

УДК 616.8 : 616.98 – 022.39

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИОНОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (обзор литературы)

Г. М. Авдей

Гродненский государственный медицинский университет



Авдей Галина Михайловна - к.м.н., ассистент кафедры неврологии ГГМУ, врач-невропатолог высшей категории.
E-mail: nevrologia@oic.unibel.by, avdey@oic.unibel.by

Рассмотрены 4 прионовые болезни человека: болезнь Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстманна-Штреусслера-Шайнкера, фатальная семейная инсомния, куру. Представлены определение, этиопатогенез этих трансмиссивных губчатых энцефалопатий. Дано подробное описание клинической картины с акцентуацией на неврологические проявления каждой прионовой болезни человека. Приведены диагностика и профилактика этих заболеваний.

Ключевые слова: прионовые болезни, неврологические проявления.

4 human prionion diseases: Creutzfeldt-Yakob's disease, Herstmann-Shtreussler-Shainker's syndrome, fatal family insomnia, curu have been considered. The definition, etiopathogenesis of these transmissible spongy encephalopathies have been presented. Detailed description of a clinical picture with accent on neurological manifestations of each human prionion disease has been given. Diagnostics and prophylaxis of these diseases have been shown.

Key words: prionion diseases, neurological manifestations.

В последние годы интерес к прионовым заболеваниям в мире резко повысился в связи с эпидемией трансмиссивной спонгиозной энцефалопатии коров в Англии.

Группу медленных инфекций, всегда смертельных трансмиссивных губкообразных энцефалопатий, в последнее время принято обозначать прионовыми болезнями.

Этиопатогенез

Эти трансмиссивные губчатые энцефалопатии (ТГЭ) вызываются клеточным белком – прионом PrP^c (Prion Protein – cellular), претерпевшим превращение в аномальную конформацию PrP^{sc} (Prion Protein – scrapie), которая отличается от нормальной высоким процентом содержания β-складчатых структур, большой склонностью к агрегации и образованию амилоидных бляшек и фибрилл в центральной нервной системе. Уникальной особенностью приона являются отсутствие в его составе нуклеиновой кислоты, что не позволяет отнести его к вирусам, а также сохранение контагиозности после воздействия традиционными дезинфицирующими средствами (высокая температура, ультрафиолетовое облучение, формалин и др.). Накопление патологической формы PrP^{sc} ведет к массовой гибели нервных клеток и организма в целом.

Выделяют 2 основных варианта перехода PrP^c в PrP^{sc}:

1. При попадании в организм экзогенного PrP^{sc}; экзогенная патологическая молекула катализирует переход нормальной молекулы в патологическую.

2. При наследственных формах прионовых болезней наблюдаются мутации в гене PrnP, кодирующем белок PrP. Мутантная форма (PrP (PrPm)) может спонтанно (без участия PrP^{sc}) переходить в патологическую форму, накапливаться и начинать катализировать переход PrP^c в PrP^{sc}. В этом случае для начала развития заболевания не требуется появления экзогенной патологической формы.

Таким образом, прион состоит из молекул инфекционного прионного белка. *Основной путь передачи* инфекционного агента - алиментарный, у человека возможен *ятрогенный* тип передачи. Прион устойчив к формальдегиду, ультразвуку, ионизирующей радиации, ультрафиолетовому облучению, нуклеазам.

Классификация

В настоящее время известны болезни животных (скрепи у овец и коз, трансмиссивная энцефалопатия норок, хроническая изнуряющая болезнь находящихся в неволе оленя и лося, трансмиссивная губчатая энцефалопатия коров («бешенство коров») и 4 болезни человека, вызываемые прионами:

1. Болезнь Крейтцфельдта – Якоба (БКЯ).

2. Синдром Герстманна-Штреусслера – Шайнкера (СГШШ).
3. Фатальная семейная инсомния (ФСИ).
4. Куру.

БОЛЕЗНЬ КРЕЙТЦФЕЛЬДА – ЯКОБА

Описана Крейтцфельдом (1920) и Якобом (1921). Частота составляет 1 на 1000000 в год. 90% всех случаев БКЯ приходится на *классическую форму*, чаще болеют мужчины.

Несмотря на обилие данных, пока не удастся объяснить происхождение классической формы. Некоторое время обсуждалось алиментарное заражение. Для заболевших людей характерны повышенный травматизм и частые хирургические вмешательства в анамнезе. Не исключено, что представители некоторых профессий – пастухи, фермеры, медики – подвержены повышенному риску заболевания. Считается, что предрасположенность к спорадической форме БКЯ связана с полиморфизмом в 129 кодоне гена, кодирующем синтез клеточного прионного белка в организме.

