Болезнь Крейтцфельдта—Якоба: новый взгляд на старую проблему (история изучения, этиология и патогенез)*

Н.А. ШНАЙДЕР

Красноярский государственнвый медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Creutzfeldt—Jakob disease: a new view on an old problem

N.A. SHNAYDER

Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

Ключевые слова: *трансмиссивные спонгиоформные энцефалопатии (ТСЭ), бычьи спонгиоформные энцефалопатии (БСЭ), болезнь бешенства коров, болезнь Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ), новый вариант БКЯ (нвБКЯ), прионозы, прионные болезни (PrP-болезни), скрапи, болезнь Герстмана—Страусслера—Шейнкера (ГСШ), семейная фатальная инсомния (СФИ), куру.*

Key words: *transmissible spongiform encephalopathies (TSE), bovine spongiform encephalopathies (BSE), mad cow disease, Creutzfeldt—Jakob disease (CJD), new variant CJD (nvCJD), prionoses, prion diseases (PrP diseases), scrapie, Gerstmann—Straussler—Scheinker (GSS), fatal familial insomnia (FFI), kuru.*

Для некоторых категорий людей доступ к препаратам крови и препаратам из крови и тканей мозга является жизненной или профессиональной необходимостью, к сожалению, не всегда безопасной. Это выяснилось в 1980-е годы, когда многие пациенты были заражены ВИЧ через препараты крови. За последние десять лет производители подобных препаратов, организаторы здравоохранения и сами больные принимают все возможные меры безопасности, и в настоящее время эти препараты подвергаются многочисленным исследованиям, преследующим цель нахождения и уничтожения вирусов. Инфекции, с точки зрения разновидностей вирусов-возбудителей, можно разделить на три группы: 1) возбудители которых могут быть зафиксированы и полностью ликвидированы; 2) возбудители которых можно выделить, но их действие нельзя полностью или частично нейтрализовать; 3) возбудители, наличие которых не может быть установлено. Первые две группы не вызывают особых опасений, так как лекарственные препараты могут быть уничтожены сразу после нахождения в них опасных микроорганизмов. Однако инфекции третьей группы (прионы) могут привести к серьезным проблемам, поэтому получение информации о них является на сегодняшний день важнейшей задачей [4, 5].

Трансмиссивные спонгиформные энцефалопатии (ТСЭ) — это уникальные прионные заболевания, которые могут быть наследственными, спорадическими и инфекционными. Они имеют длительный инкубационный период. Их симптомы становятся очевидны, когда лечение проводить уже поздно, и состояние больного стремительно ухудшается. Полагают, что возбудителем ТСЭ является прион, точнее говоря, его анормальная разновидность. Нормальные прионы присутствуют во многих частях тела, чаще всего в ЦНС. Человек может быть инфицирован ТСЭ двумя путями — наследственным и трансмиссивным. Наследственный путь — это передача по Менделю (аутосомно-доминантный тип наследования); трансмиссивный путь может быть алиментарным, гематогенным, при трансплантации органов и тканей и др. Таким образом, ТСЭ являются уникальными заболеваниями, которые являются и инфекционными и наследственными одновременно.

Наиболее известной из ТСЭ является болезнь Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ), которая представлена следующими формами: спорадическая, семейная, ятрогенная и новый вариант БКЯ (нвБКЯ) [27]. Все эти формы БКЯ заразны и смертельны. Однако наибольшую опасность в плане развития эпидемии представляют две последние формы — ятрогенная и нвБКЯ [9].

Впервые описал рассматриваемое заболевание у пациента с прогрессирующим слабоумием (деменцией) и ранней смертью в 1920 г. немецкий невролог Г.Г. Крейтцфельдт **(рис. 1)**. В 1921 г. невролог А.М. Якоб **(рис. 2)** отметил сочетание при этой патологии психических нарушений с симптомами поражения передних рогов спинного мозга, экстрапирамидной и пирамидной систем и определил заболевание как спастический псевдосклероз или энцефалопатию с рассеяными очагами поражения ткани мозга. Позже Шпильмейер предложил называть болезнь по имени этих авторов[1].

[1]По иронии судьбы, заболевания у пациента, описанного Крейтцфельдтом, а также у 3 из 5 пациентов, описанных Якобом, не отвечают современным критериям диагностики БКЯ.

*Статья печатается в №3 и 4.

© Н.А. Шнайдер, 2013

e-mail: naschnaider@yandex.ru



Рис. 1. **Ганс Герхард Крейтцфельдт.**



Рис. 2. **Альфонс Мария Якоб.**

Первое описание семейной (классической) формы БКЯ было сделано немецким психиатром и невропатологом Ф. Меггендорфером в 1930 г. [17].

Последующие исследования показали, что БКЯ может возникать спонтанно, передаваться инфекционным путем (использование плохо стерилизованного хирургического инструмента, недостаточно очищенных препаратов гормона роста человека или с пищей), а также по наследству. БКЯ сопровождалась гибелью клеток мозга и накоплением белковых агрегатов внутри и вне клеток.

