

И.А.Завалишин, Н.И.Стойда

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Научный центр неврологии РАМН. Москва

Прионные болезни – группа нейродегенеративных заболеваний человека и животных, вызываемых инфекционными белками (прионами).

В настоящее время у человека известно четыре болезни, вызываемые прионами: болезнь Крейтцфельдта – Якоба (БКЯ), куру, синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера (СГШШ) и фатальная инсомния (ФИ). Эти заболевания могут манифестировать в виде спорадических, инфекционных и наследственных форм. В группу приобретенных болезней относятся куру, регистрируемая в одном из племен Папуа – Новой Гвинеи, возникшей в результате употребления в пищу мозга умерших соплеменников во время ритуального каннибализма; ятрогенная БКЯ, развившаяся в связи со случайным заражением пациента прионами; а также новый вариант БКЯ (нв БКЯ), возникновение ее связано с эпизоотией, так называемого «коровьего бешенства», в Англии в 90-х годах 20 века, возбудителем которого является прион. Группа спорадических прионных болезней включает идиопатические БКЯ и ФИ. Семейная БКЯ, СГШШ и семейная ФИ являются доминантно наследуемыми прионными заболеваниями, которые связаны с мутацией прионного гена.

Этиология

Прогресс в понимании природы прионных заболеваний человека связан с изучением возможности их передачи животным и с обнаружением прионного белка в результате молекулярного клонирования его гена (PRNP), который картирован на коротком плече хромосомы 20, а также с созданием трансгенных мышей, экспрессирующих включенный в их геном (вместо собственного) мутировавший PrP^{ген}. Патологическая изоформа прионного

белка (PrP^{Sc}) отличается от нормальной (PrP^C) своей высокой резистентностью к протеазе К, устойчивостью к ультрафиолетовому и рентгеновскому облучению, а также к нагреванию, что свидетельствует об отсутствии в ее составе нуклеиновой кислоты. PrP^{Sc} характеризуется посттрансляционным синтезом, первичным накоплением в цитоплазматических везикулах и затем в синаптических структурах. В последующем PrP^{Sc} высвобождается во внеклеточное пространство и откладывается в амилоидных бляшках [28, 29, 30].

Считается, что первичное появление патологического прионного белка связано с соматической мутацией PRNP или спонтанной конверсией PrP^C в PrP^{Sc} при спорадических прионных болезнях, мутацией PRNP и инвазией PrP^{Sc}, соответственно, при наследственных и приобретенных формах этой патологии [26, 35]. Накопление PrP^{Sc} в последующем связывается с его способностью трансформировать нормальный прионный белок (PrP^C) в его инфекционную форму за счет его (нормального белка) конформационных (т.е. пространственных) изменений. Таким образом, процесс накопления инфекционного прионного белка происходит не в результате синтеза в зараженном организме молекул PrP^{Sc} de novo, а вследствие конформационных изменений уже синтезированных перед этим нормальных молекул PrP^C под влиянием инфекционного прионного белка PrP^{Sc} [7, 22, 32].

Прионный белок контагиозен независимо от причин его возникновения. Это установлено в процессе экспериментальных исследований, когда животные заболевали при инокуляции экстракта мозга больных, умерших не только от инфекционных прионных болезней, но и от спорадических и наследственных форм; причем мозговая ткань сохраняет контагиозность и после длительного нахождения в формалине [3].

Патогенез

В результате экспериментальных исследований установлено, что патогенез прионных

болезней формируется в два этапа: экстрацеребрального и церебрального. На первом этапе вслед за интрацеребральной, интраперитонеальной или оральной инвазией PrPSc поступает в органы лимфоретикулярной системы (селезенку, лимфатические узлы, пейеровы бляшки, глоточную миндалину), причем в качестве переносчиков этого белка выступают лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. В органах лимфоретикулярной системы прион реплицирует, не вызывая каких-либо патологических изменений в их структуре.

Церебральный этап патогенеза прионных болезней изучен в меньшей степени. Считается, что главным в этом процессе является нарушение деградации PrPSc в нейроне в связи с его конформационным отличием от нормального прионного белка и приобретением им нейротоксических свойств [4, 15, 34].

Инфекционный протеин при этом откладывается не только в цитозоле нервной клетки, но и в синапсах, что, по-видимому, и обуславливает быстрое формирование неврологического дефицита, в особенности деменции.

Патологическая анатомия

При патоморфологическом исследовании мозга больных, погибших от прионных болезней, определяется атрофия головного мозга, особенно значительная при БКЯ, степень кото-

рой зависит от продолжительности выживания. Гистологически выявляются следующие общие черты: спонгиозная дегенерация, атрофия и утрата нервных клеток, астроцитарный глиоз, амилоидные бляшки, содержащие прионный белок [2, 6, 19].

