Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Реферат
Прионные инфекции

Выполнил: клинический ординатор
кафедры нервных болезней с
курсом медицинской реабилитации
Ковалев В.И.

Красноярск
2019г.

Оглавление

Введение.....	3
Понятия и термины	4
Современная классификация прионных болезней	5
Место прионных болезней в инфекционной патологии	5
Патология центральной нервной системы при прионных болезнях	8
Лечение и профилактика прионных болезней человека	14
Заключение	15
Список использованных источников	17

Введение

Проблема прионных болезней родилась в рамках учения о медленных инфекциях, когда в 1954 г. В.Sigurdsson изложил результаты своих многолетних исследований массовых заболеваний среди овец, завезенных на о. Исландия из Германии в 1933 г. для развития каракулеводства. Несмотря на явные клинические различия и неодинаковую локализацию повреждений органов и тканей, В.Sigurdsson сумел обнаружить среди изученных им заболеваний принципиальное сходство, которое в современном виде может быть суммировано в виде четырех главных признаков, отличающих медленные инфекции:

- необычно продолжительный (месяцы и годы) инкубационный период;
- медленно прогрессирующий характер течения;
- необычность поражения органов и тканей;
- неизбежность смертельного исхода.

Три года спустя в противоположном регионе – на о. Новая Гвинея – D.C.Gajdusek и V.Zigas (1957) обнаружили и описали новое заболевание среди папуасов-каннибалов, которое известно сегодня под названием “куру”. Болезнь носила массовый характер и вскоре была доказана ее инфекционная природа.

Благодаря исследованиям W.Hadlow (1959) было выявлено большое сходство между клиническими проявлениями, эпидемиологическими показателями и патоморфологической картиной куру у человека и скрепи у овец, на основании чего стало очевидным, что медленные инфекции могут поражать не только животных, но и людей.

Массовый характер медленных инфекций, естественно, ставил вопрос об их этиологии, и начавшиеся энергичные поиски в этом направлении вскоре принесли свои плоды.

Подобное своеобразие патоморфологической картины определило и первичное (и до сих пор используемое) название всей группы этих необычных болезней – “трансмиссивные губкообразные энцефалопатии” (ТГЭ). Именно трансмиссивность губкообразных изменений только в центральной нервной системе и является их патогномичным признаком. На протяжении нескольких десятилетий все попытки обнаружить возбудителей ТГЭ заканчивались неудачей, хотя инфекционная природа их была точно доказана многочисленными опытами передачи заболеваний различным животным и не вызывала сомнений.

Результаты исследований последних 15 лет полностью подтвердили прионную природу возбудителей ТГЭ, и на этом основании эти заболевания обозначают теперь как “прионные болезни.

Понятия и термины

Постепенное накопление фактов, все более полно характеризующих особенности прионных болезней и их возбудителей, естественно, породили появление новых терминов и понятий, которые, конечно же, будут использованы при дальнейшем изложении материалов в этой книге и поэтому нуждаются в специальном объяснении.

Прион – малая белковая инфекционная частица, устойчивая к инактивирующим воздействиям, которые модифицируют нуклеиновые кислоты. Прионы по большей части или исключительно состоят из молекул инфекционного прионного белка и вызывают ТГЭ у человека и животных.

PrP – прионный белок.

PrP^{Sc} – инфекционный прионный белок, который вызывает скрепи (scrapie) у овец и коз и другие прионные болезни животных и человека. Однако, учитывая, что скрепи является наиболее распространенной в природе прионной болезнью, для обозначения инфекционности прионного белка использованы первые буквы названия заболевания – “Sc” (scrapie).

PrP^C – неинфекционный прионный белок, который носит наименование “клеточный” и в этом случае “C” – начальная буква английского слова cell (клетка). Неинфекционный (клеточный) прионный белок является жизненно необходимым белком, обнаруживаемым в организме всех млекопитающих, включая и человека. Одной из отличительных черт клеточного прионного белка является его высокая чувствительность к переваривающему действию протеазы К, под действием которой PrP^C полностью разрушается.

