Прионные болезни

Н.И. СТОЙДА*, И.А. ЗАВАЛИШИН

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Prion diseases

N.I.STOYDA, I.A.ZAVALISHIN

Research Center of Neurology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Прионные болезни (ПБ) — группа нейродегенеративных заболеваний, вызываемых инфекционными белками — прионами. Известно 4 заболевания, обусловленные этим возбудителем: болезнь Крейтцфельдта—Якоба, фатальная инсомния, синдром Гертсманна—Штреусслера—Шейнкера и куру, которые могут проявляться в виде спорадических, инфекционных и наследственных форм. Приводятся данные клинических проявлений, патогенеза и патологической анатомии этих заболеваний. Обсуждаются вопросы диагностики, лечения и профилактики.

Ключевые слова: *прионные болезни, диагностика, патогенез.*

Prion diseases are a family of progressive neurodegenerative disorders caused by prions. There are four human prion diseases: Creutzfeldt—Jakob disease, Gerstmann—Straussler—Scheinker syndrome, fatal insomnia and Kuru. They can arise in three different ways: acquired, familial or sporadic. We review clinical presentations, pathophysiology, morphological picture, diagnostic procedures and available treatment options of prion diseases.

Key words: *prion disease, diagnostics, pathophysiology.*

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

Известно 4 болезни человека, вызываемые прионами — болезнь Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ), куру, синдром Гертсманна—Штреусслера—Шейнкера (СГШШ) и фатальная инсомния (ФИ) [3].

Перечисленные болезни могут манифестировать в виде спорадических, инфекционных и наследственных форм. К группе приобретенных ПБ относится куру, регистрируемая в одном из племен Папуа — Новой Гвинеи, возникшая в результате употребления в пищу мозга умерших соплеменников во время ритуального каннибализма; ятрогенная БКЯ, развивающаяся в связи со случайным заражением пациента прионами; а также вариант БКЯ, возникновение которой связано с эпизоотией так называемого коровьего бешенства в Англии в 90-х годах XX века, возбудителем которого является прион. Группа спорадических ПБ включает идиопатические БКЯ и ФИ. Семейная БКЯ, СГШШ и семейная ФИ являются доминантно наследуемыми ПБ, которые связаны с мутацией прионного гена (PRNP), локализованного на коротком плече 20-й хромосомы.

Общая годовая частота спорадической формы БКЯ в разных регионах мира практически одинакова и не превышает 1,5—2 случая на 1 000 000 населения [7]. СГШШ регистрируется с частотой 1 случай на 1 000 000 населения, описано всего около 100 случаев ФИ, куру имеет место лишь в одной небольшой популяции.

Причиной ПБ является патологический прионный белок, причем его появление связано с соматической мутацией прионного гена (PRNP) или спонтанной конверсией нормального прионного белка (PrP^{c}) в его патологическую форму (PrP^{Sc}) при спорадических ПБ, мутацией PRNP и инвазией PrP^{Sc} соответственно при наследственных и приобретенных формах этой патологии. Накопление PrP^{Sc} в последующем связывается с его способностью трансформировать PrP^{c} в его инфекционную форму за счет его (нормального белка) конформационных (т.е. пространственных) изменений. PrP^{Sc} отличается от PrP^{c} высокой резистентностью к нагреванию, ультрафиолетовому и рентгеновскому облучению, а также к протеазе К. Последнее относится к фрагменту PrP^{Sc} 27—30 (PrP^{res}), причем выделяется три его типа (1, 2А, 2В), ассоциирующихся с определенным фенотипом ПБ. Прионный белок контагиозен независимо от причин его возникновения.