БКЯ и нвБКЯ являются формами трансмиссивных спонгиформных энцефалопатий и принадлежат именно к третьей группе. Их действие выражается в разрушении преимущественно серого вещества ЦНС, ведущем к неизбежному летальному исходу.

История изучения прионных болезней

Открытие прионов тесно связано с историей открытия и становления учения о медленных инфекциях. Оно произошло в 1954 г., когда B. Sigurdsson изложил результаты своих многолетних исследований массовых заболеваний среди овец (скрепи), завезенных в 1933 г. из Германии на о. Исландия для развития каракулеводства. Несмотря на явные клинические различия и неодинаковую локализацию повреждений органов и тканей, B. Sigurdsson сумел обнаружить среди изученных им случаев заболевания принципиальное сходство, которое с современных позиций 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. Среди изученных B. Sigurdsson заболеваний овец была подробно исследована давно и хорошо известная во многих странах болезнь этих животных под названием «скрепи», полностью отвечавшая всем четырем характеристикам медленных инфекций [24].

Три года спустя в противоположном регионе — на о. Новая Гвинея — D. Gajdusek и V. Zigas [13] обнаружили и описали новое заболевание среди аборигенов (папуасов-каннибалов), поедающих мозг умерших собратьев, которое известно сегодня под названием «куру» (или «смеющаяся смерть»). Симптомы куру были сходны с симптомами БКЯ и состояли в прогрессирующей деменции, сопровождавшейся беспричинным смехом. При этом, так же как в случае скрепи или БКЯ, в мозге заболевших происходила массовая гибель клеток, накапливались отложения агрегированных белков и образовывались вакуоли, вследствие чего мозг приобретал губчатую структуру. Болезнь носила массовый характер; успешной передачей заболевания сначала шимпанзе, а позднее и низшим обезьянам была доказана ее инфекционная природа [26]. Очень скоро было выявлено сходство между куру, БКЯ у человека и скрепи у овец по данным эпидемиологических исследований, клинических проявлений и патоморфологической картины. На этом основании был сделан вывод, что ТСЭ могут поражать не только животных, но и людей [6, 7].

Массовый характер ТСЭ, естественно, ставил вопрос об их этиологии, и начавшиеся энергичные поиски в этом направлении вскоре принесли свои плоды. Начиная с первых сообщений B. Sigurdsson, в литературе постепенно накапливались данные об особой группе медленных инфекций человека и животных, патоморфология которых весьма существенно отличалась выраженным своеобразием, проявляющимся только в поражении ЦНС, где на основе первично-дегенеративных процессов (без признаков воспаления) развивается характерная картина формирования так называемого губкообразного состояния (status spongiosus) серого и/или белого вещества головного, а иногда и спинного мозга, что может сопровождаться образованием амилоидных бляшек и выраженным глиозом. Подобное своеобразие патоморфологической картины

определило и первичное (и до сих пор используемое) название всей группы этих необычных заболеваний как «трансмиссивные спонгиоформные (губкообразные) энцефалопатии». Именно трансмиссивность губкообразных изменений только в ЦНС и является их патогномоничным признаком [15].

На протяжении нескольких десятилетий все попытки обнаружить возбудителей ТСЭ заканчивались неудачей, хотя инфекционная природа их была точно доказана. Оказалось, что предполагаемый инфекционный агент способен проходить через бактериальные фильтры с диаметром пор от 25 до 100 нм; не способен размножаться на искусственных питательных средах; воспроизводит феномен титрования (вызывает гибель зараженных животных при высоких значениях инфицирующей дозы для 50% животных — ИД50); накапливается до титров 105-1011 ИД50 на 1 г мозговой ткани; способен первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем в мозговой ткани; способен к адаптации к новому хозяину, что нередко сопровождается укорочением инкубационного периода; характеризуется наличием генетического контроля чувствительности некоторых хозяев; имеет специфический (для конкретного штамма) круг хозяев; может изменять патогенность и вирулентность для различного круга хозяев; может селекционироваться из штаммов дикого типа; характеризуется возможностью воспроизведения феномена интерференции; обладает способностью к персистенции в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного организма [21]. Наряду с приведенными выше, у возбудителей ТСЭ были обнаружены свойства, которые принципиально отличались от таковых у известных вирусов. Так, возбудители ТСЭ оказались устойчивыми к действию бета-пропиолактона, формальдегида, глютаральдегида, ЭДТА, нуклеаз (РНКазы А и III, ДНКазы I), псораленов, спиртов, кислот, ферментов, а также к действию нагревания (при неполной инактивации 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. Более того, ни одним из инфекционных материалов, полученных от животных или людей, погибших от ТСЭ, долгое время не удавалось заразить интактные клеточные культуры [9].