Патоморфологический диагноз СГШШ основывается на выявлении характерных амилоидных бляшек, преимущественно в мозжечке, дегенерации проводниковых систем, в основном, спиноцереbellарных трактов и утраты нейронов по всему мозгу, при этом с разной степенью частоты могут присоединяться спонгиозные изменения и астроцитарный глиоз.

При фатальной инсомнии как семейной, так и спорадической, отмечается атрофия переднего и медиодорзального ядер таламуса, атрофия олив, различная степень глиоза большого мозга и коры мозжечка, отсутствие бляшек, нерезко выраженные спонгиозные изменения.

Следует отметить, что ткани погибших от прионных болезней остаются контагиозными даже после их фиксации формалином [12].

Классификация

С углублением понимания этиологии классических прионных болезней человека (БКЯ, куру и СГШШ) в настоящее время они подразделяются на спорадические, приобретенные и наследственные (таблица 1).

Таблица 1

Типы прионных болезней человека с учетом причин их возникновения

Типы	Клинический синдром	Причина заболевания
Спорадические	БКЯ ФИ	Соматическая мутация PRNP или спонтанная конверсия PrPc в PrPSc
Приобретенные (инфекционные)	Куру Ятрогенна БКЯ Новый вариант БКЯ	Каннибализм Инокуляция Алиментарный путь
Наследственные	БКЯ СГШШ ФИ	Мутация PRNP

Спорадические прионные болезни**Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба**

БКЯ – редкое фатальное заболевание, 90% случаев которого регистрируется как спорадические, остальные 10% включают наследственные и приобретенные наблюдения. Оно впервые описано в начале 20-го века [9, 20].

Эпидемиология

БКЯ распространена во всем мире. Общая годовая частота этого заболевания в разных регионах практически одинаковая и составляет 0,3-1 случай на 1000000 населения. Соотношение между заболеваемостью у мужчин и женщин 1,5:1 [5]. Не отмечено фактов распространения БКЯ от человека к человеку, за исключением случаев, связанных с ятрогенными обстоятельствами. Не установлено связи БКЯ с особенностями распространения скрепи, которая поражает овец и коз и является самым частым прионным заболеванием животных. До недавнего времени считалось, что характер питания не имеет отношения к заболеваемости БКЯ, но в последние годы ситуация сильно изменилась. Связано это с эпизоотией трансмиссивной спонгиозной энцефалопатии коров в Англии, которая началась в середине 80-х годов и достигла своего апогея в начале 90-х годов. В результате исследований была доказана возможность заражения человека прионами от больных животных и описан новый вариант БКЯ [37].

Генетика

Наследственная предрасположенность к спорадической БКЯ связывается с генетическим полиморфизмом в 129-м кодоне PRNP. Так, установлено, что при спорадической БКЯ гомозиготность по метионину отмечена у 70-75% больных (в нормальной популяции у 39% лиц), гомозиготность по валину имеет место в 10-15% наблюдений у больных и в 12% в контроле; напротив, гетерозиготность в контроле отмечена у 50% обследованных, а у больных значительно ниже – 15% [11, 27]. Существует мнение, что гомозиготность, в особенности по

метионину, в 129-м кодоне при спорадической БКЯ может быть решающей в отношении развития новых представлений о возможных причинах не только БКЯ, но и всей группы прионных болезней, поскольку уже на данном этапе можно допустить существование генетических факторов риска и антириска спорадической БКЯ [25].

Клинические проявления

Основным клиническим симптомом при БКЯ является быстро прогрессирующая мультифокальная деменция, как правило, с миоклонусом. Заболевание обычно регистрируется в старшей возрастной группе, его пик приходится на 60-65 лет. Среднее время выживания около 8 мес., 90% больных умирают в течение первого года болезни. Однако описаны случаи с более быстрым течением заболевания, когда на протяжении нескольких недель развивается akinetический мутизм, и смерть наступает через 2-3 мес. от начала болезни, и, напротив, с более медленным ее развитием до 2х лет и более.

Выделяют 5 стадий развития БКЯ: продромальную, стадию первых симптомов, развернутую стадию, финальную стадию, стадию продленной жизни в условиях реанимации.

Продромальные симптомы, отмечаемые приблизительно у 1/3 больных, могут возникать за недели и месяцы до проявления первых признаков прогрессирующей деменции. К ним относятся вегетативные нарушения, такие, как астения, нарушения сна и аппетита, снижение массы тела и потеря либидо, плохо определяемые болевые ощущения. Больной может испытывать нарушения внимания, памяти и мышления. Кроме того, члены семьи могут заметить изменения в поведении в виде апатии, паранойи, деперсонализации, безответственности и неадекватности. Могут иметь место эпизоды дезориентации, галлюцинаций и эмоциональной лабильности.

Первые проявления заболевания обычно бывают в виде зрительных нарушений, таких, как диплопия, нечеткость зрения, нарушения

полей зрения и зрительная агнозия. Около 10% случаев дебютирует мозжечковой атаксией.