В результате в большинстве экспериментальных исследований установлено, что патогенез ПБ формируется в два этапа: экстрацеребральный и цере-

© Н.И. Стойда, И.А. Завалишин, 2012

*e-mail: stoida_n_i@mail.ru

бральный. На первом этапе вслед за интрацеребральной, интраперитонеальной или оральной инвазией PrP^{Sc} поступает в органы лимфоретикулярной системы, где реплицирует. Последующий перенос PrP^{Sc} в центральную нервную систему (ЦНС) опосредует автономная нервная система. Однако часть инфицированных лимфоцитов и макрофагов может проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) непосредственно. PrP^{Sc} может концентрироваться в хронических очагах воспаления, сопровождающихся развитием лимфоидных фолликул в различных органах, в том числе и секретирующих (печень, почки, поджелудочная железа, молочная железа и др.); причем в секретах последних также были обнаружены прионы [8]. На церебральном этапе главным является нарушение деградации PrP^{Sc} в нейроне в связи с его конформационным отличием от PrP^{c} и приобретение им нейротоксических свойств.

Важным фактором, определяющим вариабельность клинических и гистологических фенотипов всех ПБ, является генетический полиморфизм 129 кодона PRNP, кодирующего метионин и/или валин, а также штамм возбудителя [5, 9].

При гистологическом исследовании головного мозга при всех ПБ определяется гибель нейронов, спонгиоз, пролиферация астроцитов, амилоидные бляшки.

Спорадическая БКЯ отмечается в 90% от всех случаев болезни, остальные 10% регистрируются как наследственные и приобретенные. Соотношение мужчин и женщин составляет 1,5:1. Наследственная предрасположенность к этой форме ПБ связывается с генетическим полиморфизмом в 129-м кодоне PRNP. Основными клиническими проявлениями БКЯ являются быстро прогрессирующая мультифокальная деменция, как правило, с миоклонусом, а также экстрапирамидные, мозжечковые и пирамидные нарушения. Заболевание обычно регистрируется в старшей возрастной группе, его пик приходится на 60—65 лет [6]. Среднее время выживания около 8 мес, 90% больных умирают в течение первого года болезни.

В соответствии с данными литературы и собственными исследованиями можно выделить 5 стадий течения спорадической БКЯ:

1. Продромальная стадия (астения, адинамия, общая слабость, головокружения, головная боль, нарушения сна, боли в ногах, снижение аппетита, потеря массы тела, изменения в поведении, нарушения внимания и памяти).

2. Стадия первых симптомов (быстро нарастающие психические нарушения, зрительные и глазодвигательные нарушения, атаксия, дизартрия, скованность в ногах, дрожание в руках, галлюцинации, нарушения мочеиспускания).

3. Развернутая стадия (деменция, пирамидно-экстрапирамидные и мозжечковые нарушения, миоклонии, головокружения, зрительные и глазодвигательные нарушения, вегетативные расстройства, атрофии мышц).

4. Финальная стадия (деменция, акинетический мутизм, расстройства сознания, децеребрационная ригидность, миоклонии, сопутствующая соматическая патология, трофические нарушения, нарушения дыхания центрального типа, которые и являются причиной гибели этих пациентов).

5. Стадия продленной жизни (отсутствие собственного дыхания — больной находится на ИВЛ, апаллический синдром, вегетативный статус, гиперкинезы, контрактуры суставов, потеря мышечной массы, полипатия, причина смерти — сердечная недостаточность в течение ближайших нескольких месяцев).

Из всех рутинных методов диагностики значение имеет только электроэнцефалография.

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 фон активности **(см. рисунок)**. В последние годы у этих больных в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обнаружен атипичный белок 14.3.3, которому придается диагностическое значение [2, 4]. При МРТ-исследовании головного мозга этих больных может определяться усиление ответа от подкорковых ядер [1].

При дифференциальной диагностике БКЯ следует учитывать неврологические осложнения системных васкулитов, нейросифилис и криптококковый менингоэнцефалит; группу заболеваний, проявляющихся миоклонус-эпилепсией, мнестико-интеллектуальными нарушениями и атаксией (митохондриальная энцефаломиопатия с синдромом «рваных» красных волокон, сиалидозы, болезнь Лафора, болезнь Унверрихта—Лундборга, нейрональный цероидный липофусциноз). Начальные проявления комплекса СПИД—деменция могут напоминать БКЯ по началу заболевания, так же как и болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, сосудистая энцефалопатия и вариант паранеопластического процесса.

По результатам морфологических исследований и по данным биопсии можно выделить 3 этапа формирования патологического процесса при БКЯ: на первом относительно раннем этапе болезни патологические изменения, особенно спонгиоз, выражены умеренно и имеют очаговый ограниченный характер (по данным прижизненной биопсии головного мозга). На втором этапе, при естественном течении болезни изменения в головном мозге выражены больше и они имеют диффузный характер, при этом



ЭЭГ больного БКЯ, развернутая стадия.

отдельные нейроны выглядят неизмененными. На третьем этапе, относящемся к продленной жизни больного, наблюдается терапевтически обусловленный патоморфоз за счет качественного и количественного изменения патологической анатомии болезни. Спонгиоформные изменения в мозговой ткани распространяются на белое вещество, где выявляется распад аксонов; наблюдается массивная гибель нейронов, а в оставшихся имеет место липопигментная дистрофия.

Спорадическая ФИ дебютирует в возрасте от 25 лет до 71 года (в среднем в 49 лет). Продолжительность болезни чаще от 1 года до 2 лет, но описаны случаи, когда пациенты погибали раньше (через 6—7 мес) или позже (через 30—33 мес). В клинической картине выявляются инсомния, вегетативные и двигательные нарушения, изменения циркадианных ритмов секреции гормонов. Для PrP^{Sc} при спорадической форме ФИ характерен 2-й тип. При полисомнографическом исследовании отмечается отсутствие физиологического паттерна сна, исчезает его циклическая структура. Нередко отмечается симпатическая гиперактивность в виде высокого уровня адреналина и норадреналина в плазме крови, отмечается повышение температуры тела и артериального давления, при этом уменьшаются их циркадианные колебания; последнее отмечено и в отношении содержания гормонов гипоталамо-гипофизарной системы [1].

Проблема куру в настоящее время в основном представляет исторический интерес, поскольку в связи с запретом каннибализма в 1956 г. случаи этого заболевания в племени фора (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 50 лет.

Все случаи ятрогенных ПБ относятся к БКЯ. Случайная передача БКЯ встречается как следствие различных хирургических и медицинских манипу-

ляций. 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 [11].

При БКЯ возраст больных колеблется от 16 до 40 лет (в среднем 27,6 года). Длительность течения болезни составляет в среднем 13 мес. Однако спорадическая БКЯ очень редка в возрасте до 40 лет и составляет всего 2%. На ранних стадиях болезни отмечаются психические нарушения, боли или дизестезии. Позже присоединяются прогрессирующие мозжечковые нарушения, изменения памяти и деменция, миоклонии и хорея, пирамидные симптомы, акинетический мутизм. При МРТ-исследованиях выявляется разной степени атрофия головного мозга, а также усиление сигнала в режиме Т2 в задних отделах зрительных бугров. Для диагностики наследственного варианта БКЯ используется также биопсия глоточной миндалины, в которой выявляется PrP^{Sc}. Все эти пациенты оказывались гомозиготными по метионину в 129-м кодоне PRNP, а также были носителями протеина PrP^{Sc} (тип 2В). Число вновь заболевших постепенно уменьшается и в целом к 2010 г. достигло 219, причем в основном это были жители Великобритании. В России подобные больные не зарегистрированы.

Вместе с тем существует мнение, что может быть повторная вспышка варианта БКЯ. При этом проводится аналогия с куру, которая может развиться даже через 50 лет после участия в пиршествах каннибалов, но при этом поражаются лица, гомозиготные по валину в 129-м кодоне, которые составляют более 30% популяции.

В настоящее время известно более 30 мутаций PRNP, которые обусловливают развитие наследственных ПБ. Однако фенотипические особенности мутации зависят от полиморфизма кодона 129. Этот кодон влияет на экспрессию мутантного гена, приводящую к разным клиническим и морфологическим фенотипам болезни.

Наследственная БКЯ в основном идентична спорадической по клиническим и морфологическим параметрам. При ней описано 7 точковых мутаций и 6 инсерций.

СГШШ в популяции регистрируется с частотой 1 случай на 1 млн 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 проявляться. В развернутой стадии болезни преобладают мозжечковые симптомы, но в некоторых семьях ведущими признаками могут быть экстрапирамидные нарушения; в других — паралич взора, глухота и слепота. Характерно отсутствие сухожильных рефлексов на ногах при наличии разгибательных патологических знаков. Миоклонии редки. К настоящему времени при СГШШ известно 7 точковых мутаций и инсерций PRNP [1]. Дифференциальный диагноз СГШШ проводится с оливопонтоцеребеллярной атаксией, гепатоцеребральной дегенерацией, рассеянным склерозом, семейной формой болезни Альцгеймера, метахроматической лейкодистрофией, болезнью Рефсума.

Семейная ФИ клинически и патологоанатомически идентична спорадической, но связана с мутацией в 178-м кодоне PRNP. Установлено также, что соотношение гликоформ PrP^{rec} и их структура при семейной и спорадической ФИ различаются, причем в последнем случае эти показатели подобны таковым при спорадической БКЯ.

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

Вероятный диагноз спорадической БКЯ может иметь место в случае прогрессирующей деменции, а также типичных изменений на ЭЭГ или продолжительности болезни менее 2 лет и позитивном тесте на белок 14.3.3. в ЦСЖ при наличии двух из следующих клинических признаков: миоклонуса, зрительных или мозжечковых нарушений, пирамидных или экстрапирамидных нарушений, акинетического мутизма. При возможной БКЯ имеются те же критерии, что и при вероятной БКЯ, но при отсутствии изменений на ЭЭГ и отрицательном тесте на белок 14.3.3.

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

Диагностика варианта БКЯ может быть вероятной при регистрации 5 из 6 следующих клинических синдромов: психические нарушения и парестезии на ранних этапах болезни; атаксия; хорея, дистония или миоклонус; деменция; акинетический мутизм. Вероятность диагноза 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 Т2 от зрительных бугров. При

летальном исходе необходимо патологоанатомическое исследование.

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. 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 наличия семейного анамнеза и мутации PRNP не должно быть в случае спорадической ФИ.

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

Не существует эффективной этиологической и патогенетической терапии ПБ [10]. На ранних стадиях применяется симптоматическая терапия, корригирующая поведенческие нарушения, расстройства сна и миоклонии (амфетамины, барбитураты, антидепрессанты, бензодиазепины, нейролептики), на поздних — поддерживающая терапия. С целью профилактики варианта БКЯ ограничено использование 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. В случае наследственных форм ПБ, очевидно, необходимо использовать методы генетического консультирования. Профилактика спорадической БКЯ, составляющей основную массу таких заболеваний, не разработана.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М.* Прионные болезни человека и животных. Руководство для врачей. М: Медицина 1999; 192.
2. *Cuadrado-Corrales N., Jiménez-Huete A., Albo C. et al.* Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. BMC Neurol 2006; 6: 25—29.
3. *Geschwind M.D.* Clinical trials for prion disease: difficult challenges, but hope for the future. Lancet Neurol 2009; 8: 4: 304—306.
4. *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; 335: 924—930.
5. *Kovacs G.G., Budka H.* Prion diseases: from protein to cell pathology. Am J Pathol 2008; 172: 3: 555— 565.
6. *Kovacs G.G., Budka H.* Molecular pathology of human prion diseases. Int J Mol Sci 2009; 10: 976—999.
7. *Ludewigs H., Zuber C., Vana K.* Therapeutic approaches for prion disorders. Expert Rev. Anti Infect Ther 2007; 5: 4: 613—630.
8. *Notari S., Moleres F.J., Hunter S.B. et al.* Multiorgan detection and characterization of protease-resistant prion protein in a case of variant CJD examined in the United States. PLoS One 2010; 5: 1: 8765—8772.
9. *Sanchez-Juan P., Bishop M.T., Croes E.A. et al.* A polymorphism in the regulatory region of PRNP is associated with increased risk of sporadic Creutzfeldt—Jakob disease. BMC Med Genet 2011; 12: 73—79.
10. *Trevitt C.R., Collinge J.* A systematic review of prion therapeutics in experimental models. Brain 2006; 129: 9: 2241—2265.
11. *Will R.G.* Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. Br Med Bull 2003; 66: 255—265.