Американский биохимик С.Б. Прюзинер **(рис. 3)** из университета Калифорнии (Сан-Франциско), используя новые подходы к накоплению и очистке инфекционного начала в мозговой ткани зараженных агентом скрепи хомяков, показал, что возбудителем наиболее распространенной в природе ТСЭ — скрепи (заболевание, которое в природе встречается среди овец и коз) является безнуклеиновый низкомолекулярный (27—30 кДа) белок. С.Б. Прюзинер [18—20] назвал его «инфекционный прионный белок», а в качестве инфекционной единицы предложил наименование «прион»[2]. На основании имевшихся к 1982 г. экспериментальных данных была сформулирована прионная концепция, которая включала следующие позиции: 1) инфекционным агентом является белок PrP^{Sc}, 2) инфекционный агент PrP^{Sc} может реплицировать себя в отсутствие нуклеиновой кислоты, 3) превращение белка из нормальной формы (PrP^{C}) в инфекционную (PrP^{Sc}) происходит путем конформационного перехода, 4) конформационный переход PrP^{C} в PrP^{Sc} может происходить спонтанно, приводя к спорадическим формам прионных болезней. Он может быть вызван поступлением в организм патологической формы PrP^{Sc} извне (приобретенные формы прионных заболеваний). Наконец, переход может произойти из-за мутаций в гене Prnp, способствующих образованию PrP^{Sc} из PrP^{C} (наследственные формы прионных заболеваний). Было обнаружено, что PrP^{C} содержит 42% α-спиралей и 3% β-структур, тогда как PrP^{Sc} содержит 30% α-спиралей и 43% β-структур. Вследствие этого предположили, что приобретение инфекционных свойств белком PrP связано с конформационным переходом, при котором происходит образование β−складчатого слоя [4]. За открытие прионов в 1997 г. С.Б. Прюзинер получил Нобелевскую премию. Десять лет спустя, в январе 2007 г. невропатолог Л. Мануэлидис и ее коллеги из Йельского университета (США) опубликовали статью в Трудах Национальной академии наук, в которой сообщили, что они нашли вирусоподобную частицу, не содержащую нуклеиновых кислот, менее чем в 10% клеток скрепи-инфицированных клеточных линий и линий клеток мыши, инфицированной БКЯ человека [7].



Рис. 3. **Американский биохимик Стенли Б. Прюзинер за обнаружение прионов был удостоен в 1997 г. Нобелевской премии.**

К настоящему времени концепция прионов получила убедительные экспериментальные подтверждения. Результаты исследований последних 15 лет полностью подтвердили прионную природу возбудителей ТСЭ, и на этом основании эти заболевания обозначают теперь как «прионные энцефалопатии». Прионы чрезвычайно устойчивы к воздействию внешних факторов [8]. Иначе говоря, из всего живого прион погибает последним.

Этиология

Прионный белок может существовать в двух формах. Его нормальная или клеточная форма, обозначаемая как PrP^{C} (Prion Protein of Cell), обнаруживается в организме всех млекопитающих, включая и человека **(рис. 4, 5, см. на цв. вклейке)** [2]. Ген, кодирующий синтез PrP^{C}, расположен в коротком плече 20-й хромосомы у человека и 2-й хромосомы у мыши. Ген является высококонсерватив-

[2]Термин «прион» образован как анаграмма английских слов «белковая инфекционная (частица)» (proteinaceous infectious (particles)).

ным, и очень высокие уровни его экспрессии обнаруживаются в нейронах, где концентрация иРНК для PrP^C примерно в 50 раз выше, чем в нейроглии. Более низкие уровни экспрессии гена можно обнаружить и в других тканях. PrP-ген регулируется в процессе развития и поддерживает устойчивую экспрессию во время всей жизни организма. 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.

В организме людей и животных, страдающих ТСЭ, прионный белок обнаруживается в другой форме, обозначаемой как PrP^{Sc}. Подобная аббревиатура обусловлена тем, что природным резервуаром инфекционной формы прионов служат овцы и козы, у которых спонтанно может развиваться уже упомянутое выше заболевание под названием «скрепи» (Scrapie — Se). Группа прионных заболеваний включает помимо скрепи овец и коз трансмиссивную энцефалопатию норок, хроническую изнуряющую болезнь некоторых видов оленей и лосей, губкообразную энцефалопатию кошек и губкообразную энцефалопатию экзотических копытных, а также заболевание поражает крупный рогатый скот, у которых может развиваться бычий спонгиформный энцефалит (БСЭ) или «болезнь бешеной коровы» [15]. Ученые полагают, что БСЭ, поражающая особей крупного рогатого скота и человека, может быть более заразной, чем традиционные ТСЭ. ТСЭ установлена также у зоопарковых животных (антилопы, олени) и домашних кошек, в корм которых добавлялись мясо-костная мука и мясные консервы, содержавшие «скрепиподобный агент» [14].