Продромальные симптомы БКЯ неспецифичны и наблюдаются у 30 % больных. Они появляются за несколько недель и месяцев до возникновения первых признаков деменции и включают в себя астению, нарушения сна и аппетита, снижение массы тела и потерю либидо, нарушение памяти, внимания, мышления, изменение поведения. При этом в начальной стадии БКЯ может в течении некоторого времени напоминать болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, прогрессирующий надъядерный паралич, сосудистую энцефалопатию. Однако дальнейшее наблюдение за течением заболевания позволяет исключить эти болезни. Так, для БКЯ характерны быстро прогрессирующая деменция в сочетании с мозжечковой атаксией, миоклониями и экстрапирамидными симптомами. Смерть наступает в среднем через 1 год.

К настоящему времени выделяют 5 форм БКЯ в зависимости от особенностей морфологического распределения и от характера клинических проявлений:

- *тип Якоба, или кортико-стриато-спинальная форма*, в рамках которой возможно появление переднероговой симптоматики, напоминающей синдром бокового амиотрофического склероза;
- *тип Хейденхайна* с превалированием очагов в затылочной коре, при этом заболевание дебютирует со зрительных нарушений в виде агнозий;
- *диффузный тип (тип Штерна и Гарсена)* с очагами, сконцентрированными в базальных ган-

глиях и таламусе, в клинической картине при этом преобладает экстрапирамидная симптоматика;

- *атактический тип Броунелла-Оппенгеймера*, при котором грубо поражен мозжечок;
- *панэнцефалический тип*, при котором на первый план выступает пирамидный симптомокомплекс.

Чаще наблюдается постепенное развитие заболевания, реже – острый или подострый дебют.

По течению выделяют 3 формы болезни:

- медленное прогрессирование на первых этапах и быстро в финале;
- персистирующее прогрессирование;
- быстрое течение в начале болезни и более медленное в дальнейшем.

Диагностика

За исключением биопсии мозга, не существует специфической диагностики БКЯ.

Из *параклинических методов* исследования наибольшее диагностическое значение имеет ЭЭГ. В начальной стадии болезни ЭЭГ обычно нормальная. В развернутой же стадии заболевания выявляется повторяющаяся трифазная и полифазная активность острой формы амплитудой до 200 мкВ, возникающая с частотой 1,5 – 2 в секунду. Эти изменения патогномичны для БКЯ и делают прижизненный диагноз вероятным, хотя встречаются лишь в 50 – 60 % случаев. По мере прогрессирования заболевания частота комплексов снижается, общий фон ЭЭГ замедляется, могут появляться периоды электрического молчания.

При КТ появляется атрофия коры полушарий и мозжечка, при МРТ иногда выявляются гиперинтенсивные сигналы в проекции базальных ганглиев или таламуса.

При позитронно-эмиссионной томографии наблюдается региональное снижение метаболизма глюкозы, коррелирующее с патоморфологическими изменениями.

Хотя рутинный анализ ликвора нормален, специальные исследования ликвора позволяют выявить патогномичные для БКЯ изменения: патологические белки – 26 и 29 кД, нейрональную специфическую енолазу, мозговой белок 14 – 3 – 3, при чем последний является маркером прионных заболеваний.

Разработаны методы выявления антител к нейрофиламентам.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИ определяют уменьшение количества кортикальных нейронов, вакуолизацию ткани мозга, которая приобретает вид губки; глиальную, в основном астроцитарную пролиферацию, амилоидные бляшки, содержащие

прионовый белок, и отсутствие признаков воспаления. Указанные изменения регистрируются в коре головного мозга, стриатуме, таламусе, молекулярном слое мозжечка и верхней части ствола мозга.

В последние годы принята унифицированная диагностика БКЯ. В соответствии с этим выделяют:

- *достоверную БКЯ* – устанавливается патоморфологически;

- *вероятную* – относят случаи прогрессирующей деменции, типичны изменения на ЭЭГ и также наличие 2 из следующих клинических признаков миоклоний, зрительных или мозжечковых нарушений (атаксии), пирамидных или экстрапирамидных нарушений, акинетического мутизма;

- *возможную* – те же критерии, что и при вероятной, но при отсутствии изменений на ЭЭГ и при длительности заболевания 2 года.

