

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Кафедра инфекционных болезней с курсом детских инфекций

# ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Выполнил: студент 514 группы  
Башлыков Георгий Дмитриевич

Тюмень 2017

# ПРИОНЫ



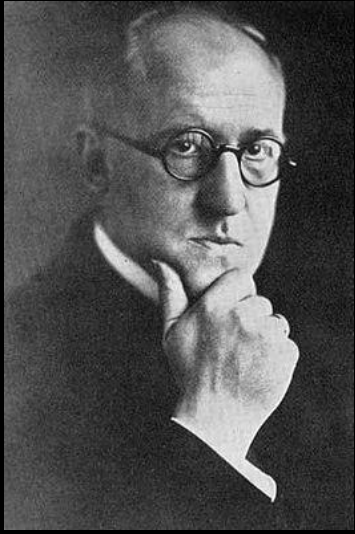
Прионные болезни — группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением головного мозга и летальным исходом

Прионы — особый класс инфекционных агентов, представленных белками с аномальной третичной структурой и не содержащих нуклеиновых кислот. Это положение лежит в основе прионной гипотезы

# ПРИОНЫ

Все известные прионы вызывают формирование амилоидов — белковых агрегатов, включающих плотно упакованные  $\beta$ -слои. Амилоиды представляют собой фибриллы, растущие на концах, а разлом фибриллы приводит к появлению четырёх растущих концов. Инкубационный период прионного заболевания определяется скоростью экспоненциального роста количества прионов, а она, в свою очередь, зависит от скорости линейного роста и фрагментации агрегатов (фибрилл). Для размножения приона необходимо исходное наличие нормально уложенного клеточного прионного белка; организмы, у которых отсутствует нормальная форма прионного белка, не страдают прионными заболеваниями.

# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ



А.М.Якоб



Г.Г.Крейцфельдт

В 1920-х годах Ганс Герхард Крейцфельдт и Альфонс Мария Якоб исследовали новое неизлечимое заболевание нервной системы человека, главным признаком которого было образование полостей в ткани мозга. Впоследствии эта болезнь была названа их именем

В 1957 году Карлтон Гайдюзек и Винсент Зигас описали неврологический синдром, распространённый у народа форе, живущего в высокогорьях Папуа — Новой Гвинеи.



С.Прузинер

В 1982 году Стенли Прузинер из Калифорнийского университета в Сан-Франциско сообщил, что его группа выделила гипотетический инфекционный агент (прион) и что он состоит в основном из одного белка

# УСТОЙЧИВОСТЬ

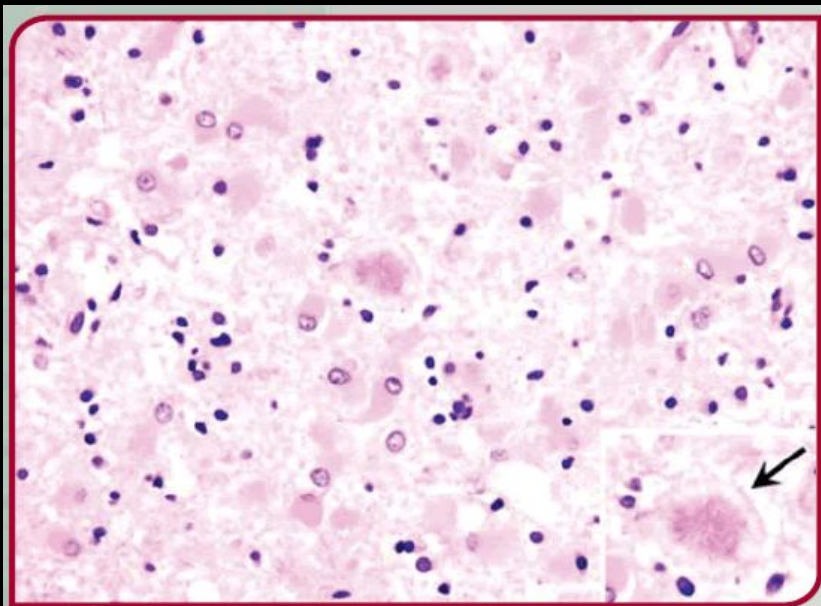


Рис. 5. Гистопатологические изменения во фронтальной коре у пациента, умершего от нвБКЯ в США. Показана астроглиальная реакция, вакуолизация ткани мозга на месте погибших нейронов показана стрелкой – окраска гематоксилин/эозин, увеличение  $\times 40$  по данным CDC, 2005