Впервые массовое заболевание коров бешенством зафиксировали в середине 1980-х годов в Великобритании. Заболевшие коровы начинали себя странно вести: не ориентировались в пространстве, у них нарушалась координация движений. Вскоре они умирали. При вскрытии оказалось, что мозг животных был подобен губке, поэтому болезнь и назвали спонгиоформной (губчатой) энцефалопатией. Пик заболевания пришелся на 1992 г., болезнь поражала ежегодно десятки тысяч животных и привела к кризису сельского хозяйства Великобритании. С введением санитарных мер количество больных животных в Великобритании резко снизилось, но болезнь стали регистрировать в других странах — Ирландии, Португалии, Швейцарии, Франции, Бельгии, Германии, Италии, Канаде, Нидерландах, Словакии, Чехии, Японии, Беларуси, России и др. В 1995 г. от губчатой энцефалопатии начали умирать люди. Эту болезнь назвали нвБКЯ [14]. Спорадическая форма БКЯ была описана в 20-х годах XX века, как говорилось ранее, и встречалась довольно редко — 1 случай на 1 млн жителей. нвБКЯ оказался более губителен — было доказано, что от него за 5 лет только в Великобритании умерли 86 человек. Заболеваемость нвБКЯ значительно выше в Великобритании, Словакии, Израиле и Чили. Показано, что в Израиле и Словакии заболеваемость нвБКЯ в 60—100 раз выше, чем средняя в мировой популяции, что связывают с высокой частотой мутации в 200 кодоне гена *Prnp* [27].

В стадах крупного рогатого скота БСЭ передавалась, когда животные потребляли корм, содержащий мясо или органы овец, зараженных ТСЭ после поедания последов, содержащих возбудитель. Случаи нвБКЯ, зафиксированные у людей, были следствием потребления мясных продуктов или применения лекарственных препаратов из тканей животных, инфицированных БСЭ [23]. К тканям с высоким риском трансмиссии БСЭ для человека относят: череп крупного рогатого скота, головной и спинной мозг, черепно-мозговые нервы, спинномозговые нервы, глаза, кишечник, кровь, мясо, желатиноподобные субстанции. Человек подвергается наибольшей опасности быть зараженным при имплантации тканей в участок, близкий к мозгу, применении препаратов из мозга или крови зараженных животных, либо при недостаточном обеззараживании хирургических инструментов. Введение инфицированных тканей в мозг приводит к кратчайшему инкубационному периоду — от 15 до 20 мес. Введение же зараженного материала в мышцу влечет за собой инкубационный период гораздо более длительный — от 5 до 30 лет. При прямом воздействии на мозг человека зараженным хирургическим инструментарием или при использовании зараженных внутримозговых электроэнцефалографических электродов средняя длительность инкубационного периода БКЯ составляет 18—20 мес [95% ДИ: 15—28]. При имплантации тканей (например, роговицы глаза, твердой мозговой оболочки) в участки, близкие к мозгу, средний инкубационный период составляет 17 мес [95% ДИ: 16—18] и 5,5 лет [95% ДИ: 1,5—12] соответственно. При инъекциях в мышцу препаратов гипофиза (например, гонадотропин, гормон роста и др.), препаратов мозга (например, церебролизат), крови крупного рогатого скота (например, некоторые гемостатики, содержащие бычий тромбин и апротонин; реагенты культивирования клеток, включая фетальную бычью сыворотку, бычий инсулин, бычий сывороточный альбумин; актовегин, кортексин) или дериватов костей существует гипотетический риск развития БКЯ, при этом инкубационный период может достигать 12,5 года [95% ДИ: 5—30]. Считается, что инфицированные ткани ЦНС более опасны, нежели кровь и ее препараты. Но в 1997 г. было убедительно доказано, что возбудитель БКЯ присутствует в крови и ее препаратах [16]. Было обнаружено, что криопреципитат, а также фракции Кона I, II и III могли инфицировать БКЯ мышь. Криопреципитат (сырье для VIII фактора) имел самый высокий уровень возбудителя нвБКЯ среди фракций плазмы. Эритроциты и лейкоциты, в свою очередь, имели самый высокий уровень возбудителя среди компонентов крови, в 10—100 раз выше, чем плазма и другие фракции. В конце XX — начале XXI века увеличилось число сообщений о передаче нвБКЯ при переливании крови и ее препаратов [12]. У одного пациента БКЯ развилась после пересадки печени, 4 жителя Австралии заболели после переливания крови, у одного канадца БКЯ была выявлена после получения им альбумина, приготовленного из порции плазмы, содержащей кровь донора с БКЯ. Однако следует учитывать, что каждая партия концентрата или гидролизата крови людей и животных (крупного рогатого скота) или тканей мозга животных (крупного рогатого скота) изготавливается из крови 20 000—60 000 доноров. Хотя БКЯ встречается достаточно редко, специалисты допускают, что 1 из 60 000 доноров может быть заражен, и об этом можно не знать по причине длительного инкубационного периода. В этом случае больные подвергаются опасности. Возможно, существует определенный уровень концентрации возбуди-

теля БКЯ, ниже которого заражение не происходит [10, 14].

Исследования показывают, что люди, чья генетическая информация нормального приона идентична на обеих хромосомах, наиболее предрасположены к БКЯ и нвБКЯ. Генетический полиморфизм, возможно, влияет на восприимчивость к аномальным прионам у разных людей и длительность инкубационного периода заболевания. Судя по всему, точечные мутации в прионе хозяина могут уменьшать или вовсе стирать межвидовой барьер. Мутантные прионы, по всей видимости, обладают нестабильной структурой и поэтому могут подстраиваться и взаимодействовать с PrP^{sc}, что неизбежно ведет к возникновению заболевания [8]. Все эти факты следует учитывать при анализе возможности распространения так называемого коровьего бешенства. Из-за межвидового барьера вероятность передачи этого заболевания от крупного рогатого скота человеку ранее представлялась довольно малой [15]. Однако в зависимости от того, какая из многочисленных генетических форм приона синтезируется у данного человека, вероятность его заболевания БСЭ может быть как исчезающе малой (если структура приона данного человека сильно отличается от структуры приона быка), так и, наоборот, очень высокой (если в силу накопившихся мутаций прион человека окажется способным взаимодействовать с дефектным прионом быка). В обоих случаях следует ожидать, что инкубационный период у такого нвБКЯ будет достаточно продолжительным. Естественно, в любом случае должна вестись работа по снижению риска передачи нвБКЯ [10].

Патофизиология

У человека, как и у коровы и некоторых других млекопитающих (мыши, хомяки, овцы, шимпанзе), нет ферментов, разлагающих прионы с измененной структурой, в том числе патогенный прион PrP^{Sc}, на составляющие. Поэтому, попав в кровь и проникнув через гематоэнцефалический барьер, PrP^{Sc} рано или поздно оказывается на поверхности нейрона, где взаимодействует с расположенными рядом нормальными прионами, вследствие чего последние медленно изменяют свою пространственную структуру, превращаясь в патогенные. Изменившиеся белки сливаются в бляшки, и клетка гибнет. Такая конверсия PrP^{C} в PrP^{Sc} представляет собой посттрансляционный процесс, включающий глубокое конформационное изменение, которое и является фундаментальным событием, лежащим в основе размножения инфекционных прионов **(рис. 5, см. на цв. вклейке)**. В этом случае речь идет об изменении третичной или даже четвертичной структуры исходного белка PrP^{C} [1—3]. Следует добавить, что помимо приобретенной прионным белком инфекционности, другими его принципиальными отличиями от нормальной (клеточной) изоформы оказываются: приобретенная высокая устойчивость к нагреванию, ультрафиолетовому излучению, проникающей радиации и переваривающему действию протеазы К. На этом основании сам С.Б. Прюзинер дал наиболее лаконичное определение понятия «прион», определив его как «малую белковую инфекционную частицу, устойчивую к инактивирующим воздействиям, которые модифицируют нуклеиновые кислоты».

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 нормальных молекул PrP^{C} под влиянием молекул инфекционного прионного белка PrP^{Sc} **(рис. 6)**. Есть основания считать, что в этом процессе определенную роль играет еще какой-то белок Х, выполняющий функцию шаперона. Процесс накопления инфекционного прионного белка предусматривает, прежде всего, необходимость контакта двух молекул. В результате под влиянием одной молекулы PrP^{Sc} происходит трансформация контактирующей с ней одной молекулы PrP^{C} в ее инфекционную форму. Таким образом, всего в организме образуются две молекулы PrP^{Sc}. Следующий этап включает в себя уже влияние двух молекул PrP^{Sc}, под воздействием которых сразу образуются еще две (а всего их будет четыре) молекулы PrP^{Sc} и т.д. Таким образом, процесс накопления инфекционного прионного белка носит лавинообразный характер **(рис. 7)** [2].

Неправильная упаковка полипептидной цепи приводит к тому, что обычно мономерный цитозольный или мембранный белок начинает агрегировать и формировать устойчивые к протеолитическому расщеплению агрегаты, которые могут выпадать в осадок внутри или вне клетки **(рис. 8, см. на цв. вклейке)**, взаимодействовать с определенными рецепторами на поверхности клетки и тем самым инициировать гибель нейронов посредством запуска программируемой смерти (апоптоза) и приводить к тяжелым повреждениям головного мозга [25]. Агрегированные белки способны захватывать и удерживать в составе конгломератов важные для клетки факторы транскрипции, внутриклеточные протеолитические ферменты и цитоскелетные белки. Все это может приводить к необратимым повреждениям клетки. Клетка пытается избавиться от нерастворимых белковых агрегатов и с этой целью начинает усиленно синтезировать различные активные формы кислорода (супероксиданион, перекиси). Эти соединения вызывают окисление белков и липидов, повреждают мембраны митохондрий и клеток и, таким образом, также могут быть причиной гибели клеток. Наконец, неправильно свернутые белки могут встраиваться в мембраны (предполагается, что это может происходить с прионами) и образовывать каналы, по которым в клетку могут попадать ионы. Это приведет к нарушению ионного баланса, деполяризации мембраны и гибели клетки. Накопление нерастворимых агрегатов вне клетки ведет к развитию различных воспалительных реакций. В областях отложения белковых агрегатов наблюдается накопление специальных белков, факторов роста и цитокинов. Все эти процессы могут в определенной степени способствовать разрушению белковых агрегатов, но в то же время вызывать тяжелые поражения соседних клеток и приводить, в конечном счете, к их гибели [11].

Наконец, спонтанные формы БКЯ могут быть обусловлены как точечными соматическими мутациями, так и спонтанным образованием неправильно свернутых форм приона в отдельных клетках. В этом случае заражение соседних клеток может происходить потому, что белки, закрепленные за счет гликоинозитол-фосфолипидного «якоря» снаружи плазматической мембраны, могут довольно легко мигрировать между соседними клетками [26].

Казалось бы, что из-за того, что все прионные болезни вызываются одним белком, эти заболевания должны

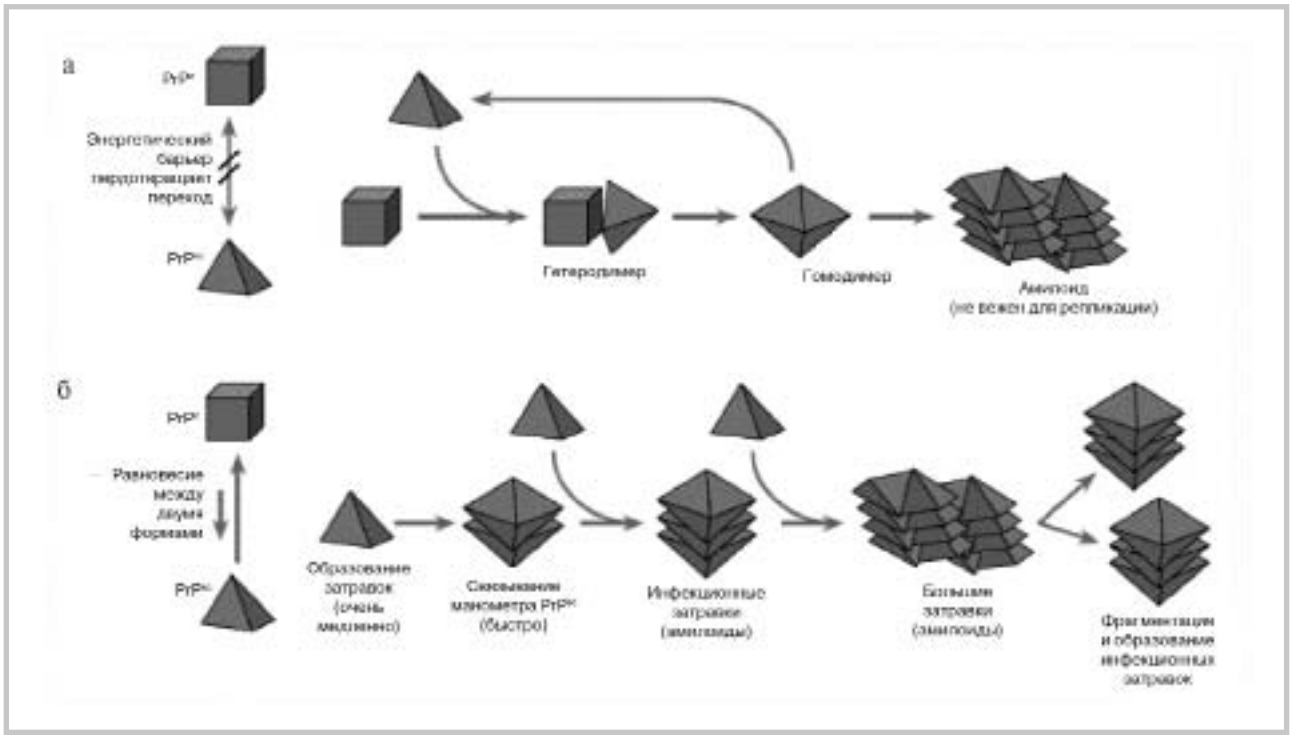

Рис. 6. **Модели превращения нормально свернутого, в основном α-спирального приона (PrP^c) в неправильно свернутый, в основном β-складчатый PrP^{Sc}.**

а — модель плохого шаблона: PrP^{Sc} связывается с PrP^c и «навязывает» ему неправильную структуру; б — модель затравок-зародышей: редко образующаяся форма PrP^{Sc} может образовывать затравки-зародыши, которые связывают все образующиеся молекулы PrP^{Sc} и поэтому сдвигают равновесие между PrP^c и PrP^{Sc} в сторону последней [2].