PrP 27-30 – инфекционный прионный белок, сохраняющийся в результате переваривающего воздействия протеазы К на исходный инфекционный прионный белок PrP^{Sc}. Его молекулярная масса в результате гидролитического воздействия протеазы К снижается лишь незначительно и сохраняется на уровне 27–30 кДа.

PRNP– ген, кодирующий синтез клеточного прионного белка (PrP^C в организме человека, локализованный на хромосоме 20.

Прионные палочки – белковые структуры, выявляемые в мозговой ткани зараженных животных или человека и представляющие собой главным образом или исключительно агрегированные молекулы инфекционного прионного белка (PrP 27–30), сформированные в результате экстракции

детергентами и ограниченного протеолиза исходного инфекционного прионного белка (PrP^{Sc}). Морфологически и гистохимически прионные палочки неотличимы от многих амилоидных структур.

Современная классификация прионных болезней

Как и любая другая, классификация прионных болезней представляет собой попытку искусственного группирования объектов с целью систематизации фактического материала для простоты его восприятия, обоснованности обобщений и эффективности дальнейших исследований хотя бы в ближайшей перспективе. Отсюда понятно, что большие успехи, достигнутые за последние 10 – 15 лет в области изучения прионов и вызываемых ими заболеваний, обосновали естественную потребность в систематизации накопленных данных.

Список прионных болезней человека возглавляет болезнь Крейтцфельдта–Якоба, которая хронологически хотя и была включена в число инфекционных ТГЭ позднее куру, тем не менее является как бы основным заболеванием, в то время как куру и синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера рассматриваются как особые ее формы.

Среди прионных болезней животных основным заболеванием является скрепи в связи с тем, что именно эта болезнь рассматривается как прототип всех прионных болезней человека и животных. Указанное выше удвоение числа прионных болезней животных связано с разразившейся с 1986 г. в Великобритании эпизоотией губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭКРС).

Детальные исследования условий передачи прионных болезней у людей позволили в самое последнее время предложить еще один вариант классификации именно этой немногочисленной группы заболеваний, основанный на характере и особенностях их возникновения. Установлено, что в отличие от всех известных инфекционных заболеваний прионные болезни человека могут возникать как:

- 1) инфекционные,
- 2) спорадические,
- 3) наследственные.

Место прионных болезней в инфекционной патологии

Место прионных болезней в инфекционной патологии человека и животных определяется особенностями, присущими этим заболеваниям.

Первая из них связана с необычностью возбудителей, свойства которых резко отличают их от всех известных инфекционных агентов. Именно это обстоятельство выделяет прионные болезни в особую категорию болезней, абсолютно “безразличных” к средствам как лекарственной терапии, так и к разнообразным средствам и методам иммунотерапии. Эти особенности заставляют переносить основное внимание в борьбе с прионными болезнями на меры предупредительные, нежели лечебные. Хотя справедливости ради заметим, что даже абсолютная фатальность прионных болезней не может и не должна служить основанием для прекращения поисков эффективных лекарственных средств.

Что же касается средств иммунотерапии и, естественно, иммунопрофилактики, то здесь пока не существует реальных оснований, которые позволяли бы рассчитывать на успех по крайней мере в обозримом будущем, в связи с тем что инфекционный прионный белок PrP^{Sc} иммунологически не отличим от нормального прионного белка PrP^C. Вторая особенность прионных болезней обусловлена тем, что они представляют собой неотъемлемую часть теперь уже достаточно обширной (около 40 нозологических форм) группы медленных инфекций человека и животных. Как известно, подавляющее большинство этих заболеваний вызывают вирусы, известные как возбудители острых инфекций. Это лишний раз подчеркивает справедливость утверждения о том, что большинство вирусов в зависимости от условий заражения (или пребывания) способствует развитию в организме различных форм инфекционного процесса.

В связи с этим прионные болезни занимают особое положение, так как их возбудители не способны к столь выраженной универсальности, как у вирусов, и они (инфекционные прионные белки – PrP^{Sc}) не формируют и не поддерживают в организме иные процессы, кроме медленного и (как это было установлено уже давно и впоследствии неоднократно подтверждалось экспериментально) бессимптомного.

Структура прионных белков

Установленные необычные свойства возбудителей ТГЭ послужили основанием для выдвижения большого количества разнообразных теорий, пытающихся объяснить структуру и химическую природу этих агентов, многие из которых теперь имеют лишь историческое значение. Резкий скачок вперед в понимании природы возбудителей ТГЭ был сделан в результате разработок эффективных методов очистки и концентрации агента скрепи. Существенный вклад в разработку таких методов внесла группа Стенли Прузинера из Калифорнийского университета (США). Разработанная им многоступенчатая система очистки позволила получить препараты,

очищенные в 100 – 1000 раз. На основании изучения высокоочищенных препаратов авторы пришли к выводу о том, что возбудитель скрепи является белком. Этот вывод был сделан в результате анализа инактивации агента при его обработке протеазой К, модификации при воздействии диэтилширокарбонатом, додецилсульфатом натрия, гуанидинтиоцианатом, фенолом и мочевиной. Агент оставался устойчивым к обработке рядом реагентов, инактивирующих нуклеиновые кислоты, что указывало на их отсутствие в его составе. Изучение очищенного препарата возбудителя скрепи показало, что он обладает молекулярной массой около или меньше 50 000 Да.

Следует отметить, что представление о прионной природе возбудителя скрепи, выдвинутое С.Прузинером, оказалось очень плодотворным и послужило основанием для более детального распознавания природы возбудителей ТГЭ. В результате дальнейшей очистки приона было показано, что его основным компонентом является мажорный белок с молекулярной массой 27000 – 30000 Да, обозначаемый как PrP 27–30. Этот белок является составной частью скрепи-ассоциированных фибрилл, причем получены структурные и биохимические свидетельства того, что сборка этих фибрилл происходит *in vivo*, и изучены некоторые молекулярные механизмы их образования. По своей физико-химической характеристике PrP представляет собой сиалогликопротеин и является первым идентифицированным структурным компонентом приона скрепи. Появление PrP 27–30 на этапе развития инфекции до развития гистопатологических изменений указывало на то, что этот белок не является вторичным продуктом патологической реакции. Был сделан вывод о том, что PrP 27–30 играет центральную роль в патогенезе скрепи.

При дальнейшем изучении прионов, выделенных из головного мозга зараженных скрепи животных, было выявлено наличие в ЦНС частиц в виде стержней диаметром 10 – 20 нм и длиной 100 – 200 нм. Ультроструктурно они напоминали амилоид и, по-видимому, представляли собой полимерную форму приона скрепи; каждый стержень содержал около 1000 молекул приона. Был проанализирован аминокислотный состав PrP 27–30 и определена последовательность 15 аминокислотных остатков в его полипептидной цепи. В последующем из головного мозга зараженных скрепи хомяков был выделен мажорный белок с молекулярной массой 33–37 кДа, обозначенный как HaSp 33–37; его выделение проводилось без этапа обработки протеазами. Обработка HaSp 33–37 протеазой К приводила к получению продукта, электрофоретически неотличимого от PrP 27–30. Была определена последовательность 22 аминокислотных остатков HaSp 33–37.

Авторы полагали, что NaSp 33–37 представляет собой интактную форму белка возбудителя скрепи. Были изучены также некоторые другие характеристики прионов скрепи и болезни Крейтцфельдта–Якоба. В частности, при изучении липосом было подтверждено предположение о том, что инфекционная частица скрепи содержит 2 молекулы PrP^{Sc} и показано наличие вставок в ген приона при семейных случаях болезни Крейтцфельдта–Якоба и синдрома Герстманна–Штреусслера–Шейнкера.

Патология центральной нервной системы при прионных болезнях

В настоящее время известно 4 прионных заболевания: болезнь Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ), куру, синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера (СГШШ) и фатальная семейная инсомния (ФСИ). Основную массу прионных болезней составляет БКЯ, чаще всего в виде спорадических случаев, в 10% случаев БКЯ носит семейный характер. Наблюдается также ятрогенная форма БКЯ, которая, как и куру, манифестирует как инфекция в результате случайного заражения прионными болезнями. СГШШ и ФСИ являются доминантно наследуемыми прионными болезнями, которые, как было показано, вызываются мутациями прионного гена.

В нашей стране опубликованы лишь единичные работы с описанием морфологических изменений ЦНС при спорадических случаях БКЯ. Нами опубликованы данные о прижизненной морфологической диагностике двух спорадических случаев БКЯ на основе исследования биоптатов коры большого мозга с использованием световой и электронной микроскопии, в которых диагноз в дальнейшем был подтвержден на аутопсии. Отсутствуют работы, посвященные морфологическим изменениям мозга при других формах прионных заболеваний. В то же время за рубежом в последние годы значительно возросло число публикаций, в том числе и обобщающих, в которых на основании уже довольно большого числа наблюдений подробно описаны особенности изменений ЦНС при всех на сегодняшний день известных формах прионных заболеваний, включая куру, БКЯ (спорадическую, наследственную, ятрогенную формы и новый вариант), СГШШ и ФСИ. Помимо морфологических исследований с использованием классических нейрогистологических методик, эти работы включают в себя и данные иммуноцитохимического исследования, направленные на выявление отложений патологической изоформы прионного белка (PrP^{Sc}) в гистологических срезах из различных областей мозга. Без преувеличения можно сказать, что именно эти методы, направленные на идентификацию отложений PrP^{Sc} в ткани мозга, “революционизировали” прижизненную или

посмертную диагностику прионных заболеваний, позволяя поставить уверенно достоверный диагноз в ранних стадиях заболевания, в том числе и до развития в мозге характерных морфологических изменений. В последние годы под эгидой ВОЗ разработаны критерии морфологической диагностики этих заболеваний. Учитывая особую эпидемиологическую значимость и связь заболевания со спонгиозной энцефалопатией крупного рогатого скота, основной акцент сделан на разработку критериев морфологической диагностики нового варианта БКЯ.

При морфологическом исследовании мозга больных, погибших от различных прионных болезней, выявлены черты их сходства и различия. Макроскопически выявляется снижение объема и массы головного мозга и уменьшение толщины (атрофия) его коры. Степень выраженности этих изменений тесно связана с продолжительностью жизни больных, однако может и не выявляться каких-либо макроскопических изменений мозга. Хотя атрофия коры мозга является характерной находкой во многих случаях БКЯ, выраженность ее широко варьирует в пределах различных областей коры, в разных случаях. Характер корковой атрофии может быть связан с клиническими проявлениями заболевания. Так, в случаях корковой слепоты выявляется выраженная атрофия коры затылочных долей мозга.

Для прионных болезней человека характерны следующие общие гистологические изменения: спонгиозная дегенерация серого вещества головного мозга, атрофия и гибель нервных клеток, астроцитарный глиоз, амилоидные бляшки, содержащие PrP^{Sc}. При различных формах прионных заболеваний эти изменения непостоянно присутствуют во всех отделах ЦНС и широко варьируют от случая к случаю и в пределах ЦНС в отдельных случаях. Так, при БКЯ указанные изменения регистрируются в коре большого мозга, базальных ядрах, таламусе, молекулярном слое коры мозжечка и верхней части ствола мозга, причем амилоидные бляшки в спорадических случаях обнаруживаются в 5 – 10% случаев.

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба. БКЯ является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием прионной природы, составляющим от 88 до 90% всех прионных болезней человека. Основная масса наблюдений приходится на спорадические случаи БКЯ, в которых отсутствует связь с приобретенной инфекцией или наследственностью. Около 10% семейных случаев БКЯ обусловлены врожденными мутациями в гене PRNP. Выделяется также имеющая свои клиничко-морфологические особенности ятрогенная форма БКЯ, связанная с заражением пациентов при проведении им операций с использованием инструментария, который использовался ранее при операциях у больных с

недиагностированной БКЯ. В последние годы за рубежом (Великобритания, Франция) идентифицирован новый вариант БКЯ, этиологически, как это установлено, связанный с прионами, вызывающими развитие губкообразной (спонгиозной) энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭКРС), и характеризующийся патоморфологическими изменениями мозга, отличными от классического варианта БКЯ.

Новый вариант БКЯ. В последние годы наряду с классическим вариантом БКЯ более детально были изучены патологические изменения ЦНС при других прионных заболеваниях. Это касается в первую очередь нового варианта БКЯ, возникновение которого связывают с передачей прионов от больных коров, а также СГШШ и ФСИ.

Патоморфологические особенности нового варианта БКЯ отражены в рекомендациях ВОЗ по диагностике трансмиссивных спонгиозных энцефалопатий человека. В них подчеркивается, что новый вариант БКЯ включает в себя основные патологические процессы, характерные для всех трансмиссивных спонгиозных энцефалопатий человека: спонгиозные изменения, утрату нейронов, реактивный астроцитоз и накопление в мозге изоформы PrP^{Sc}, связанной с заболеванием. Однако природа и локализация этих изменений при новом варианте (в отличие от спорадической БКЯ) являются относительно постоянными и отличаются от таковых при других формах спонгиозной энцефалопатии человека. Основные проявления могут быть суммированы следующим образом.

Для нового варианта БКЯ характерны множественные бляшки, имеющие фибриллярную структуру, содержащие PrP^{Sc} и локализующиеся в коре полушарий большого мозга и мозжечка, часто окруженные ореолом спонгиозных изменений – “цветущие” бляшки. Подобные бляшки встречаются во всех отделах мозга и мозжечка. Хотя крупные бляшки визуализируются на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, неоценимым методом диагностики является иммуноцитохимическое исследование на выявление PrP^{Sc}. Только с помощью этого метода, помимо “цветущих” бляшек, выявляются множественные мелкие бляшки, содержащие PrP^{Sc}, которые образуют скопления в коре полушарий большого мозга и мозжечка и не связаны со спонгиозными изменениями, а также аморфные отложения PrP^{Sc} вокруг нейронов и сосудов в этих же областях коры большого мозга и мозжечка.

Полный спектр морфологических изменений, характерных для нового варианта БКЯ, также включает в себя спонгиозные изменения, наиболее выраженные в базальных ядрах с массивным отложением PrP^{Sc}; резко выраженный астроглиоз и гибель нейронов в таламусе, особенно в его

дорсомедиальном и заднем ядрах; массивное накопление PrP^{Sc}, часто в виде фокальных отложений, в коре мозжечка, включая ее молекулярный слой и слой клеток-зерен с редкими бляшками в белом веществе; точечное отложение PrP^{Sc} в ядрах моста.

Ятрогенная БКЯ. В последнее время продолжает увеличиваться число факторов риска передачи прионов от человека к человеку и возникновения ятрогенной БКЯ, которая в отличие от спорадических случаев развивается у больных более молодого возраста. Случаи передачи БКЯ людям связаны с пересадкой роговицы, имплантацией в мозг зараженных электродов и хирургическими операциями, в которых использовались зараженные инструменты или аппараты. С 1988 г. описано 11 случаев БКЯ после пересадки твердой мозговой оболочки. Спорадическая БКЯ редко наблюдается у больных до 40 лет, поэтому развитие БКЯ у 55 больных в возрасте от 10 лет до 41 года, которым проводилась гормонотерапия (инъекции человеческого гормона роста), также указывает на ятрогенную природу заболевания. Все эти больные получали гормон каждые 2-4 дня в течение от 4 до 12 лет. Имеются также сообщения о 5 случаях БКЯ, развившейся у женщин, получавших человеческий гипофизарный гонадотропин. В случаях ятрогенной БКЯ могут быть выявлены все описанные выше патоморфологические изменения мозга, характерные для прионных заболеваний, хотя локализация изменений варьирует от случая к случаю. Установлена зависимость морфологических изменений мозга и клинических проявлений заболевания от характера заразного материала и способа его введения. Так, при внутримозговом заражении вследствие нейрохирургических процедур и операций по пересадке твердой мозговой оболочки развивается классическая клиническая картина БКЯ с выраженными спонгиозными изменениями в коре большого мозга. Однако в случаях, связанных с лечением человеческим гормоном гипофиза, выявляется особенно тяжелое поражение мозжечка.

Что касается спонгиозных изменений и отложений PrP^{Sc} в коре большого мозга, то в значительной части наблюдений ятрогенной БКЯ (в отличие от спорадической формы) они носят очень ограниченный характер. Клинико-морфологические сопоставления показали, что у большинства больных, получавших человеческий гормон роста, заболевание по клиническому течению больше напоминало куру. Оно характеризовалось длительным инкубационным периодом, колебавшимся от 4 до 30 лет, постепенным нарастанием мозжечковой симптоматики. Деменция у некоторых больных развивалась только в терминальной стадии заболевания.

Семейная БКЯ. В 10% случаев БКЯ носит семейный характер и связана с мутациями в гене PRNP. Еще до открытия генетической патологии было очевидно, что семейные случаи БКЯ имеют клиническую картину, несколько отличающуюся от проявлений классической спорадической БКЯ. Заболевание начинается обычно в более молодом возрасте и характеризуется большей продолжительностью. Первые проявления часто связаны с мозжечковыми симптомами, и патоморфологическое исследование обычно подтверждает тяжелое поражение мозжечка. При этом прослеживается определенный параллелизм между степенью поражения мозжечка и большей продолжительностью течения болезни. Высказывается предположение, что распространение инфекционного агента в ЦНС в семейных случаях БКЯ происходит более медленно, чем в спорадических случаях, однако в настоящее время этот процесс остается недостаточно изученным.

Отложения PrP^{Sc}, как и спонгиозные и другие изменения мозга, часто топографически довольно ограничены и носят локальный характер, что обнаруживается только при тщательном морфологическом исследовании. В ряде семейных случаев БКЯ изменения более выражены в базальных ядрах и мозжечке, где выявляются куру-бляшки, содержащие PrP^{Sc}, при отсутствии в других отделах мозга изменений, характерных для прионных заболеваний.

Куру. Этот вариант прионных заболеваний человека связан с традицией каннибализма в племени Форе в восточном нагорье Папуа Новой Гвинеи. Ведущим клиническим проявлением куру является прогрессирующая дисфункция мозжечка и поэтому неудивительно, что атрофия мозжечка, преимущественно червя, была единственным проявлением заболевания, обнаруженным при макроскопическом исследовании мозга в таких случаях.

Микроскопически наиболее выраженные изменения также локализируются в мозжечке. Они выражаются в утрате нейронов зернистого слоя, а также грушевидных нейронов (клетки Пуркинье), в веретенообразном набухании проксимальных отделов аксонов многих оставшихся клеток Пуркинье (“торпеды”) и интенсивном глиозе с пролиферацией глии Бергмана.

Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (СГШШ). СГШШ представляет собой доминантно наследуемую форму прионного заболевания, клинически проявляющуюся прогрессирующей спинно-мозжечковой атаксией с деменцией, развитие которой обусловлено мутацией в гене PRNP. Наиболее характерным морфологическим признаком СГШШ является отложение мультицентрических амилоидных бляшек практически во всех отделах мозга, но наиболее многочисленны они в мозжечке, где

располагаются преимущественно в молекулярном и зернистом слоях коры; в меньших количествах они обнаруживаются в белом веществе мозжечка, в коре полушарий большого мозга и базальных ядрах. Мультицентрические бляшки при СГШШ представлены крупными центрально расположенными массами амилоида, вокруг которых имеются более мелкие дополнительные отложения. Куру-подобные (моноцентрические) амилоидные бляшки, характерные для куру и спорадической БКЯ, также могут выявляться при СГШШ.

Наряду с многочисленными амилоидными бляшками для СГШШ характерны изменения мозжечка, что выявляется уже при его макроскопическом исследовании в виде выраженной атрофии. Микроскопически особенно характерна дегенерация зубчатого ядра, сочетающаяся с гибелью нейронов и распространенным астроглиозом.

Фатальная семейная инсомния (ФСИ). При ФСИ, представляющей собой доминантно наследуемую форму прионного заболевания, наиболее выраженные морфологические изменения развиваются в вентральном и дорсомедиальном ядрах таламуса, где погибает более 50% нейронов и развивается реактивный астроцитоз. Спонгиоформные изменения в указанных отделах таламуса также могут выявляться, но на первый план выступают дегенеративные изменения нейронов таламуса, выраженный астроглиоз в сочетании с отложением PrP^{Sc} при отсутствии спонгиоза. В других отделах таламуса, а также в коре большого мозга и мозжечка выпадения нейронов и глиоз значительно менее выражены. Изменения в коре большого мозга минимальны. Они выражаются в виде небольшой очаговой пролиферации астроцитарной глии. Лишь в одном случае были выявлены слабовыраженные спонгиоформные изменения, преимущественно во II и IV слоях коры. | В мозжечке отмечаются веретенообразное набухание аксонов на их отдельных участках (“торпеды”) многих клеток Пуркинье и гибель небольшого числа клеток Пуркинье и клеток-зерен. Амилоидные бляшки отсутствуют. Отмечается утрата нейронов в нижней оливе более чем на 50%. Установлено, что при ФСИ, несмотря на отсутствие выраженных морфологических изменений в различных областях мозга, иммуноцитохимически выявляется распространенное отложение патологической изоформы PrP^{Sc}, устойчивой к протеазе. Это согласуется с гипотезой, что накопление PrP^{Sc} предшествует развитию морфологических изменений мозга и является причиной нарушения функции нейронов.

Лечение и профилактика прионных болезней человека

В настоящее время не существует эффективной этиологической и патогенетической терапии прионных болезней, несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в изучении этой группы медленных инфекций.

В ранних стадиях применяется симптоматическая терапия, корригирующая поведенческие нарушения, расстройства сна и миоклонии (амфетамины, барбитураты, антидепрессанты, бензодиазепины, другие нейролептики); в поздних – поддерживающая терапия.

Вместе с тем на современном этапе проблема разработки эффективной терапии прионных болезней считается задачей первостепенной важности, поскольку имеются прогнозы, не исключающие возможность значительной эпидемии нового варианта БКЯ в ближайшие 10 – 15 лет. Создание адекватного этиологического и патогенетического лечения больных актуально также в связи с наличием групп риска развития семейных и ятрогенных вариантов указанных заболеваний, которые могут быть выделены уже в настоящее время.

Безусловно, успехи в создании этих методов лечения зависят от существующих представлений о свойствах не только PrP^{Sc} , но и PrP^C которые позволяют уже на данном этапе обсуждать некоторые из этих подходов.

Одним из наиболее перспективных путей лечения представляется предотвращение преобразования PrP^C в PrP^{Sc} путем стабилизации структуры PrP^C связующим активным веществом или изменением действия протеина X, который может функционировать как молекулярный шаперон. Остается определить, какой из препаратов будет более действенным: связывающий PrP^C или имитирующий структуру PrP^C с основными полиморфными остатками, который, возможно, предотвращает скрепи и БКЯ. Следует отметить, что средства, призванные воспрепятствовать образованию прионов, должны проникать через гематоэнцефалический барьер.

Возможным терапевтическим подходом при лечении прионных болезней может быть снижение уровня PrP^C у человека без нанесения ему вреда в результате уменьшения содержания PrP мРНК с помощью олигонуклеотидов, что может отсрочить появление симптомов болезни.

Рекомендуется проводить генетический анализ прионного гена у лиц, в семьях которых были зарегистрированы больные с патологией. Более сложной является проблема пренатальной ДНК-диагностики и связанное с этим решение вопроса о прерывании беременности в случае наличия у одного из родителей наследственной прионной болезни, поскольку неполная

пенетрантность некоторых из этих заболеваний делает сомнительным предсказание будущего для носителя мутантного гена.

В Европе, в том числе и в России, осуществляется ряд мероприятий по профилактике прионных инфекций. Наряду с ограничением использования лекарственных средств, приготовленных из тканей коров, прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения, предпочтение отдается генно-инженерным препаратам. В ряде стран введены ограничения на трансплантацию твердой мозговой оболочки. Разрабатываются запретительные положения на трансплантацию тканей, переливание крови и назначение препаратов крови от индивидуумов с деменцией.

Поскольку передача прионных болезней от человека человеку предполагает прямую инокуляцию инфекционного материала, при работе с больными в процессе инвазивных процедур, а также при контакте с их биологическими жидкостями необходимо придерживаться правил, предусмотренных при работе с больными со СПИДом. При вскрытии умерших больных применяют те же правила.

Инструменты, используемые у больных БКЯ при нейрохирургических манипуляциях, а также, по-видимому, при производстве тонзиллярной биопсии, и внутримозговые электроды должны быть уничтожены.

Еще одним путем предупреждения прионных болезней может быть разведение домашних животных, не передающих прионов. Такие примеры в природе существуют, в частности есть породы овец, генетически резистентные к скрепи. В настоящее время имеются возможности для выведения генетически резистентных пород крупного рогатого скота.

Заключение

Изучение прионов и вызываемых ими заболеваний является новой, быстро развивающейся областью биомедицинских исследований. Проблема этих болезней, оставаясь до последнего времени экзотической в связи с их большой редкостью в человеческой популяции, в последние годы приобрела важное научно-практическое значение.

Практический интерес связан прежде всего с разразившейся эпизоотией губкообразной энцефалопатии коров в Великобритании, а также с выявлением, в основном в Великобритании, молодых людей с болезнью Крейтцфельдта-Якоба (новый вариант БКЯ) и доказательством возможности передачи этого заболевания людям в результате употребления в пищу мясопродуктов, полученных из зараженных животных. И хотя для населения России нет прямой угрозы заражения инфекционным прионным белком, на

современном этапе важным является налаживание в общегосударственном масштабе работы по регистрации прионных болезней человека и животных на всей территории страны с обращением особого внимания на группы риска (работники скотоводческих и звероферм, боен, мясокомбинатов и др.).

Постоянно увеличивающийся теоретический интерес к проблеме обусловлен результатами молекулярно-биологических исследований прионов, позволивших собрать и уже в большой мере систематизировать значительный фактический материал о структуре, функции и накоплении в зараженном организме этих новых и необычных возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных.

Именно результаты молекулярно-биологических исследований структуры прионных белков дали основание наметить новые направления в дальнейших подходах к терапии прионных болезней.

В заключение следует подчеркнуть, что все возрастающий мировой интерес к прионам и прионным болезням обусловлен в первую очередь тем, что прионы представляют собой совершенно новый класс инфекционных агентов, открытие которых без преувеличения можно сравнить по своему значению с открытием А.Левенгуком мира микроорганизмов или с открытием Д.И.Ивановским царства вирусов.

Список использованных источников

1. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных: Руководство для врачей. – М., 2016 г.
2. Покровский В.И., Киселев О.И. Молекулярные основы прионных болезней. // Вестн. РАМН. –2015 г. – № 10.
3. Борисов Л.В. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М., 2015 г.
4. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. М.: ГЭОТАР-медиа; 2015.
5. Переседова А.В., Завалишин И.А. Болезнь Крейтцфельда—Якоба: современные аспекты проблемы (обзор литературы). Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016 г.
6. Церр И., Полякова Т.А. Болезнь Крейтцфельда—Якоба: клинико-диагностические аспекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015 г.