От 5 до 15% случаев БКЯ носят семейный характер. Их возникновение связывают с мутацией гена в кодоне 1178, отвечающего за синтез нормальной клеточной изоформы прионового белка (ген PRNP) (замена аспартаговой кислоты на аспарагин в 178 –й позиции молекулы PrP). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и дебютирует на 5 – 10 лет раньше, чем при классической форме, течение заболевания такое же. Существуют изолированные этнические группы, где заболеваемость БКЯ в 30 – 100 раз выше, чем для населения в целом, что обусловлено особенностями генотипа и специфичностью мутаций. Это – ливийские евреи (Средний Восток и Средиземноморье), словацкие и чилийские общины, в которых распространены внутрисемейные браки.

Единственный доказанный способ передачи БКЯ – ятрогенный, при трансплантации донорской зараженной рогаговы и твердой мозговой оболочки, при лечении препаратами человеческого гормона роста и гонадотропинов, при использовании инфицированных инструментов и внутримозговых электродов при нейрохирургических операциях. Описаны единичные случаи БКЯ среди нейрохирургов, патологоанатомов и ветеринарных работников. При этом очевиден драматизм в психологическом, этическом и медико-юридическом аспектах. инкубационный период колебался от 4 до 30 лет (в среднем 17 лет), и в клинике преобладали мозжечковые симптомы.

Интерес к прионовым болезням в мире значительно возрос в связи с эпидемией трансмиссивной спонгиозной энцефалопатии коров (так называемое «бешенство коров») в Англии. Ее возбудителем оказался прион. К июлю 1997 года в Англии зарегистрировано 21 спорадическое наблюдение

нового варианта БКЯ, названного «британским». Этот вариант характеризовался более ранним, чем обычно началом. Возраст больных колебался от 16 до 40 лет. При генетическом тестировании не было выявлено известных мутаций, указывающих на наследственный характер заболевания, так же как не отмечено потенциальных ятрогенных факторов. В связи с этим все случаи были отнесены к спорадическим. Между тем спорадическая БКЯ очень редко встречается в возрасте до 40 лет (не чаще 2 – 3 % случаев). Так как в процессе патогистологического исследования мозга умерших больных были выявлены изменения, сходные с таковыми при трансмиссивной спонгиозной энцефалопатии коров, то возникло предположение о возможности заражения людей через продукты, производимые из коров. Прямых доказательств возможности заражения человека от коров при употреблении в пищу молочных или мясных продуктов не получено, как и нет данных, опровергающих это предположение. Все решат дальнейшие исследования. Клинически в дебюте отмечены ранее не описываемые особенности: психические нарушения в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, реже дизестезия в лице и конечностях. Спустя недели и месяцы присоединяются неврологические нарушения, в основном мозжечковые. На поздних этапах болезни развиваются нарушения памяти и деменция, миоклонии или хорея, реже – пирамидные симптомы. На ЭЭГ отсутствуют характерные для БКЯ изменения. Патоморфологические исследования мозга таких больных тоже отличаются. Для британского варианта БКЯ характерны амилоидные бляшки, окруженные вакуолями, спонгиозными изменениями, чаще всего в базальных ганглиях с выраженным таламическим астроцитарным глиозом; скоплением прионовых белков, включая внутриклеточные отложения в церебральной и мозжечковой коре (особенно в молекулярном слое).

СИНДРОМ ГЕРСТМАНА-ШТРЕУССЛЕРА-ШАЙНКЕРА (СГШШ)

Относится к семейным заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования. Оно регистрируется в популяции с частотой 1 случай на 10 млн. населения. Болезнь начинается на 3-4-м десятилетии жизни и продолжается в среднем 5 лет. Она дебютирует мозжечковыми нарушениями, иногда присоединяется деменция. В общей клинической картине выражены мозжечковые симптомы, хотя могут преобладать экстрапирамидные нарушения, а в других случаях – паралич зрения, глухота и слепота. К особенностям клинической

картины следует отнести отсутствие сухожильных рефлексов на ногах при наличии разгибательных патологических знаков, миоклонии редко.

Имеется несколько *генетических подтипов* этого заболевания.

- Большинство генетических подтипов СГШШ характеризуются заменой *пролина на лейцин в кодоне 102 PrP-гена*. Клинически это проявляется мозжечковой атаксией, пирамидными парезами, амиотрофиями, фасцикуляциями, миоклониями, афазией, аграфией, агнозией, деменция развивается поздно. В тканях мозга обнаружены амилоидные бляшки, негрубые спонгиформные изменения, атрофия проводниковых систем спинного мозга и мозгового ствола, а также подкорковых ядер.

- Возможна *мутация в кодоне 105 (замена пролина на лейцин)*. В клинической картине при этом определяются спастический парапарез, эмоциональная неустойчивость; морфологически выявляются амилоидные бляшки в коре мозжечка, реже в мозжечке и подкорковых ядрах, грубый глиоз.