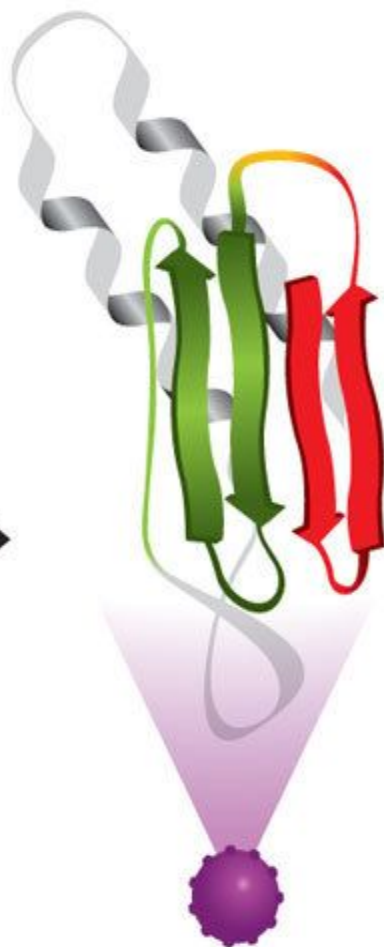
Прионная форма белка чрезвычайно стабильна и накапливается в поражённой ткани, вызывая её повреждение и, в конечном счёте, отмирание. Стабильность прионной формы означает, что прионы устойчивы к денатурации под действием химических и физических агентов, поэтому уничтожить эти частицы или сдержать их рост тяжело. Прионы существуют в нескольких формах — штаммах, каждый со слегка отличной структурой.

# МОРФОЛОГИЯ И РАЗМНОЖЕНИЕ

Для обозначения конформационной формы клеточного прионного белка, имеющей инфекционные свойства, используют обозначение PrP<sup>Sc</sup>. Инфекционность прионного белка обозначают первые буквы наиболее распространённой прионной болезни — скрепи — «Sc» (от англ. scrapie). Инфекционные формы прионов — низкомолекулярные (молекулярная масса 27–30 кДа) белковые частицы, иногда обозначаемые как PrP<sup>27–30</sup>, длина их полипептидной цепи составляет 253–254 аминокислотных остатка. Процесс накопления инфекционного прионного белка обусловлен контактом двух молекул — исходного белка PrP<sup>C</sup> и инфекционного прионного белка PrP<sup>Sc</sup>. В процессе взаимодействия с нормальным клеточным белком PrP<sup>C</sup> инфекционный белок индуцирует в нём структурные (конформационные) изменения и превращает его в себе подобный, необратимо инфекционный белок. Таким образом, процесс накопления инфекционного прионного белка происходит не в результате синтеза в заражённом организме молекул PrP<sup>Sc</sup>, а вследствие конформационных изменений уже присутствующих в организме нормальных молекул PrP<sup>C</sup>. Процесс накопления инфекционного прионного белка носит лавинообразный характер. Если клетки инфицируются одиночными инфекционными молекулами, число молекул PrP<sup>Sc</sup>, образующихся в течение суток, достигает 500–1000, в течение года — до полумиллиона. Это неизмеримо меньше по сравнению со скоростью размножения бактерий и вирусов (многие миллионы частиц в течение часов), что объясняет большую длительность инкубационного периода прионовых болезней.



Клеточная форма PrPC



Прионная форма PrPSc



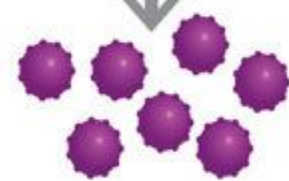
Эндогенный клеточный PrPC



Взаимодействие между PrPC и PrPSc



Превращение PrPC в PrPSc



Накопление PrPSc

# КЛАССИФИКАЦИЯ

У человека известны 4 нозологических варианта прионных болезней:

- БКЯ (спорадическая, семейная и инфекционные формы) — ятрогенная и новый вариант;
- синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера;
  - семейная смертельная бессонница;
  - куру.