Клинической тетрадой БКЯ в развернутой стадии болезни является подострая прогрессирующая деменция, миоклонии, типичные периодические комплексы на ЭЭГ и нормальная цереброспинальная жидкость. При классическом течении заболевания у больного определяется нарастающее нарушение памяти и пространственной ориентации, нарушения поведения в виде депрессии и эмоциональной лабильности. Когнитивные нарушения могут быть глобальными по своим проявлениям. Часто наблюдается атаксия при ходьбе (у 70% больных), головокружение и нистагм, однако могут иметь место и другие мозжечковые нарушения в виде атаксии в конечностях, тремора и дизартрии. Описываются также нарушения полей зрения, зрительного восприятия, зрительные галлюцинации и надъядерные глазодвигательные нарушения. Миоклонии отмечаются в ¼ случаев, иногда они наблюдаются в начале заболевания. Припадки возникают редко. Экстрапирамидные и пирамидные нарушения отмечаются более чем у половины больных. Поражение нижнего мотонейрона имеет место менее чем в 1% случаев в начале заболевания, а затем развивается почти в 10% наблюдений.

В финальной стадии болезни наблюдаются деменция, акинетический мутизм, расстройства сознания, спастические параличи и гиперкинезы, децеребрационная ригидность, распространенные миоклонии, трофические нарушения, сопутствующая соматическая патология, нарушения дыхания центрального типа, которые и являются причиной гибели этих пациентов.

Реанимация подобным больным не проводится. Однако в отдельных наблюдениях по социальным причинам эти мероприятия осуществляются. Этот этап болезни обозначается как стадия продленной жизни, поскольку в связи с отсутствием собственного дыхания пациенту проводится искусственная вентиляция легких. В клинической картине отмечаются апаллический синдром, вегетативный статус,

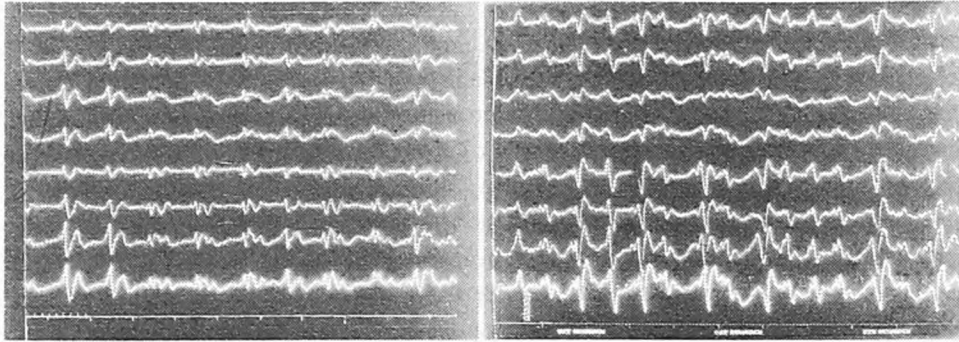
гиперкинезы, контрактуры суставов, миоклонии, потеря мышечной массы, полипатия, причина смерти – сердечная недостаточность. В этом состоянии больной может находиться до года.

Наряду с типичной БКЯ выделяют ее атипичные варианты. В эту группу включены случаи с продолжительностью болезни до 2х лет и более, причем все они являются гетерозиготами по 129-му кодону PRNP и составляют около 10% от всех наблюдений БКЯ.

Выявление атипичных белков в цереброспинальной жидкости (26000 и 29000 Да, а также белка 14-3-3) позволило предложить альтернативу вместо биопсии мозга для подтверждения диагноза БКЯ [18]. Отмечалось также повышение энлазы в цереброспинальной жидкости в начале заболевания, что свидетельствует о гибели нейронов, и повышении содержания молочной кислоты.

Самой частой находкой на МРТ является церебральная атрофия. Некоторые исследователи сообщали о выявлении гиперинтенсивных сигналов в режиме T2 в проекции n.caudatus, n.putamen и зрительного бугра. Из всех рутинных методов диагностики только электроэнцефалография имеет диагностическое значение. Изменения на ЭЭГ наблюдаются в развернутой стадии заболевания в виде двух- или трехфазных острых волн с частотой 1-2 в секунду, которые обычно накладываются на общий сниженный уровень активности (рис. 1). 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. Эти неспецифические изменения имеют место примерно у 50 % больных. Периодические острые волны, редко наблюдаемые в начальной стадии заболевания, в которой ЭЭГ не изменена или имеет место общее замедление активности, встречаются чаще на финальных этапах болезни. Миоклонии не возникают до появления периодических

острых волн на ЭЭГ. Именно по этому ЭЭГ-исследование необходимо делать в динамике по мере развития болезни, что позволяет уловить момент появления острых двух- или трехфазных волн.