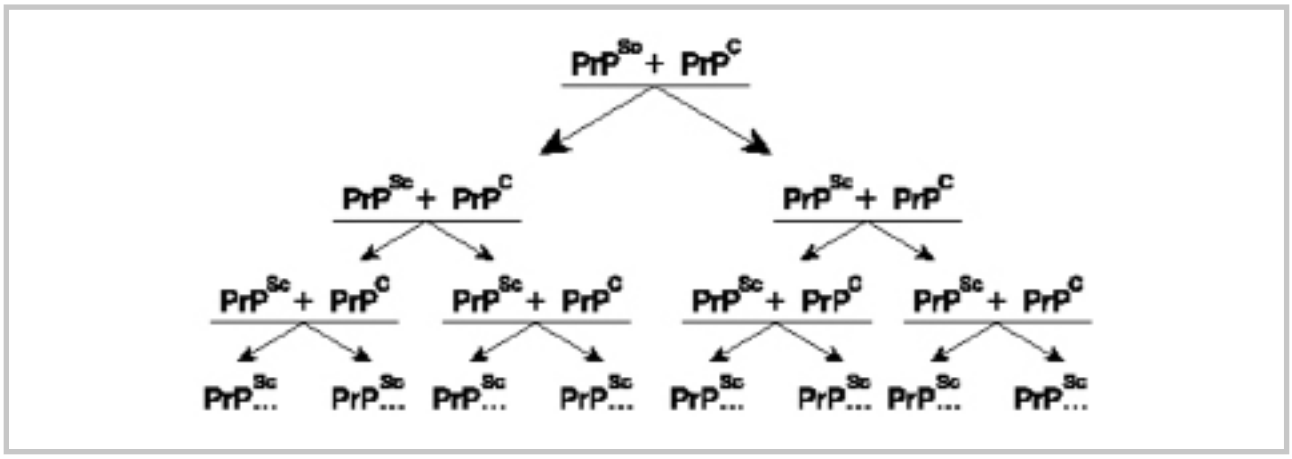

Рис. 7. **Схема процесса накопления молекул инфекционного прионного белка.**

быть очень похожими между собой. На самом деле это совсем не так, и, казалось бы, один и тот же прион может вызывать различные по тяжести заболевания, при этом очаги поражения головного мозга располагаются в разных областях, а скорость и течение заболевания оказываются тоже существенно различными. Более того, если перевивать прионную болезнь от одного животного другому, то окажется, что все эти свойства сохраняются. Другими словами, при прививке медленно созревающего приона заразившееся животное будет также иметь медленно развивающуюся форму ТСЭ и очаги поражения будут располагаться в том же отделе головного мозга, что и в случае животного, от которого был получен инфекционный материал. Наоборот, если инфекционный материал был получен от животного, у которого развитие прионной болезни было быстрым, то и у животного-реципиента развитие прионной болезни будет быстрым и очаг поражения будет располагаться в том же месте, что и у животного-донора. Поэтому в литературе введено понятие линий прионных болезней. Молекулярные механизмы возникновения таких линий остаются еще неизвестны. Предполагается, что прионы различных линий отличаются по степени глико-

Прионные энцефалопатии человека и механизмы трансмиссии

Заболевание	Механизм
Куру	Каннибализм
Спорадическая БКЯ	Спонтанная конверсия PrP^{C} в PrP^{Sc} или соматическая мутация
Ятрогенная БКЯ	Инфекция через прион-содержащий материал (кровь и препараты крови, твердая мозговая оболочка, головной и спинной мозг, ткани глаза, внутримозговые ЭЭГ-электроды, нейрохирургический и патологоанатомический инструментарий и др.)
Наследственная (семейная) БКЯ	Мутация в гене *Prnp*
нвБКЯ	Инфекция через прион-содержащий материал БСЭ (кровь и препараты крови, головного и спинного мозга, тканей глаза, мышц и др. крупного рогатого скота)
Болезнь Герстмана—Страуслера—Шейнкера (ГСШ)	Мутация в гене *Prnp*
Семейная фатальная бессонница (СФБ)	D178N мутация в гене *Prnp*
Спорадическая фатальная инсомния	Спонтанная конверсия PrP^{C} в PrP^{Sc} или соматическая мутация

зилирования, гидроксилирования остатков пролина или по своей пространственной структуре [26]. Взаимодействуя с нормальными прионами, такие неправильно упакованные белки могут создать только свою зеркальную копию, и поэтому в зараженной клетке синтезируется только один из очень многих неправильно упакованных вариантов приона. Вероятно, именно по этой причине становится возможным возникновение многочисленных линий прионных болезней. Как уже отмечалось, неправильное сворачивание белка является причиной не только различных прионных болезней, но и лежит в основе большого количества иных нейродегенеративных заболеваний [25], что нашло отражение в **таблице**.

Патоморфология

Результаты патоморфологического исследования мозга больных, погибших от разных прионных болезней, показали как их сходство, так и различия. Макроскопически определяется атрофия и спонгиоформные (губчатые) изменения вещества головного мозга, особенно значительные при спорадической БКЯ, степень которой влияет на продолжительность выживания. Гистологически выявляются спонгиоформная дегенерация, атрофия и утрата нервных клеток, астроцитарный глиоз, амилоидные бляшки, содержащие прионный белок **(рис. 9, см. на цв. вклейке)**, а также отсутствие воспалительных реакций. При БКЯ поражается серое вещество ЦНС: кора головного мозга, стриатум, таламус, молекулярный слой мозжечка и верхние (оральные) отделы ствола мозга. В 10% случаев выявляются иммунореактивные к прионным антителам амилоидные бляшки (в мозжечке и полушариях головного мозга) при отсутствии амилоидных бляшек, иммуннореактивных к бета-амилоиду [11]. нвБКЯ характеризуется амилоидными бляшками, окруженными вакуолями; спонгиоформными изменениями, больше проявляющимися в базальных ганглиях (хвостатом ядре, ограде, таламусе); выраженным таламическим астроглиозом; скоплением прионного белка, включая внутриклеточные отложения в церебральной и мозжечковой коре, особенно в молекулярном слое **(см. рис. 9 и 10, см. на цв. вклейке)**.

Патоморфологический диагноз ГСШ основывается на выявлении характерных амилоидных бляшек, дегенерации белых проводниковых систем, преимущественно спиноцеребеллярных трактов, и утраты нейронов по всему мозгу. При этом с разной частотой и степенью выраженности могут присоединяться спонгиоформные изменения и глиоз. Амилоидные бляшки при ГСШ чаще обнаруживаются в мозжечке.

При СФИ отмечаются атрофия переднего и медиодорсального ядер таламуса, олив, различная степень глиоза церебральной и мозжечковой коры, отсутствие бляшек, нерезко выраженные спонгиоформные изменения.

Патоморфологические диагностические критерии для ТСЭ человека унифицированы. При БКЯ (спорадической, ятрогенной или семейной) наблюдается спонгиоформная энцефалопатия в коре головного мозга и/или коре мозжечка и/или подкорковом сером веществе, а также и/или энцефалопатия с PrP-иммунореактивностью, при ГСШ — энцефало(миело)патия с мультицентрическими PrP бляшками, при СФИ — дегенерация таламуса, различные спонгиоформные изменения в головном мозге. Следует отметить, что ткани погибших от прионных болезней остаются контагиозными даже после их фиксации формалином.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградова Р.П., Бердишев Г.Д., Верьовка С.В.* В кн: Біохімія та генетика білків пріонів, збудників губкоподібних енцефалопатій. Київ: Фітосоціоцентр 2000; 9—10.
2. *Гусев Н.Б.* Нейродегенеративные болезни и проблема правильного сворачивания белка. Соросовский образовательный журнал 2004; 8: 2: 15—23.
3. *Покровский В., Киселев О.* Молекулярные основы прионовых болезней. Вестник РАМН 1998; 10: 45—55.
4. *Шкудина И.С., Тер-Аванесян М.Д.* Прионы. Успехи биологической химии 2006; 46: 403—423.
5. *Aguzzi A., Polymenidou M.* Mammalian prion biology: One century of evolving concepts. Cell 2004; 116: 313—327.
6. *Brown P., Preece M., Will R.* «Friendly fire» in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1992; 340: 4: 24—27.
7. *Brown P.* Environmental causes of human spongiform encephalopathy. In: Prion Diseases (Baker H. & Ridley R., eds.) 1996; 139—145.
8. *Collinge J., Sidle K., Meads J. et al.* Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. Nature 2003; 383: 24: 685—690.

9. *Collins S.J., Lawson V.A., Masters C.L.* Transmissible spongiform encephalopathies. Lancet 2004; 363: 51—61.
10. *Fischer M., Roecki C., Parizek P. et al.* Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. Nature 2000; 408: 23: 479—483.
11. *Forloni G., Angeretti N., Chiesa R. et al.* Neurotoxity of a prion protein fragment. Nature 1993; 362: 8: 543—546.
12. *Foster P.R.* Prions and blood products. Ann Med 2000; 32: 7: 501—513.
13. *Gajdusek D.C., Zigas V.* Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the epidemic occurrence of «kuru» in the native population. N Engl J Med 1957; 257: 974—978.
14. *Jackson G.S., Collinge J.* The molecular pathology of CJD: Old and new variants. J Clin Pathol: Mol Pathol 2001; 54: 393—399.
15. *Lasmezas C.I., Deslys J-P., Demaimay R., Adjou K.T. et al.* BSE transmission to macaques. Nature 1996; 381: 743—744.
16. *Llewelyn C.A., Hewitt P.E., Knight R.S. et al.* Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004; 363: 417—421.
17. *Meggendorfer F.* Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudokosklerose Jakobs. Z Neurol Psychiatry 1930; 128: 337—341.
18. *Prusiner S.B.* Novel proteinaceous infectious particle cause scrapie. Science 1982; 216: 136—144.
19. *Prusiner S.B.* Molecular biology of prion disease. Science 1991; 252: 1515—1522.
20. *Prusiner S.B.* Prion diseases and the BSE crisis. Science 1997; 278: 245—251.
21. *Seipelt M., Zerr I., Nau R.* Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 2: 172—176.
22. *Soto C.* Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. Nature Rev Neurosci 2003; 4: 49—60.
23. Update on BSE. Royal Society. The UK Academy of Science 1997.
24. *Van Rheede T., Smolenaars M.M.W., Madsen O., Jong W.W.* Molecular evolution of the mammalian prion protein. Mol Biol Evol 2003; 20: 111—121.
25. *Weismann C., Bueler H., Sailer A. et al.* Role of PrP in prion disease. Brit Med Bull 1993; 49: 4: 995—1011.
26. *Weissmann C.* Molecular genetics of transmissible spongiform encephalopathies. J Biol Chem 1999; 274: 3—6.
27. *Will R.* Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. Br Med Bull 1993; 49: 4: 960—970.