# СИНДРОМ ГЕРСТМАНА– ШТРЕУССЛЕРА–ШЕЙНКЕРА

Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера — редкое семейное заболевание, которое относят к генетически обусловленным формам спонгиозных энцефа-лопатий с аутосомно-доминантным типом наследования (мутации гена PRNP). Заболевание регистрируют с частотой 1 случай на 10 млн населения. Клинические проявления болезни регистрируют на 3-м или 4-м десятилетии жизни. В отличие от БКЯ деменция может не проявляться. Начальные проявления болезни — мозжечковые нарушения. В зависимости от локализации мутации в PRNP, в развернутой стадии болезни могут доминировать мозжечковые или экстрапирамидные расстройства, паралич зрения или глухота и слепота. Продолжительность болезни 4–5 лет.

# ФАТАЛЬНАЯ СЕМЕЙНАЯ ИНСОМНИЯ



Впервые описана в 1986 г. Семейная смертельная бессонница — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. При этом заболевании регистрируют мутацию в 178-м кодоне, которую также регистрируют и у больных БКЯ. Какое заболевание будет развиваться, зависит от того, какая аминокислота находится в положении 129: если метионин, то развивается семейная смертельная бессонница, если валин, то развивается БКЯ. Описана семья, в которой зарегистрирована мутация в 183-ем кодоне. К 2003 г. описано 26 семей из итальянских и итало-американских семей. Заболевание может дебютировать в возрасте от 25 лет до 71 года и имеет переменное по длительности течение (от 6–13 мес до 24–48 мес). Основные клинические признаки заболевания: некурабельная бессонница, утрата циркадных ритмов, двигательные расстройства и деменция. К ранним симптомам относят вегетативные нарушения: изменения потоотделения и саливации, запоры, гипертензию, тахикардию, тахипноэ, иногда лихорадки. Спонгиозные поражения в коре головного мозга встречаются редко, преимущественно они локализируются в ядрах таламуса.

# БОЛЕЗНЬ КУРУ

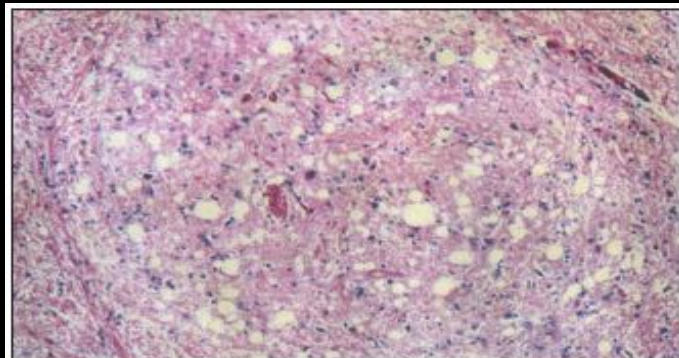
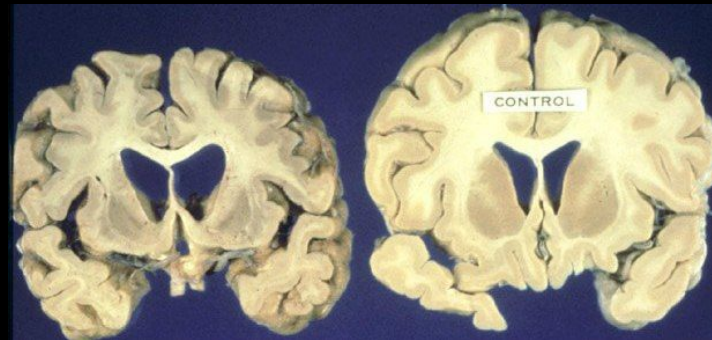
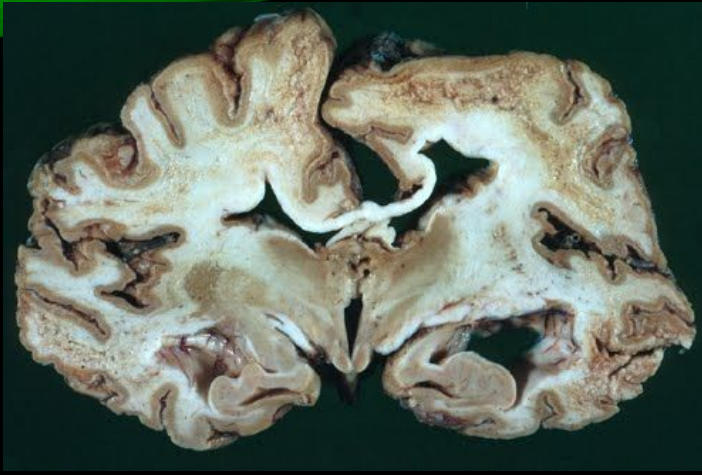