Ранняя стадия

Поздняя стадия

Рис. 1. ЭЭГ больного спорадической БКЯ на ранней и на поздней стадии болезни

В отдельных случаях с диагностической целью проводится биопсия головного мозга [1, 16]. Гистологическое подтверждение диагноза БКЯ при этом основывается на выявлении спонгиозоформных изменений, гибели нейронов и астроглиоза. Однако в последние годы в связи с отсутствием методов лечения БКЯ сложилось мнение, что производить эту манипуляцию не желательно, поскольку, как правило, через 2-3 месяца диагноз становится относительно ясным.

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время методов ранней диагностики БКЯ нет. Это направление исследований остается актуальным не только для БКЯ, но и для всей группы прионных болезней.

Спорадическая фатальная инсомния

Заболевание дебютирует в возрасте от 25 лет до 71 года (в среднем в возрасте 49 лет). Продолжительность болезни чаще от 1 года до 2х лет, но описаны случаи, когда пациенты погибали раньше (через 6-7 месяцев) или позже (через 30-33 месяца).

В клинической картине выявляются инсомния, вегетативные и двигательные нарушения, изменения циркадных ритмов секреции гормонов. При патологоанатомическом исследовании имеет место поражение в основном медио-

дорсального и вентрального ядер зрительного бугра и нижних олив. У больных со спорадической фатальной инсомнией не выявлено мутаций в 178-м кодоне, в отличие от семейного варианта болезни, но отмечено, что, как и при последней для PrPres, при спорадической форме характерен 2 тип. Установлено также, что соотношение гликоформ PrPres и их структура при семейной и спорадической фатальной инсомнии различаются, причем в последнем случае эти показатели подобны таковым при спорадической БКЯ.

Приобретенные (инфекционные) прионные болезни

В настоящее время доказанная передача прионных болезней от человека человеку отмечалась при каннибализме (куру) и при случайной инокуляции прионов (ятрогенная БКЯ), а также при употреблении в пищу мясных продуктов, полученных из зараженных коров (новый вариант БКЯ).

Куру

Заболевание начинается в возрасте от 5 до 60 лет и старше. Средняя продолжительность болезни составляет 12 мес., с колебаниями от 3 мес. до 3 лет, течение более короткое у детей. Центральным клиническим симптомом является прогрессирующая мозжечковая атаксия [8].

Проблема куру в настоящее время в основном представляет исторический интерес, поскольку в связи с запретом каннибализма в 1956г. случаи этого заболевания в племени Форэ (Папуа-Новая-Гвинея) регистрировались все реже и только у лиц, родившихся до этого запрета. Вместе с тем это обстоятельство свидетельствует о том, что инкубационный период куру может быть более 40 лет, причем эти лица являются гетерозиготами по кодону 129, напротив метионинная гомозиготность подвержена раннему началу и быстрому течению болезни.

Ятрогенная форма прионных болезней

Все случаи ятрогенных прионных болезней относятся к БКЯ. Случайная передача БКЯ встречается как следствие различных хирургических и медицинских манипуляций. К ятрогенным путям передачи относятся использование недостаточно простерилизованных нейрохирургических инструментов, пересадка твердой мозговой оболочки и роговицы, использование гормона роста или гонадотропина, полученных из гипофизов умерших людей, а также переливание крови от больных с нвБКЯ. [19].

Новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба

В 1996-2008гг. в ряде стран, но в основном в Великобритании, было выявлено более 210 случаев спорадической БКЯ, которая отличалась клинически и патоморфологически от классических проявлений этого заболевания и была обозначена как новый вариант БКЯ (нвБКЯ) [36, 37]. Болезнь у этих лиц развивалась в период эпизоотии спонгиозформной энцефалопатии коров (так называемое «коровье бешенство») и считается, что она связана с ней. Максимальное количество больных отмечено в 2001г., в последние годы число их снижается.

Возраст этих больных колебался от 16 до 40 лет (в среднем 27,6 лет). Длительность течения болезни составила в среднем 13 мес. Ни в одном случае не отмечено потенциально ятрогенных факторов. При анализе PRNP не выявлено известных мутаций, указывающих

на наследственный характер заболевания. В связи с этим, на ранних этапах исследования все случаи были отнесены к спорадическим. Однако спорадическая БКЯ очень редка в возрасте до 40 лет и составляет всего 2%. Именно поэтому выявление этих случаев в Великобритании дало основание отметить значительный всплеск частоты заболеваний в молодом возрасте, а результаты последних исследований позволяют связать их с эпизоотией трансмиссивной энцефалопатии коров.

В ранних стадиях болезни отмечаются психические нарушения в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, реже регистрируются боли или дизестезии в конечностях и в лице. Спустя недели или месяцы присоединяются прогрессирующие мозжечковые нарушения. Для поздних стадий болезни характерны нарушения памяти и деменция, в меньшей степени – миоклонии и хорея, пирамидные симптомы, акинетический мутизм.