- *Замена аланина на валин при мутации в кодоне 117* характеризуется нарастанием с каждым поколением выраженности психических нарушений, пирамидной недостаточности; морфологически определяются амилоидные бляшки, нейрональная дегенерация и умеренные спонгиформные изменения.

- *Мутация в кодоне 198 (замена фенилаланина на серин)* клинически характеризуется деменцией, атаксией, паркинсонизмом, параличом зрения на ранней стадии болезни; морфологически описаны амилоидные бляшки, нейрофибрилярные сплетения, легкие спонгиформные изменения.

- *Мутация в кодоне 217 (замена глутамина на аргинин)* клинически проявляется деменцией, затем атаксией, дисфагией, спутанностью сознания; морфологически отмечены нейрофибрилярные сплетения в неокортексе, амилоидные бляшки в коре мозга и мозжечке.

ФАТАЛЬНАЯ СЕМЕЙНАЯ ИНСОМНИЯ

Относится к аутосомно-доминантному заболеванию (мутация в кодоне 178). Характеризуется прогрессирующей бессонницей, симпатической гиперактивностью (гипертензией, гипертермией, гипергидрозом, тахикардией), тремором, атаксией, гиперрефлексией, миоклониями, нарушениями внимания, памяти, дезориентацией, галлюцинациями. У этих больных нарушены циркадные ритмы секреции мелатонина, пролактина и гормона роста, секреция АКТГ снижена, кортизола – повышена.

КУРУ

Болезнь человека, регистрируемая в одном племени Папуа Новой Гвинеи, возникает в результате ритуального каннибализма – употребления в пищу мозга умерших соплеменников. Клинически для него характерны атаксия, тремор, деменция. Смерть наступает примерно через год. Заболевание утратило актуальность, поскольку традиции каннибализма исчезли.

ЛЕЧЕНИЕ прионовых заболеваний человека не разработано. В настоящее время осуществляется ряд мероприятий *по профилактике* прионовых инфекций. Наряду с ограничением использования лекарственных препаратов, приготовленных из тканей коров, прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения. в ряде стран введены ограничения на трансплантацию твердой мозговой оболочки. Поскольку передача от человека к человеку предполагает прямую инокуляцию инфекционного материала, при работе с биологическими жидкостями больных необходимо использовать резиновые перчатки. Инструменты рекомендуется дезинфицировать путем парового автоклавирования при температуре 132°C в течение 1 часа, при температуре 121°C в течение 4 – 5 часов или помещения в раствор гидроксида натрия на 1 ч при нормальной температуре.

Таким образом, изучение прионов и связанных с ними заболеваний является новой быстро развивающейся областью биомедицинских исследований, результаты которых могут быть использованы для выяснения причин более распространенных нейродегенеративных заболеваний (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз).

Литература

1. Н.В. Верещагин, И.А.Завалишин, В.М.Ройхель и др. Прионы и нейродегенеративные заболевания человека //Клиническая медицина. - 1998. - № 5. - С. 4 – 7.
2. В.И. Вотяков, И.И. Протас, М.К. Недзьведь, Н.Д. Коломиец. Амиотрофический лейкоспонгиоз. – Минск, 1990. - 128 с.
3. С.И. Гривенников, С.Л.Стволинский. Прионные белки и нейродегенеративные заболевания // Нейрохимия. - 1998. - № 4. - С. 343 – 350.
4. И.А.Завалишин, Т.С. Гулевская, М.А. Пирадов и др. патология головного мозга при болезни Крейтцфельда-Якоба // Журнал невропатологии и психиатрии. - 2000. - № 8. - С. 10 – 15.
5. В.А. Зуев. Медленные вирусные инфекции человека и животных. - М.: Медицина, 1988. - С. 151 – 202.
6. В.А. Зуев, И.А. Завалишин, В.М. Ройхель. Прионные болезни человека и животных //Руководство для врачей. – М., 1999. - 191с.
7. В.С. Рукосуев, А.А. Жаворонков. Прионовые болезни и амилоидоз головного мозга //Архив патологии. - М., 1999. - Т. 61. - № 2. - С. 50 – 55.
8. Н.Н. Яхно, Т.Д. Жученко, Д.Р. Штульман и др. Болезнь Крейтцфельда – Якоба // Неврологический журнал. - 1997. - № 5. - С. 31 – 37.
9. P. Beauvais. La maladie de Creutzfeldt-Jakob. La plus important des maladies a prion//La Presse Medical. - 1997. - P. 26.