Рис. 1. Гистологический срез головного мозга мужчины, погибшего от куру

Куру была первой болезнью из группы прионных, инфекционность которой была доказана экспериментальным заражением обезьян биологическим материалом, полученным от людей. Куру — эндемическая медленная инфекция, встречающаяся в восточной части о. Новая Гвинея. Впервые болезнь была обнаружена в 1953 г., а затем описана американским исследователем D. Gajdusek в 1957 г. Заболевание было выявлено у племён народности форе, которые практиковали обычаи ритуального каннибализма. Представители данных племён, включая детей, употребляли в пищу мозг своих предков без термической обработки. Когда традиции каннибализма были упразднены законодательным порядком, заболеваемость на острове резко упала, и в конце XX века случаи заболевания регистрировались только у лиц, родившихся до 1956 г., когда произошла официальная отмена каннибализма. Заболевание может начаться в возрасте от 5 до 60 лет и старше. Инкубационный период длительный, от 5 до 30 лет (в среднем 8,5 лет).

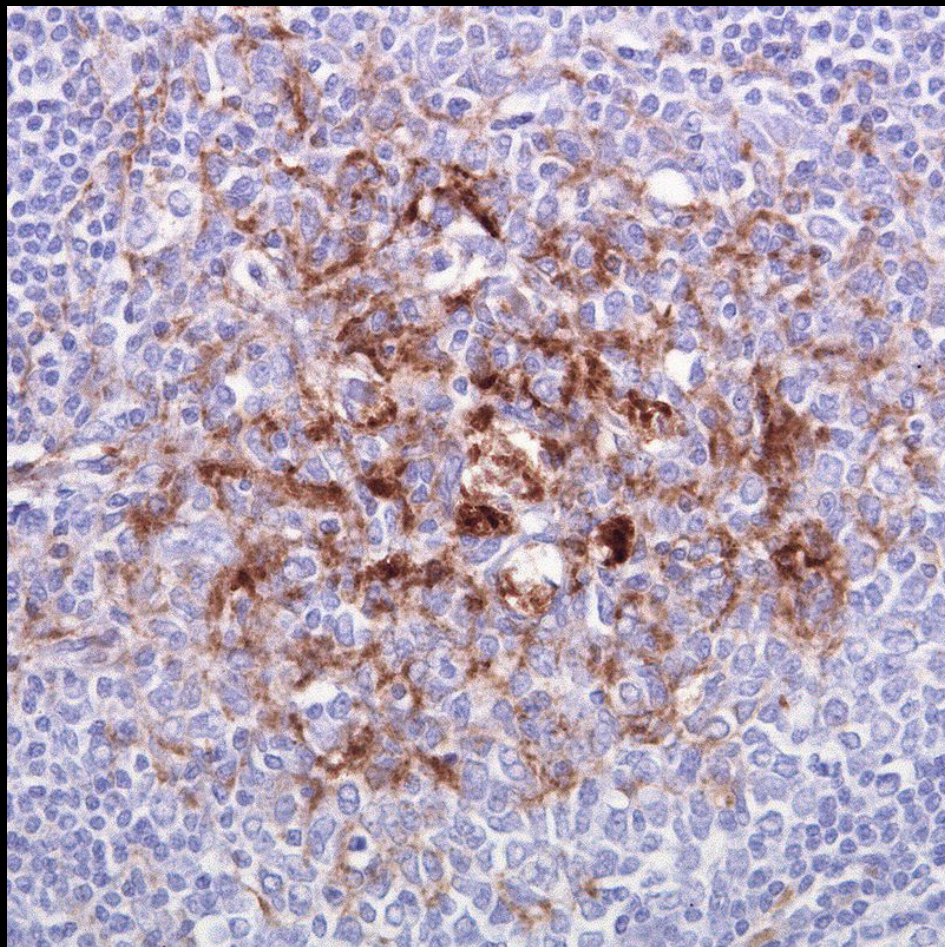
# БОЛЕЗНЬ КУРУ: КЛИНИКА



Центральный клинический симптом этого заболевания — прогрессирующая мозжечковая атаксия. Затем присоединяются дизартрия, тремор головы, неконтролируемый смех («куру» переводится как «смеющийся» или «дрожащий от страха»). Заболевание длится от 4 мес до 3 лет. Больные погибают от ДН или бронхопневмонии на фоне выраженной мышечной гипотонии и мышечной слабости. Деменция наступает только на поздних стадиях болезни. ЭЭГ обычно не изменена. На вскрытии выявляют атрофию мозжечка, преимущественно червя. Микроскопически также наибольшие изменения локализуются в мозжечке. Они выражаются в утрате нейронов, глиозе и амилоидных бляшках. В коре большого мозга изменения представлены неярко выраженным спонгиозом нейропиля.



# БОЛЕЗНЬ КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

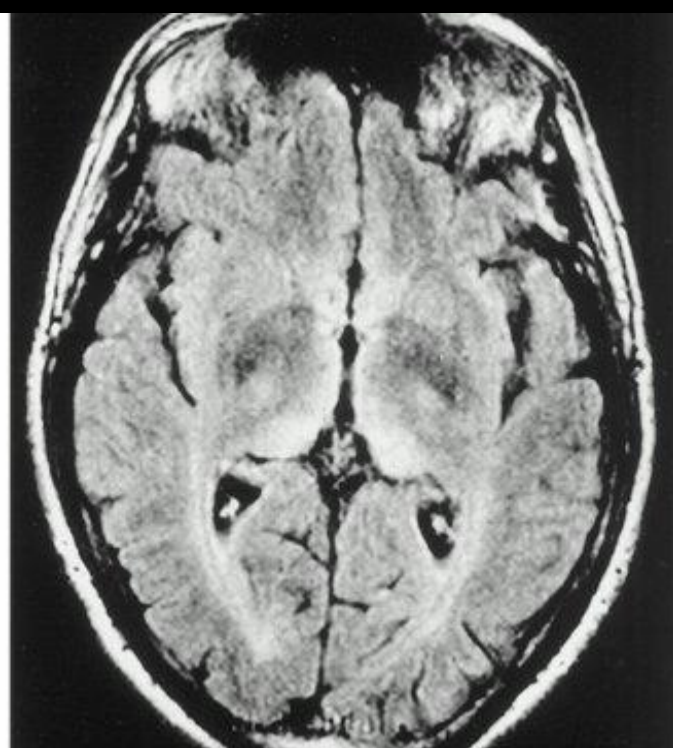
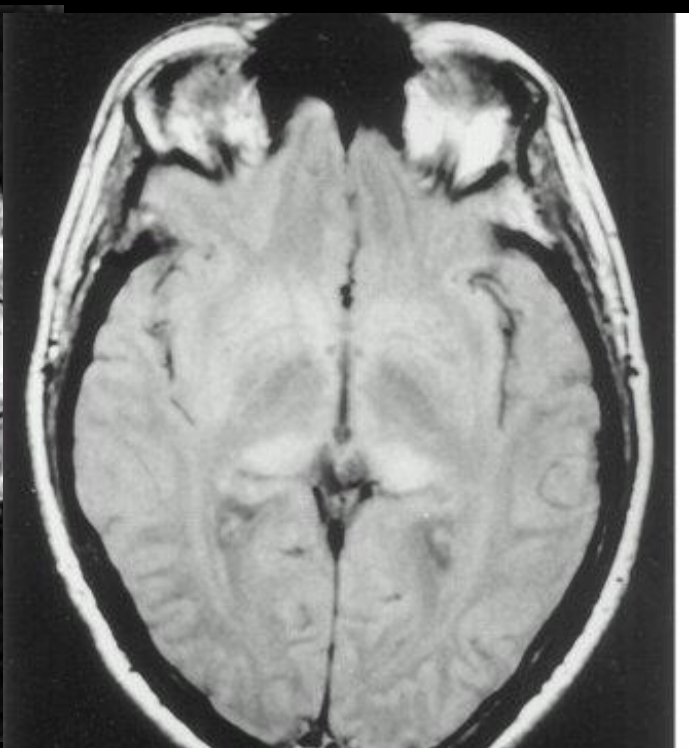