На ЭЭГ отсутствуют характерные для БКЯ изменения. При КТ- и МРТ-исследованиях выявляется разная степень атрофия головного мозга. Кроме того, при МРТ-исследовании выявляется усиление сигнала в режиме T2 в задних отделах зрительных бугров. Для диагностики нового варианта БКЯ используется также биопсия плоточной миндалины. При этом в ткани миндалины выявляется PrPSc [17].

Наследственные прионные болезни

Многочисленные исследования показали, что семейные прионные болезни составляют до 10% от всей группы этих заболеваний. В эту группу включены семейные случаи БКЯ и ФИ, а также все наблюдения СГШШ. Наследственные прионные болезни человека проявляются как аутосомно-доминантные. При этом возраст больных при появлении первых признаков этих болезней колеблется в широких пределах не только в зависимости от формы болезни, но и в рамках одной генной мутации, что связано с уровнем пенетрантности этого гена.

Наследственные прионные болезни могут проявляться следующими фенотипами: 1) кли-

нической и гистологической картиной БКЯ. ФСИ и СГШШ; 2) сочетать проявления БКЯ и СГШШ; 3) гистопатологическая картина может быть не очень характерной [13].

Наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба

Эта группа заболеваний в основном идентична спорадической БКЯ по клиническим и морфологическим параметрам. Описано 7 точковых мутаций в PRNP при наследственных формах БКЯ, в том числе в кодонах 178, 180, 183, 200, 208, 210 и 232, а также 6 инсерций (вставочных мутаций) в виде восьмичленных аминокислотных повторов в 51 - 91-м кодонах.

Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера

СГШШ с самого начала описан, как семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования [14]. В популяции оно регистрируется с частотой 1 случай на 10 000 000 населения.

Болезнь начинается на 3-м или 4-м десятилетии жизни и продолжается несколько лет (в среднем 5 лет). Начальными симптомами являются мозжечковые нарушения; позже присоединяется деменция, которая иногда может и не проявиться. В развернутой стадии болезни преобладают мозжечковые симптомы, но в некоторых семьях ведущими признаками могут быть экстрапирамидные нарушения: в других – паралич зрения, глухота и слепота. Характерно отсутствие сухожильных рефлексов на ногах при наличии разгибательных патологических знаков. Миоклонии редки. На ЭЭГ не отмечается периодических синхронных колебаний.

Для большинства генетических подтипов СГШШ характерна замена пролина на лейцин в 102-м кодоне PRNP, в котором в свою очередь выделяется 3 группы в зависимости от их сочетания с полиморфными 129-м и 219-м кодонами, гомозиготными соответственно по метионину и валину, а также по лейцину.

Семейная фатальная инсомния

Семейная ФИ описана в 1986г., как

аутосомно-доминантное заболевание, вскоре была выявлена мутация в 178-м кодоне, связанная с этим заболеванием [24], а в 1995 г. была осуществлена трансмиссия болезни экспериментальным животным. К настоящему времени описано около 100 наблюдений семейной ФИ [21].

Заболевание начинается в возрасте от 25 лет до 71 года (в среднем 49 лет) и может иметь как короткое (от 6 до 13 мес.), так и более длительное течение (от 24 до 48 мес.). Основные клинические признаки семейной ФИ:

- некурабельная быстро прогрессирующая инсомния;
- нарушения со стороны вегетативной нервной системы;
- двигательные расстройства;
- нарушение циркадных ритмов секреции гормонов.

Диагностика

Важное значение в диагностике БКЯ имеет ЭЭГ - исследование. При этом на ранних этапах болезни наблюдается замедление биоэлектрической активности. По мере прогрессирования патологического процесса появляются периодические двух- или трехфазные острые волны с частотой примерно 2 в 1 с. (рис. 1). Эти изменения ЭЭГ неспецифичны и могут встречаться при различных метаболических энцефалопатиях, но не описаны при других нейродегенеративных заболеваниях [12]. В последние годы в цереброспинальной жидкости больных БКЯ идентифицированы различные необычные белки, причем одному из них (14-3-3) придается диагностическое значение.[18]. Следует, однако, отметить, что этот белок иногда выявляется у больных с энцефалитом и инсультом. В далеко зашедших случаях БКЯ в цереброспинальной жидкости больных регистрируется нейрональная эндолаза.

До недавнего времени достоверный диагноз прионного заболевания ставился после патогистологического исследования мозговой ткани, полученной при биопсии или на секции. Для типичной патоморфологической картины при-

онных болезней характерны, как уже указывалось, спонгиоз, гибель нейронов, астроцитарный глиоз и наличие прионных амилоидных бляшек. В настоящее время специфическая морфологическая диагностика прионных болезней осуществляется иммуноцитохимическим методом путем окрашивания патологического протеина. Очевидно, что диагноз при этом реален только на секции, поскольку возможности биопсии ограничены в связи с небольшим объемом биоптата и необходимостью его взятия из разных участков человеческого мозга (в том числе из таламуса и мозжечка) [6, 10].

Сообщается о выявлении иммуноцитохимическим методом прионного белка в биоптате ткани глоточной миндалины при новом варианте БКЯ [17], а также о диагностике БКЯ с помощью моноклональных антител [23].

При дифференциальной диагностике следует учитывать неврологические осложнения системных васкулитов, которые могут полностью имитировать симптомы БКЯ. Нейросифилис и криптококковый менингоэнцефалит могут проявляться деменцией и миоклониями, нарастающими довольно быстро

Группа заболеваний, проявляющихся миоклонус-эпилепсией, мнестикоинтеллектуальными нарушениями и атаксией (митохондриальная энцефалопатия с синдромом «рваных» красных волокон, сиалидозы, болезнь Лафора, болезнь Унверрихта-Лундборга, нейрональный цероидный липофусциноз, гипоксическая энцефалопатия, подострый склерозирующий панэнцефалит, герпетический энцефалит, дисметаболические энцефалопатии (диализная, уремическая, печеночная) в отдельных случаях также подлежат исключению. Начальные проявления комплекса СПИД-деменция также могут напоминать БКЯ по началу заболевания, клиническим признакам, отсутствию отклонений при рутинном исследовании цереброспинальной жидкости и КТ - и МРТ-картине. В начальной стадии в течение некоторого времени БКЯ может напо-

минать болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, сосудистую энцефалопатию

У пациентов с болезнью Альцгеймера сообщалось о наличии миоклонуса, однако, другие черты БКЯ при этом отсутствовали.

Картина, сходная с БКЯ, может наблюдаться как вариант паранеопластического процесса. Амiotрофический вариант БКЯ описывается в виде выраженной ранней мышечной атрофии.

Дифференциальный диагноз СГШШ проводится с оливопонтocerebellарной атаксией, гепатоцеребральной дегенерацией, рассеянным склерозом, семейной формой болезни Альцгеймера, метахроматической лейкодистрофией, болезнью Рефсума. Клинически это чрезвычайно трудная задача, выполнение ее возможно только при использовании соответствующих лабораторных методов для исключения указанных заболеваний вплоть до исследования биоптата мозга. Однако в дальнейшем предполагается, что молекулярно-генетическое подтверждение прионной природы заболевания сведет до минимума необходимость исследования мозговой ткани.

В последние годы за счет унификации диагностики прионных болезней человека разработаны международные критерии диагноза этих заболеваний [31]. В соответствии с этим выделяют достоверную, вероятную и возможную БКЯ.

Достоверный диагноз БКЯ устанавливается с помощью стандартных патоморфологических методов и/или в соответствующих лабораториях с помощью дополнительных методов (Pp-иммунохимические методы, Западный блоттинг и/или выявление скрепи-ассоциированных фибрилл). Остальные случаи БКЯ трактуются как вероятные или возможные.

Вероятный диагноз sporadической БКЯ может иметь место в случае прогрессирующей деменции и типичных изменений на ЭЭГ, а также при наличии двух из следующих клинических признаков: миоклонуса, зрительных или мозжечковых нарушений (атаксии), пира-

мидных или экстрапирамидных нарушений, акинетического мутизма. При возможной БКЯ имеются те же критерии, что и при вероятной БКЯ но при отсутствии изменений на ЭЭГ и при длительности заболевания менее 2 лет.

Приобретенная БКЯ регистрируется в случае прогрессирующего мозжечкового синдрома у больного, получавшего экстракты тканей, содержащие гормоны гипофиза, а также в наблюдениях спорадической БКЯ при наличии в анамнезе факторов риска возникновения заболевания (например, при трансплантации твердой мозговой оболочки или роговицы).

Для постановки диагноза нового варианта БКЯ анализа клинических проявлений болезни недостаточно, в этих случаях необходимо патологоанатомическое исследование. При этом диагностика указанного варианта прионного заболевания может быть вероятной при регистрации 5 из 6 следующих клинических синдромов: ранние психические нарушения, парестезии на ранних этапах болезни; атаксия; хорей, дистония или миоклонус; деменция; акинетический мутизм. Вероятность диагноза нового варианта БКЯ становится большей при наличии следующих признаков: отсутствие потенциальной возможности ятрогенного воздействия, отсутствие мутации PRNP, отсутствие типичной ЭЭГ, начало болезни до 50 лет, продолжительность болезни не более 6 мес., рутинные исследования, исключающие альтернативный диагноз; при МРТ-исследовании выявляется усиленный сигнал в режиме T2 от зрительных бугров. В случае наличия у пациента этих признаков можно зарегистрировать предположительный случай нового варианта БКЯ, а больного соответствующим образом обследовать.

Семейная форма БКЯ регистрируется при достоверном или возможном диагнозе БКЯ плюс достоверный или возможный диагноз БКЯ у ближайшего родственника, а также в случаях нейропсихических нарушений плюс специфические для заболевания мутации PRNP, выявляемые при исследовании лейкоцитов больных.

Диагноз СГШШ и семейной ФИ достоверен после патоморфологического исследования мозга, а также в случае сходных неврологических и психических нарушений у ближайшего родственника при наличии специфических для этих заболеваний мутаций прионного гена. Вместе с тем наличие семейного анамнеза и мутации PRNP не является обязательным для диагноза фатальной инсомнии, поскольку описана спорадическая форма этого заболевания.

Куру может быть диагностирована только в племени Форе в Папуа Новой Гвинеи, несмотря на большое клиническое и патологоанатомическое сходство с новым вариантом БКЯ.

Лечение и профилактика

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 [33].

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

Одним из наиболее перспективных путей лечения представляется предотвращение преобразования PrPSc в PrPC путем стабилизации структуры PrPC связующим активным веществом или изменением действия протеина X, который может функционировать как молекулярный шаперон. Следует отметить, что средства, призванные воспрепятствовать образованию прионов, должны проникать через гематоэнцефалический барьер.

В Европе, в том числе и в России, осуществляется ряд мероприятий по профилактике прионных инфекций. Чтобы не допустить распространения этой инфекции и, прежде всего нвБКЯ, на территории России было принято постановление главного государственного санитарного врача от 13.01.2004г. №1 «Об усилении мер по предупреждению болезни Крейтцфельдта-Якоба на территории Российской Федерации».

ской Федерации».

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 больных 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. Если их использование неизбежно, инструменты должны быть подвержены обработке с 1 N растворе NaOH или чистом неразведенном растворе гипохлорита в течение 1 ч, очищены и затем автоклавированы в течение 1 часа при $t = 134^{\circ} \text{C}$. При аутопсии необходимо использовать кольчужные перчатки, маску и очки.

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 обсуждаются возможности для выведения генетически резистентных пород крупного рогатого скота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных.

Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1999. - 192 с.

2. Кармышева В.Я., Гулевская Т.С., Завалишин И.А. и др. Патоморфология головного мозга при прионных болезнях. // Атлас.- М.: Медицина, 2003, 208с.
3. Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасская Л.Б. Прионные болезни. С-Петербург, 2004, 320 с.
4. Abid K., Soto C. The intriguing prion disorders. // Cell. Mol. Life Sci.-June 2006., P 1-10.
5. Alperovitch A. Epidemiology of Creutzfeldt-Jacob disease – past and present uncertainties // Eur. J. Neurol. - 1996. - Vol. 3. - P. 500-506.
6. Budka H., Aguzzi A., Brown P. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (Prion diseases) // Brain Pathol.- 1995.- Vol. 5. - P. 459-466.
7. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. // Annu. Rev. Neurosci.-2001.-24.-P. 519-550.
8. Collinge J., Palmer M., eds, Prion diseases.- Oxford University Press, 1997.-256p.
9. Creutzfeldt H.G. Uber eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems // Zeitschrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie. – 1920. – Bd. 57. - S. 1-18.
10. DeArmond S.J., Ironside J.W. Neuropathology of prion diseases. // Prion biology and diseases. - Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1999a. - P. 585 – 653.
11. Ena J. Prions: who should worry about them? // Archives of Medical Research.-2005.-36.-P. 622-627.
12. Gambetti P. Human prion diseases // American Academy of Neurology, 49th Annual meeting, April 12-19. - Boston, MA, 1997. - P. 43-62.
13. Gambetti P., Petersen R.B., Parchi P. et al. Inherited Prion Diseases // Prion biology and diseases. - Cold Spring Harbor Laboratory

- Press, New York, 1999a. - P. 509 - 585.
14. Gerstmann J., Straussler E., Scheinker I. Uber eine eigenartige hereditarfamilare Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur frag des vorzeitigen lakalen Alterans // Zeischrift fur Neurologie. – 1936. – Bd.154. – S. 736-762.
 15. Harris D., True H.L. New insights into prion structure and toxicity.// *Neuron*.-2006.-May 4-50.-P 353-357.
 16. Heinemann U., Kranianski A., Meissner B. et. al. Brain biopsy in patients with suspected Creutzfeldt-Jakob disease. // *J. Neurosurg*.-2008.-109 (4).- P. 735-41.
 17. Hill A.F., Zeidler M., Ironside J., Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease by tonsil biopsy // *Lancet*. - 1996. - Vol. 347. - P. 921-925.
 18. Hsich G., Kenney K., Gibbs C.J. et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies // *N. Engl. J. Med*. -1996. - Vol. 335. - P. 924-930.
 19. Ironside I.W. Human prion diseases // *J. Neural. Transm*. - 1996. - Vol. 47. - P. 231-246.
 20. Jakob A. Uber eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befund // *Zeitschrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*. – 1921. – Bd. 64. – S. 147-228.
 21. Krasnianski A., Bartl M., Sanchez Juan P.J. Fatal familian insomnia: Clinical features and early identification.// *Ann Neurol*.-2008.-63 (5).-P.658-61.
 22. Liberski P.P. Prion diseases: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. // *Folia Neuropathol*.-2008.-46(2).-P. 93-116.
 23. Matsuda H. Chicken monoclonal antibodies with specificity for the N-terminal of human prion protein // *FIMS Immunol. Med. Microbiol*. - 1999. - Vol. 23. - P. 189-194.
 24. Medori R., Tritchler H-J., LeBlanc A. et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene // *N. Engl. J. Med*. - 1992. - Vol. 326. - P. 444-449.
 25. Mercier G., Dieterlen F., Lucotte G. Popylation distribution of the methionine allele at the PRNP codom 129 polymorphism in Europe and the Middle East. // *Hum. Biol*.- 2008.-80(2).-P.181-90/
 26. Palmer M.S., Collinge J. Prion diseases: an introduction // *Prion Diseases*. Eds. Collinge J., Palmer M.S. - Oxford University Press, 1997. - P. 1-17.
 27. Parchi P., Castellani R., Capellari S. et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease // *Ann. Neurol*. - 1996. - Vol. 39. - P. 669-680.
 28. Prusiner S.B. An introduction to Prion biology and diseases // *Prion biology and diseases*. - Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1999a. - P. 1-67.
 29. Prusiner S.B. Development of the prion concept // *Prion biology and diseases*. - Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1999b. - P. 67-113.
 30. Prusiner S.B. Human prion diseases and neurodegeneration // *Prions, prions, prions*. Ed. Prusiner S.B. - Springel Herlag.-Berlin. Heidelberg, 1998. - P. 1-17.
 31. Report of a WHO Consultation on Clinical and Neuropathological Characteristics of the New Variant of Creutzfeldt-Jacob disease and other Human and Animal Transmissible Spongiform encephalopathies. - Geneva, 1996, 1997, 1998, 2000, WHO.
 32. Riesner D. Molecular basis of prion diseases. // *J. Neurovirol*.- 2002.-8.-P. 8-20.
 33. Stewart L.A., Rydzewska L.H.M., Keogh G.F., Knight R.S.G. // Systematic review of therapeutic intervention in human prion disease.-*Neurology*, April 8, 2008.- 70 (15).-P. 1272-1281.
 34. True H.L. The battle of the fold: chaperones take on prions. // *Trends in Genetics*.-2006- Vol. 22.- № 2.- P 110-117.
 35. Zanusso G., Righetti P.G., Ferrari S. et.al. Two dimensional mapping of three phenotype

- associated isoforms of the prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. // Electrophoresis.-2002.-23.-P.347-355.
36. Zerr I., Schulz-Schaeffer W.J., Giese A. et. al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. // Ann. Neurol.-2000.-48.-P. 323-329.
37. Zoo W., Gambetty P. From microbes to prions: the final proof of the prion hypothesis. // Cell.-2005.- April 22.-vol. 121.-P. 155-162.

М.Н. Захарова

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ИЦН РАМН. Москва

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – это редкое прогрессирующее, в основном фатальное, демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) вызванное реактивацией существующего в латентном состоянии папова вируса (JC вируса) при иммунодефицитных состояниях.

Первое описание двух случаев, похожих на ПМЛ, принадлежит Halervorden J. (1930). Термин ПМЛ был введен Astrom K.E. (1958) [2], который выделил ПМЛ в самостоятельное заболевание. Первые случаи ПМЛ были описаны им при лимфолипролиферативных заболеваниях – хроническом лимфолейкозе, Ходжкинской лимфоме. Предположение о вирусной этиологии заболевания впервые было высказано в работах Rhein G.M. в 1965 году после идентификации внутриядерных включений в олигодендроглиоцитах [38].

Вирусная этиология ПМЛ была установлена в 1971 году, когда из мозга больного John Cunningham (JC) был выделен вирус, получивший название JC вирус [35]. В 1984 году было установлено, что JC вирус является ДНК содержащим вирусом семейства папова вирусов [16].

Эпидемиология

В развитии эпидемиологических исследований при ПМЛ можно выделить 4 этапа:

1. До 80-х годов ПМЛ являлась редким заболеванием; заболеваемость составляла 1:1000000 человек. С 1958 по 1984 годы всего описано 230 случаев ПМЛ. До эпидемии СПИД 80% случаев ПМЛ было связано с лимфолипролиферативными заболеваниями, Ходжкинской лимфомой, тяжелыми формами туберкулеза.