в условиях кипячения), жесткого ультрафиолетового облучения, ионизирующей радиации (включая гамма-излучение), ультразвука, кипячению в течение 60 мин, высушиванию более 2 лет, замораживанию в 3 раза большему, чем все известные вирусы. Даже пепел, полученный от сжигания инфицированных ТСЭ животных при 600 °С, заражал подопытных мышей.

- Хотя инкубационный период прионных заболеваний, как правило, очень долг, после появления симптомов болезнь прогрессирует быстро, приводя к разрушению мозга и смерти. Проявляющимися при этом нейродегенеративными симптомами могут быть деменция, атаксия, поведенческие и личностные изменения.
- Все известные прионные заболевания, объединяемые под названием «трансмиссивные губчатые энцефалопатии» (ТГЭ), неизлечимы и фатальны.

Таблица 4. Прионные болезни человека и животных

Название заболевания	Хозяин
БКЯ	Человек
Новый вариант БКЯ	Человек
Куру	Человек
Синдром Герстманна-Штреусслера-Шенкера	Человек
Смертельная семейная бессонница	Человек
Скрепи	Овцы, козы
ТЭН	Норки
ХИБ	Олени, лоси
Трансмиссивная губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота	Коровы, быки
Губкообразная энцефалопатия кошек	Кошки
Губкообразная энцефалопатия экзотических копытных	Антилопы, большой куру

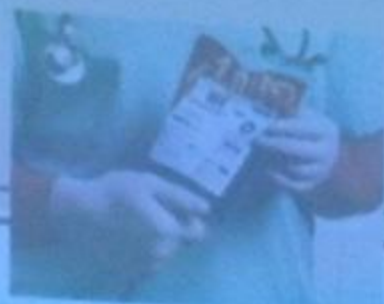
ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

- болезнь Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ),
- куру,
- синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера (СГШШ)
- фатальная инсомния (ФИ).



ПУТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

- Спонтанно по невыясненным причинам.
- Наследственные формы - аутосомно-доминантный тип наследования (около 15 % всех случаев).
- В результате внешнего заражения (алиментарный, гематогенный пути, при трансплантации органов и тканей).



Ятрогенные случаи болезни Крейтцфельда – Якоба

Источник заражения	Число случаев
Гормон роста (соматотропин)	94
Гонадотропный гормон	4
Твердая мозговая оболочка	69
Роговица (пересадка)	3
Печень (пересадка)	1
Нейрохирургический инструментарий	4
Электроды для стереоэлектронцефалографии	2

Болезнь Крейтцфельдта— Якоба

-
- Болезнь Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ) — редкое заболевание с летальным исходом.
 - 90% случаев регистрируются как спорадические, 10% — наследственные и приобретенные.
 - Впервые описана в начале XX века.

- БКЯ распространена во всем мире. Общегодовая частота этого заболевания в различных регионах практически одинакова и составляет 0,3—1 случаев на 1 млн населения. Соотношение между заболеваемостью у мужчин и женщин составляет 1,5:1.
- Допускается возможность существования генетических факторов риска спорадической БКЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БКЯ

- Основной клинический симптом при БКЯ — быстро прогрессирующая мультифокальная деменция, как правило, с миоклонусом.
- Заболевание обычно регистрируется в старшей возрастной группе, пик заболеваемости приходится на 60—65 лет.
- Средняя продолжительность жизни составляет около 8 мес, 90% больных умирают в течение первого года болезни.
- Однако описаны случаи как с более быстрым течением, когда смерть наступает через 2—3 мес. после начала болезни, так и с более медленным течением — до 2 лет и более.

СТАДИИ БКЯ

- продромальная стадия;
- стадия первых симптомов;
- развернутая стадия;
- финальная стадия;
- стадия продленной жизни в условиях реанимационного отделения.

ПРОДРОМАЛЬНАЯ СТАДИЯ

- Отмечается приблизительно у трети больных,
- Симптомы могут возникать за недели и месяцы до первых клинических проявлений
- Вегетативные нарушения — астения, нарушения сна и аппетита, снижение массы тела, плохо определяемые болевые ощущения.
- Возможны нарушения внимания, памяти и мышления.
- Изменения поведения в виде апатии, паранойи, деперсонализации, безответственности и неадекватности.
- Могут наблюдаться эпизоды дезориентации, галлюцинации и эмоциональная лабильность.

ПЕРВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БКЯ

- Зрительные нарушения — диплопия, нечеткость зрения, нарушение полей зрения, зрительная агнозия.
- Около 10% случаев дебютирует мозжечковой атаксией.
- Регистрируются боли или дизестезии в конечностях и лице.

РАЗВЕРНУТАЯ СТАДИЯ

- Подострая прогрессирующая деменция
- Нарушения поведения в виде депрессии и эмоциональной лабильности
- Мозжечковые расстройства - атаксия при ходьбе (у 70% больных), головокружение и нистагм, атаксия в конечностях, тремор, дизартрия.
- Нарушения полей зрения, зрительные галлюцинации и надъядерные глазодвигательные расстройства.
- Миоклонии отмечаются в 75% случаев, иногда в начале заболевания.
- Экстрапирамидные и пирамидные нарушения отмечаются более чем у половины больных.



ФИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ

- Деменция.
- Акинетический мутизм.
- Расстройства сознания.
- Спастические параличи и гиперкинезы.
децеребрационная ригидность.
- Распространенные миоклонии.
- Трофические нарушения, сопутствующая соматическая патология и нарушение дыхания центрального типа, что и является причиной смерти данных пациентов.

СТАДИЯ ПРОДЛЕННОЙ ЖИЗНИ

- В связи с отсутствием собственного дыхания пациенту проводится ИВЛ.
- Апатический синдром, вегетативный статус, гиперкинезы, контрактуры суставов, миоклонии, потеря мышечной массы.
- Причина смерти в данной стадии — сердечная недостаточность.

ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БКЯ

- относительно медленно прогрессирующие интеллектуальные и поведенческие нарушения в дебюте, которые в дальнейшем быстро нарастают;
- ступенеобразное прогрессирование заболевания без периодов стабилизации;
- быстрое ухудшение в течение нескольких месяцев.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Клинический и биохимический анализ крови, как правило, не выявляют изменений.
- Иммунологических маркеров БКЯ не существует.
- Состав СМЖ нормальный.
- Увеличение содержания IgG в составе общего белка определяется у 20% больных БКЯ.
- Имеются данные об обнаружении олигоклональных IgG при электрофорезе СМЖ.

- Самая частая находка на МРТ — церебральная атрофия.
- Типичные изменения на ЭЭГ наблюдаются в развернутой стадии заболевания в виде двух- или трехфазных острых волн с частотой 1-2 Гц, которые обычно накладываются на общий сниженный уровень активности. Эти периодические острые волны никогда не бывают симметричными и имеют тенденцию к замедлению при прогрессировании заболевания. Симметричные тета- и дельта-волны могут наблюдаться перед возникновением периодических острых волн.