Спорадическая форма БКЯ распространена во всём мире. Годовая заболеваемость составляет 0,3–1 случай на 1 млн. жителей. Заболевание обычно регистрируют в старшей возрастной группе, его пик приходится на 60–65 лет. Больные этой формой болезни могут быть источником ятрогенной БКЯ. Семейную форму болезни, обусловленную мутациями в гене PRNP, наблюдают в 10–15% семей, где ранее был диагностирован случай БКЯ.

# Ятрогенная БКЯ

Ятрогенную БКЯ можно рассматривать как внутрибольничную инфекцию. В настоящее время доказано, что этот вариант БКЯ обусловлен реализацией искусственного механизма передачи возбудителя.

К этой форме относят случаи БКЯ, если в эпидемиологическом анамнезе пациента установлено какое-либо медицинское вмешательство, связанное с источником — возможным носителем инфекционных прионных белков. Серьёзному риску подвергаются реципиенты твёрдой мозговой оболочки, спинного мозга, роговицы, донорской крови. Опасным в эпидемиологическом плане считают введение пациенту экстракта гипофиза человека (гормон роста и гонадотропин), а также введение лекарственных препаратов, приготовленных из головного мозга и других органов животных. В общей сложности известны 174 случая ятрогенной БКЯ, зарегистрированных в мире к 1998 г. При новом варианте болезни источником возбудителя служат животные. Этот вариант болезни появился вслед за эпизоотией губчатой энцефалопатии коров в Англии. Доказана генетическая близость прионов коров, погибших от губчатой энцефалопатии, и прионов, полученных от больных новым вариантом БКЯ.



