ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

**Под редакцией профессора,
академика РАН Н.Д. Ющука,
профессора Ю.Я. Венгерова**

УЧЕБНИК

2-е издание,
переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечебное дело» и 060105.65 «Медико-профилактическое дело» по дисциплине «Инфекционные болезни»

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

3. ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Прионные болезни составляют вторую группу медленных инфекций ЦНС.

В нее входят следующие заболевания:

- Куру.
- Болезнь Крейтцфельдта–Якоба.
- Болезнь Герстманна–Штраусслера–Шейнкера.
- Фатальная семейная бессонница.

3.1. Болезнь Крейтцфельдта–Якоба

История и распространение. Болезни животных, относимые к прионным, известны более 200 лет, однако активное их изучение началось в последние 50 лет. В 1946 г. была установлена заразность скрепи — болезни овец, которая проявлялась поражением ЦНС, обусловленным тяжелыми дистрофическими изменениями головного мозга.

В дальнейшем было доказано, что аналогичные по характеру поражения ЦНС возникают при куру — болезни, эндемичной среди папуасов на островах Новой Гвинеи, обусловленной заражением при употреблении в пищу мозга умерших. После прекращения ритуального каннибализма болезнь исчезла. Установлена белковая природа возбудителя, который получил название «прион».

В последнее десятилетие XX века в Англии отмечено заметное учащение известной ранее болезни Крейтцфельдта–Якоба. Со времени регистрации первых заболеваний умерли около 80 человек и клинически диагностировано около 1 тыс. случаев. Заболевание стали регистрировать и в других странах Европы. Их особенностями были молодой возраст больных и быстрое прогрессирование болезни. Установлена связь между этими заболеваниями и эпи-

демией губчатой энцефалопатии коров («коровьего бешенства»). Многие исследователи прогнозируют рост заболеваемости человека болезнью Кройтцфельдта–Якоба.

Этиология. Возбудитель — низкомолекулярный протеин, *PrP* (*Prion Protein*), мембранный белок; его кодирует ген *Prnp*. *PrP* обнаружен у многих млекопитающих, птиц, дрожжевых грибов. В эксперименте установлено, что удаление гена *Prnp* делало животных невосприимчивыми к прионной инфекции. Прионовый белок обнаружен не только в нервной, но и в других тканях, например, в мышцах.

Прионная инфекционная форма *PrP* (*PrPSc*) имеет строение, идентичное нормальной клеточной форме (P_2P^C), но отличается конформацией, т.е. пространственной структурой молекулы. Вследствие измененной конформации молекулы патогенный прион-протеин устойчив к действию протеаз, различным физическим воздействиям. Так, он сохраняется при кипячении более 1 ч, при высушивании — в течение 2 лет, гораздо устойчивее вирусов к спиртам, формальдегиду, кислотам, УФ-облучению, гамма-лучам, гидролизу ферментами.

Эпидемиология. Источником патогенных прионов может быть их носитель — больной человек или корова; не исключено, что и другие животные, подверженные губчатой энцефалопатии.

Распространение в последнее время «коровьего бешенства» среди животных обусловлено промышленным производством и массовым использованием для кормления пищевых добавок, содержащих животный белок. Для приготовления добавок используют все части тела различных павших животных, включая мозг, кости, мышцы. Заражение человека происходит при употреблении мозга и мяса больных или зараженных коров. Возможность заражения при употреблении мяса других животных, а также молочных продуктов не доказана.

Человек может быть источником возбудителя при имплантации внутричерепных электродов, при других нейрохирургических вмешательствах в случае использования недостаточно простерилизованного инструментария, при пересадке роговицы, лечении гормонами роста и гонадотропинами, полученными из гипофиза человека.

Однако до последних двух десятилетий основную массу пациентов с болезнью Крейтцфельдта–Якоба составила спорадическая форма, возникающая, вероятно, в результате спонтанной транс-

формации нормального PrP^C в патологический PrPSc. Возможна мутация в гене, кодирующем синтез прионов, передающаяся по наследству (семейные формы болезни). Эти лица могут быть источником ятрогенной формы болезни. Вопросы восприимчивости к болезни Крейтцфельдта–Якоба изучены плохо. Экспериментально показано, что инфицирующая доза при энтеральном заражении в миллион раз больше, чем при интрацеребральном. PrPSc не обладает антигенными свойствами, поэтому иммунная система специфически на него не реагирует. Существенная роль в развитии болезни принадлежит генетическим факторам.

Патогенез. Проникая в пищеварительный тракт, прионы захватываются лимфоидными элементами тонкой кишки, затем проникают в другие органы лимфатической системы, где возможно их накопление. Далее они попадают через нервные окончания в аксоны, где происходит их дальнейшее накопление. После этого прионы начинают продвигаться к спинному и головному мозгу. В эксперименте показано, что пораженные органы могут содержать до 10×10^6 инфекционных единиц в 1 г, однако патологические изменения возникают только в головном мозге. Возможно, одна из причин избыточного накопления прионов в ЦНС — их устойчивость к действию протеаз. Накопление частиц прионов ведет к нарушению функций нейронов, а затем к их гибели, что сопровождается развитием соответствующей неврологической симптоматики.

Патоморфологические изменения. Выявление этих изменений имеет решающее диагностическое значение, так как методы прижизненной диагностики находятся в стадии разработки. Макроскопически отмечают уменьшение массы мозга, уплощение извилин. Микроскопические изменения головного мозга характеризуются четырьмя классическими признаками: губчатыми (спонгиозными) изменениями, уменьшением количества нейронов, пролиферацией астроцитов, образованием амилоидных бляшек.

При микроскопии в сером веществе коры головного мозга выявляют множество вакуолей размером до 50 мк, которые могут сливаться, образуя микроцисты. Аналогичные изменения обнаруживают в области гиппокампа, подкорковых ганглиев, таламусе и, как правило, в коре мозжечка.

Эти изменения сопровождаются прогрессирующим уменьшением количества нейронов, которые замещаются астроцитами.

И в сохранившихся нейронах, и в пролиферирующих астроцитах выявляют дистрофические изменения.

При болезни Крейтцфельдта–Якоба нередко в веществе мозга, особенно в клетках мозжечка, происходит образование амилоидных бляшек. Важно отметить, что при болезни Кройтцфельдта–Якоба, а также других прионных болезнях, в отличие от медленных инфекций ЦНС вирусной этиологии, не обнаруживают демиелинизации нервных волокон и заметного поражения спинного мозга.

Клиническая картина. Выделяют четыре формы болезни:

- спорадическую;
- семейную;
- ятрогенную;
- новую «атипичную форму».

Спорадическая форма болезни в прошлом была доминирующей, заболеваемость составляла 0,5–1,0 на 1 млн жителей, возраст больных от 17 до 82 лет, чаще 35–75 лет. Длительность болезни составляет от нескольких недель до 8 лет, в среднем около 6 мес.

Наследственную передачу болезни наблюдают в 10–15% семей, в которых случаи болезни регистрировали ранее.

Ятрогенные заражения редки. Возраст больных различен. Инкубационный период зависит от механизма заражения и других факторов и составляет при внедрении возбудителя непосредственно в ЦНС от 10 до 30 мес, а при заражении при лечении гормональными препаратами достигает 5 лет и более (до 35 лет).

«Атипичная форма» болезни, возникающая, вероятно, вследствие алиментарного заражения, характеризуется более молодым возрастом больных и некоторыми особенностями течения болезни. Инкубационный период предположительно может достигать 20 лет. В развитии этой формы большое значение придают генотипическим особенностям инфицированных.

Клиническая картина болезни складывается из трех синдромов:

- расстройства чувствительности и поражения органов чувств;
- двигательных расстройств;
- нарушения психики.

Динамика развития болезни разнообразна. Чаще ранними симптомами бывают нарушения корковых функций — снижение памяти, внимания, утрата профессиональных навыков, апраксия, моторная афазия, галлюцинации, деменция, зрительная агнозия,

нарушения поведения и эмоциональные расстройства (апатия, эйфория). Менее постоянны сенсорная афазия, алексия, нарушения схемы тела.

Из двигательных расстройств наблюдаются спастические или вялые парезы, тазовые расстройства, нарушение координации движений, атаксия, гиперкинезы, дизартрия. Поражаются глазодвигательный и зрительный нервы. Нарушается мышечный тонус, возможно развитие паркинсонизма. Снижается болевая, температурная, тактильная и глубокая чувствительность, возможны мышечные боли и парестезии. Характерно полное отсутствие общих инфекционных симптомов, патологических изменений в крови и воспалительных изменений СМЖ.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Клинический диагноз носит предположительный характер, его подтверждают только биопсией мозга. Другие методы диагностики разрабатываются. Прионы могут быть обнаружены в лимфатических узлах и других органах. Окончательный диагноз устанавливают только на аутопсии.

Существует клиническое сходство с другими медленными инфекциями ЦНС, пресенильной деменцией, болезнью Альцгеймера, лейкоэнцефалитами, объемными процессами головного мозга.

Лечение. Лечение симптоматическое и патогенетическое.

Прогноз. Прогноз всегда неблагоприятный.

Профилактика. Профилактика состоит в проведении комплекса санитарно-ветеринарных мероприятий (уничтожение инфицированных животных, отказ от пищевых добавок, содержащих животный белок, запрет на ввоз подозрительного мяса из стран, входящих в группу риска, исследование мясных туш на наличие прионов).

Контрольные вопросы

- Дайте определение понятия.
- Укажите ее распространение.
- Опишите вирусные медленные инфекции и прионные болезни, основные медленные инфекции вирусной этиологии.
- Опишите подострый склерозирующий панэнцефалит.
- Опишите основные прионные болезни.
- Опишите болезнь Крейтцфельдта–Якоба (распространение, этиология, прионы, патологические прионы). Каковы эпидемиологические варианты?