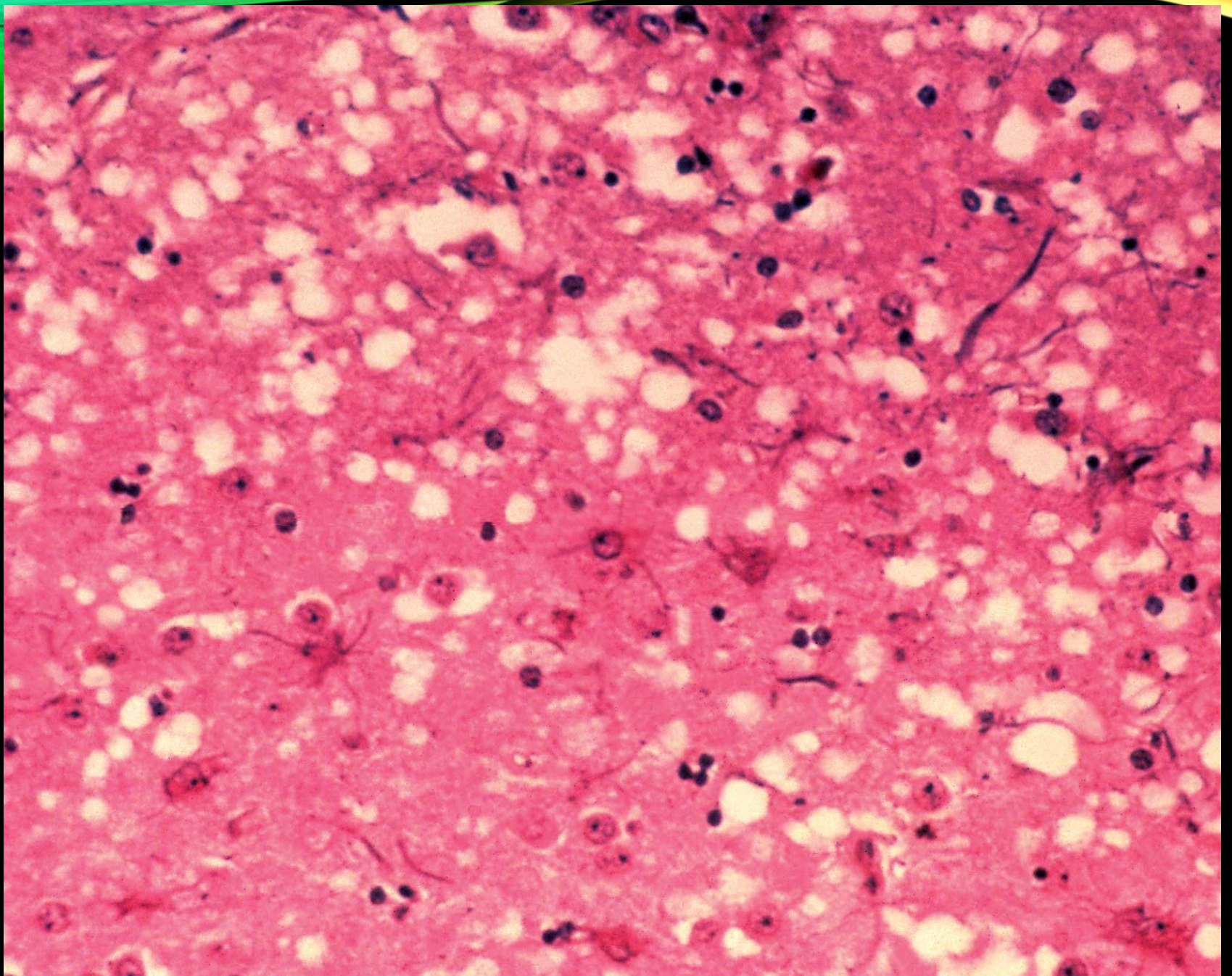
# КЛИНИКА БКЯ

Классическое клиническое проявление— прогрессирующая деменция в сочетании с миоклонией. На ЭЭГ выявляют типичные периодические комплексы, в составе СМЖ патологию не обнаруживают. Эпидемиологические исследования показали, что случаи прогрессирующей деменции в сочетании со следующими синдромами): миоклонусом, корковой слепотой, пирамидной, экстрапирамидной или мозжечковой недостаточностью, типичными изменениями ЭЭГ (двух-трёхфазные острые волны с частотой 1–2 Гц). Также выявляют атипичные варианты с продолжительностью болезни более 2 лет. Также атипичными считают формы болезни, проявляющиеся мозжечковыми нарушениями в большей степени, чем психическими (атактическая форма). Описаны варианты БКЯ с преобладанием в клинической картине симптома корковой слепоты. К панэнцефалитическому типу БКЯ относят случаи с дегенерацией белого вещества мозга и губчатой вакуолизацией серого вещества. При выраженной мышечной атаксии на ранних этапах болезни диагностируют амиотрофический вариант БКЯ.



# НОВАЯ ФОРМА БОЛЕЗНИ

Новый вариант БКЯ клинически отличается от классического тем, что заболевание дебютирует психическими нарушениями в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, иногда регистрируют дизестезии лица и конечностей. Через несколько недель или месяцев присоединяются неврологические нарушения, в основном мозжечковые. В позднем периоде болезни отмечают нарушения памяти, демен-цию, миоклонии или хорею, пирамидные симптомы. На ЭЭГ обычно отсутствуют характерные для БКЯ изменения. Больные погибают в течение первого полугодия, редко доживают до года, ещё реже до 2 лет. Описаны такие галопирующие случаи, когда заболевание протекает по типу острого энцефалита, и больной погибает в течение нескольких недель.



# ДИАГНОСТИКА

Стандарт диагностики прионных болезней не разработан.

- 1.ЭЭГ..
- 2.МРТ
- 3.Исследование СМЖ.
- 4.Исследование крови.
- 5.Молекулярно-генетические исследования. В настоящее время разработаны методы иммуноблоттинга с применением моноклональных антител (МКА-15В3), позволяющих распознавать PrPSc и PrPC .
- 6.Применяют методы ПЦР, позволяющие проводить секвенирование генома человека и анализ локализации мутаций гена PRNP.
7. Исследование аутопсийного материала. Выявляют Status spongiosus (формы вакуолизации нервной ткани), признаки церебрального амилоидоза, образование характерных амилоидных бляшек.
8. Биологические методы диагностики. Трансгенные мыши, несущие ген, кодирующий нормальный PrP человека, рекомендованы ВОЗ для тестирования инфекционной активности материалов, подозрительных на контаминацию прионами.



**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ**