

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181186188>

## Прионные заболевания человека: современные аспекты

Н.Н. ЗАВАДЕНКО<sup>1\*</sup>, Г.Ш. ХОНДКАРЯН<sup>1</sup>, Р.Ц. БЕМБЕЕВА<sup>1</sup>, А.А. ХОЛИН<sup>1</sup>, Е.Н. САВЕРСКАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

Прионные заболевания, или трансмиссивные губкообразные энцефалопатии — группа нейродегенераций, характеризующиеся быстро прогрессирующими деменцией и двигательными нарушениями. Существуют три варианта возникновения прионных заболеваний: прямое заражение, наследственные и спорадические (возникающие спонтанно) формы. Известны следующие клинические формы прионных заболеваний человека: болезнь Крейтцфельда-Якоба (основной тип), вариант болезни Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, варибельная протеаза-чувствительная прионопатия, фатальная бессонница и фатальная семейная бессонница, куру, прионное заболевание, ассоциированное с диареей и вегетативной нейропатией. Рассматриваются клинические особенности прионных заболеваний, молекулярно-генетические аспекты их патогенеза, принципы современной диагностики. В связи с отсутствием эффективного лечения важное значение имеет профилактика заражений прионами как алиментарным (употребление зараженных мясных продуктов), так и трансмиссивным ятрогенным (применение лекарственных биопрепаратов, получаемых из тканей животных) путями. Безопасность биопрепаратов от загрязнения прионами должна обеспечиваться современными технологиями производства и специально разработанными процедурами, соответствующими международным требованиям и стандартам.

**Ключевые слова:** прионные заболевания, патогенез, клиника, диагноз, профилактика, биопрепараты, безопасность.

### Human prion diseases: current issues

N.N. ZAVADENKO, G.SH. KHONDKARYAN, R.TS. BEMBEEVA, A.A. KHOLIN, E.N. SAVERSKAYA

Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russia; Institute of Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

Prion diseases, or transmissible spongiform encephalopathies, are a group of neurodegenerative diseases with progressive dementia and movement disorders. There are three variants of prion diseases pathogenesis: direct contamination, genetic and sporadic forms. The following clinical forms are known: Creutzfeldt—Jakob disease (common type), variant Creutzfeldt—Jakob disease, Gerstmann—Straussler—Scheinker disease, variably protease-sensitive prionopathy, fatal insomnia and fatal familial insomnia, kuru, prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. Clinical characteristics of prion diseases, molecular-genetic aspects of their pathogenesis and current diagnostic approaches are discussed. Because of the lack of effective treatment, prevention of both alimentary prion infections (consumption of contaminated meat products) and transmissible iatrogenic infections (the use of biopreparations from animal tissues) is important. The safety of such biopreparations should be ensured by modern manufacturing technologies and specially developed procedures that meet international requirements and standards.

**Keywords:** prion diseases, pathogenesis, symptoms, diagnosis, prevention, biopreparations, safety.

Прионные заболевания (ПЗ), или трансмиссивные губкообразные энцефалопатии (ТГЭ), — группа нейродегенеративных расстройств, характеризующихся быстро прогрессирующими деменцией и двигательными нарушениями. ПЗ могут наследоваться, возникать спорадически, быть приобретенными и контагиозными [1–4], имеют длительный инкубационный период (годы), но быстро прогрессируют после манифестации клинических симптомов. Среди первых проявлений ПЗ обычно отмечают нарушения поведения и изменения личности, миоклонус, зрительные расстройства, нарушения в двигательной и координаторной сфере. ПЗ не имеют эффективного лечения, выживаемость при спорадических и приобретенных формах во многих случаях не превышает одного года после дебюта болезни [1–4].

Поскольку ПЗ встречаются редко и начинаются с неспецифических симптомов, которые свидетельствуют о необычности поражения органов и тканей, они трудны для диагностики. Практическому врачу приходится проводить дифференциальный диагноз, который включает

широкий круг различных по этиологии патологических состояний, в том числе другие нейродегенеративные, сосудистые, аутоиммунные, инфекционные, паранеопластические, токсические, метаболические и ятрогенные синдромы [5].

У человека прионы вызывают болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстмана—Штраусслера—Шейнкера, фатальную семейную бессонницу и некоторые другие. В связи со вспышками ПЗ у млекопитающих высказываются опасения о возможности передачи человеку ТГЭ, в частности губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота (коровье бешенство), хронической истощающей болезни оленей и лосей. Более глубокое понимание патогенеза ПЗ может привести к расширению спектра этих заболеваний за счет форм, которые ранее не считались таковыми или имели неустановленную этиологию, и одновременно позволяет рассчитывать на разработку эффективной терапии ПЗ.

Прион как инфекционный агент не приносит в организм новый генетический материал, а представляет собой

измененную форму (за счет аномальной трехмерной структуры) одного из присутствующих в нем белков с самоподдерживающимися свойствами, т.е. способностью катализировать конформационное превращение гомологичного ему нормального клеточного белка в себе подобный (прион) [1].

Термин «прион» появился в середине XX века. Природа губкообразных энцефалопатий долгое время оставалась неустановленной. В 60-е годы английские исследователи Т. Alper и соавт. [6] и J. Griffith [7] выдвинули гипотезу, что некоторые ТГЭ вызываются патогенами, состоящими исключительно из белков. Они обнаружили, что возбудитель скреппи у овец (*англ.*: scrapie — почесуха) и болезни Крейтцфельда—Якоба обладает необычными свойствами и исключительной устойчивостью к ионизирующему излучению. Это поставило под сомнение предположение, что данные заболевания вызываются вирусом, хотя прионы, как и вирусы, способны увеличивать свою численность, используя функции живых клеток. Доза радиации, необходимая для уничтожения половины частиц инфекционного агента, зависит от их размера: чем меньше такая частица, тем меньше вероятность попадания в нее заряженной частицы. На этом основании было установлено, что по своим размерам прионы значительно меньше вирусов.

В отношении состава прионов высказывались различные мнения. Основной стала гипотеза об их белковом составе, впервые выдвинутая J. Griffith [7] и более подробно обоснованная S. Prusiner [8, 9]. Именно после этого был введен термин «прион» (*prion* — proteinacious infectious particle, белковая инфекционная частица, или PrP — prion protein, прионный белок). В 1982 г. S. Prusiner [8] выделил этот агент из мозга больных животных, а затем изучил его свойства. Инфекционный агент состоял из одного белка. На основании полученных экспериментальных данных была сформулирована концепция белков-прионов [8, 9], которая первоначально была встречена с большим скептицизмом, а затем стала общепринятой.

Все известные на сегодняшний день ПЗ млекопитающих вызываются белком PrP. Его форма с нормальной третичной структурой обозначается как PrP<sup>C</sup> (от *англ.*: common — обычный или cellular — клеточный). Патологическая форма белка, обуславливающая его инфекционность, названа PrP<sup>Sc</sup> (от *англ.*: scrapie — почесуха овец (скреппи), по названию одного из первых заболеваний с установленной прионной природой) или PrP<sup>TSE</sup> (от *англ.*: Transmissible Spongiform Encephalopathies — трансмиссивные губкообразные энцефалопатии).

Основные положения концепции S. Prusiner [8, 9] сводятся к следующему [1]:

1. Инфекционным агентом является белок PrP<sup>Sc</sup>, который реплицирует себя в отсутствие нуклеиновой кислоты.

2. Превращение белка из нормальной формы PrP<sup>C</sup> в инфекционную форму PrP<sup>Sc</sup> происходит в виде конформационного перехода разными путями:

- спонтанно (спорадические формы);
- на основе поступления извне патологической формы PrP<sup>Sc</sup> (приобретенные формы);
- в результате мутаций в гене *PRNP*, обуславливающих образование PrP<sup>Sc</sup> из PrP<sup>C</sup> (наследственные формы).

Прионы — единственные известные инфекционные агенты, размножение которых происходит без участия ну-

клеиновых кислот. Инфекционная изоформа PrP<sup>Sc</sup> способна превращать нормальный белок PrP<sup>C</sup> в инфекционную изоформу, изменяя его конформацию (третичную структуру). Появившиеся в результате такой трансформации прионы начинают перестраивать новые молекулы белка, и запускается цепная реакция, в ходе которой образуется огромное количество неправильно «свернутых» молекул. Это в свою очередь изменяет взаимодействие PrP<sup>C</sup> с другими белками. Исследования структуры PrP<sup>C</sup> показали, что он состоит приблизительно из 40%  $\alpha$ -спиралей и 3%  $\beta$ -слоев; в PrP<sup>Sc</sup> вместо  $\alpha$ -спиралей преобладают  $\beta$ -слои [1]. Высокое содержание  $\beta$ -слоев коррелирует с устойчивостью PrP<sup>Sc</sup> к ферментативному расщеплению и его инфекционностью.

Установлено, что нормальная и патологическая формы прионного белка неотличимы друг от друга по аминокислотной последовательности, но имеют разную конформацию. Нормальный белок хозяина PrP<sup>C</sup> находится на поверхности многих клеток, в частности в нейронах. Структурно-модифицированная форма PrP<sup>Sc</sup> при попадании в здоровые клетки инициирует цепную реакцию и приводит к преобразованию PrP<sup>C</sup> в PrP<sup>Sc</sup>. Прионная форма белка чрезвычайно стабильна и накапливается в пораженной ткани, вызывая ее повреждение и в конечном счете — гибель. Стабильность прионной формы означает, что прионы устойчивы к денатурации под действием химических и физических агентов [1].

Вслед за определением первичной структуры PrP<sup>C</sup> был идентифицирован кодирующий его ген *PRNP*, который присутствует в геномах всех млекопитающих, птиц и рыб. У человека этот ген локализован в коротком плече хромосомы 20 (20p), имеет протяженность 16 тыс. н.п. и содержит 2 экзона. Ген является высококонсервативным, и наивысшие уровни его экспрессии отмечены в нейронах ЦНС. Он кодирует полипептид длиной 253 аминокислотных остатка, который в процессе созревания укорачивается клеточными ферментами. Зрелая форма PrP состоит из 208 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 35–36 кДа [10]. Генетические формы ПЗ обусловлены мутацией гена *PRNP*. При болезни Крейтцфельда—Якоба описано более 50 мутаций [11], чаще всего в кодонах 178, 200 и 210, при болезни Герстмана—Штраусслера—Шейнкера мутации возникают в кодонах 102 и 117, семейной фатальной бессоннице — в кодонах 129 и 178. Помимо мутаций описан ряд вариантов полиморфизма [12].

Экспрессируемый *PRNP* белок PrP<sup>C</sup> является якорным гликозилфосфатидилинозитолом, клеточно-поверхностным гликопротеином. PrP<sup>C</sup> (нормальный мембранный белок млекопитающих) входит в состав клеточных мембран в разных тканях — в основном в нейронах ЦНС, лимфотетикалярной ткани, клетках иммунной системы [1]. Функции белка PrP<sup>C</sup> полностью не раскрыты. По-видимому, он играет важную роль в поддержании сохранности нейронов и глии в отношении окислительного стресса, причастен к процессам регуляции содержания внутриклеточного кальция (Ca<sup>2+</sup>) в нейронах, метаболизма меди, участвует в клеточной адгезии, передаче внутриклеточных сигналов, обеспечении нормального функционирования синапсов и передаче сигналов в нервной ткани, а также в поддержании в клетках, тканях, органах и организме в целом циркадных (циркадианных) ритмов [3, 13].

При переходе белка PrP<sup>C</sup> в прионное состояние PrP<sup>Sc</sup> его  $\alpha$ -спирали превращаются в  $\beta$ -слои [1, 4], изменяется

конформация. Такие ненормальные изоформы объединяются в высокоструктурированные амилоидные волокна, которые, скапливаясь, формируют бляшки. Конец каждого волокна служит своеобразной осью, к которой могут прикрепляться свободные белковые молекулы, в результате чего фибрилла растет. В большинстве случаев присоединиться могут только молекулы PrP, идентичные по первичной структуре PrP<sup>Sc</sup> (поэтому обычно передача прионов видоспецифична). Однако возможны и случаи межвидовой передачи прионов [14].

Как было сказано выше, существуют три варианта возникновения ПЗ: прямое заражение, наследственные и спорадические (возникающие спонтанно) формы. В ряде случаев развитие ПЗ определяется комбинацией этих факторов (например, заражением и предрасположенностью, определяемой генотипом) [1, 15]. В большинстве случаев (около 85%) ПЗ возникают спонтанно по невыясненным причинам, на долю наследственных форм приходится примерно 10% случаев, остальные случаи вызваны прионным заражением [15].

Заражение как человека, так и животных чаще всего бывает алиментарным. Из кишечника прионы транспортируются в кровь и лимфу. В ЦНС прионы проникают гематогенным путем, преодолевая гематоэнцефалический барьер, что подтверждается передачей ПЗ при переливании крови [16]. Кроме гематогенного распространения, прионы могут попадать в головной мозг по блуждающему и периферическим нервам (нейроинвазия) [17].

Ранее считалось, что ЦНС — единственная ткань, в которой накапливаются прионы, но было подтверждено, что проникновение прионов в мозг происходит после их репликации в селезенке, аппендиксе, миндалинах и других лимфоидных тканях. И хотя ПЗ — неврологические заболевания, критические события в их патогенезе происходят в периферических лимфоидных органах [18]. Лимфоидные органы поражаются на ранних стадиях ПЗ, а селезенка и лимфатические узлы являются первичными точками репликации PrP<sup>Sc</sup> после заражения и также значительно повреждаются. В экспериментах показано, что удаление селезенки и другие воздействия на периферические лимфоидные структуры задерживают дебют клинических проявлений ПЗ [18].

Под действием прионов в головном мозге формируются фибриллы, развиваются амилоидоз (внеклеточный диспротеиноз, характеризующийся отложением амилоида с развитием атрофии и склероза ткани) и астроглиоз (разрастание астроцитарной нейроглии, гиперпродукция глиальных волокон) при отсутствии инфильтративных воспалительных реакций. В результате происходят гибель нейронов, образование вакуолей, белковых/амилоидных агрегатов и возникают губкообразные изменения головного мозга [19—21]. После инфицирования и репликации в ЦНС прионы распространяются по периферическим нервам к другим тканям, где происходит вторичная прионная репликация [20, 21].

Прионы поражают разные виды млекопитающих, при этом белок PrP у всех видов очень схож. Но из-за небольших различий между PrP у разных видов передача ПЗ от одного вида к другому нехарактерна, т.е. существует видовой барьер [1, 22]. Тем не менее вариант болезни Крейтцфельдта—Якоба у человека вызывается прионом, обычно поражающим коров и вызывающим ТГЭ крупного рогатого скота, который передается через зараженное мясо.

### Клинические формы ПЗ

В настоящее время известны следующие клинические формы ПЗ человека: болезнь Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ), основной тип; вариант БКЯ (вБКЯ); болезнь Герстмана—Штраусслера—Шейнкера; вариационная протеазочувствительная прионопатия; фатальная бессонница и фатальная семейная бессонница; куру; ПЗ, ассоциированное с диареей и вегетативной нейропатией.

**БКЯ** — наиболее распространенное ПЗ человека, на долю которого приходится около 85% всех случаев ПЗ. Ведущим клиническим проявлением БКЯ является быстро прогрессирующая деменция, возникающая без явных причин и сопровождающаяся поведенческими изменениями (особенно у более молодых пациентов), нарушениями высших психических функций (афазия, амнезия и дефицит внимания), миоклонусом, пирамидными расстройствами [23].

Классическая клиническая триада БКЯ включает быстро прогрессирующую деменцию, миоклонус и атаксию. Среди двигательных расстройств чаще всего наблюдаются миоклонические гиперкинезы (возникают спонтанно или провоцируются слуховой и тактильной стимуляцией), но также встречаются экстрапирамидные нарушения: дистония, хореоатетоз, тремор, гемибаллизм, атипичный паркинсонизм [24].

Другие неврологические нарушения представлены зрительными расстройствами (диплопия, затуманенность или нечеткость зрения, дефекты полей зрения, зрительная агнозия, возможно формирование корковой слепоты), эпилептическими приступами, изменениями поведения, периферической нейропатией, на поздних стадиях — акинетическим мутизмом. Психиатрические симптомы отмечаются у 80—90% пациентов и возникают в начале заболевания у 20—26%. Среди них бессонница, тревога, депрессия, раздражительность, галлюцинации, психоз, когнитивные расстройства [25].

Подтверждение БКЯ с помощью лабораторных методов основывается на результатах магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (при диффузионно-взвешенной МРТ или в режиме FLAIR обнаруживаются характерные изменения сигнала на уровне хвостатого ядра, бледного шара, кортикальных зон), электроэнцефалографии (ЭЭГ) (типичны периодические комплексы острых волн на более медленном и низкоамплитудном фоне), идентификации в спинномозговой жидкости белковых маркеров возбудителя (в частности, белка 14-3-3) с помощью иммуноблоттинга, нового метода вибрационно-индуцированной конверсии в режиме реального времени (RT-QUIC), посредством которого обнаруживается минимальное количество прионного белка [21, 26].

Диагноз верифицируется при гистохимическом исследовании микропрепаратов из биоптата головного мозга, при этом могут быть установлены наследственные случаи и другие генетические формы ПЗ (фатальная семейная бессонница и болезнь Герстмана—Штраусслера—Шейнкера).

Но поскольку не во всех отделах головного мозга могут быть обнаружены типичные для БКЯ гистологические изменения, подтверждение диагноза после проведения биопсии может дать неубедительные результаты. Поэтому нейрохирурги стремятся получить образцы для исследования из тех областей мозга, в которых имеются наиболее значительные изменения по данным МРТ (чаще это глубокие субкортикальные структуры) [15].

Различают несколько форм БКЯ: спорадическая, генетическая (семейная), ятрогенная и вБКЯ. Независимо от формы течение заболевания характеризуется быстрым прогрессированием с фатальным исходом. Средняя выживаемость обычно колеблется от 6 мес до года [12, 15].

*Спорадическая БКЯ* встречается значительно чаще остальных форм — в 85% случаев [15]. Заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн населения в год. Нейродегенеративный процесс запускается спонтанно в результате соматической генной мутации или случайных структурных изменений в PrP, приводящих к образованию PrP<sup>Sc</sup>. В отличие от вБКЯ, клинические и патоморфологические проявления более гетерогенны, что может быть связано с существованием различных молекулярных фенотипов. Начинается заболевание обычно в возрасте 60–70 лет, около 90% пациентов умирают в течение одного года.

*Генетическая (семейная) БКЯ.* Порядка 5–15% случаев БКЯ являются генетическими (семейными), с ауто-сомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью, связанными с мутациями в гене *PRNP*. Семейная БКЯ имеет сходные клинические, нейрорадиологические и лабораторные характеристики со спорадической формой. Описаны более 50 мутаций *PRNP*, частота их встречаемости увеличивается с возрастом [11].

*Ятрогенная БКЯ* может передаваться путем трансплантации трупной роговицы или твердой мозговой оболочки, при использовании стереотаксических внутримозговых электродов или применения гормона роста, приготовленного из гипофиза человека. Клиническая картина сходна с таковой при спорадической БКЯ [12, 15]. Инкубационный период зависит от места инокуляции. При использовании загрязненных электродов, которые накладываются непосредственно на мозг, он самый короткий (16–28 мес), а после периферического введения гормона роста длится от 5 до 30 лет [27].

Имеются описания 3 случаев передачи БКЯ в результате переливания крови от донора, у которого был диагностирован вБКЯ во время вспышки этого заболевания в Великобритании [28].

*вБКЯ* развивается после употребления в пищу говядины, зараженной прионами. В 1986 г. в Великобритании вспыхнула эпизоотия ТГЭ коров, также названной «коровьим бешенством», которая привела к гибели более чем 160 000 голов крупного рогатого скота [29]. Это новое заболевание было вызвано использованием пищевых добавок мясокостной муки, когда из-за слабо контролируемых правил переработки побочных продуктов животного происхождения PrP<sup>Sc</sup> от зараженных скрейпи овец и другого крупного рогатого скота с ТГЭ попадал в корм для коров. Обычно в технологию получения такой муки после процессов тщательного измельчения исходного сырья включена обработка активными жирорастворителями, а также термообработка при температуре 130 °С. Однако в конце 70-х годов предприниматели, решив повысить питательную ценность мясокостной муки, снизили режим термообработки до 110 °С, а также уменьшили количество веществ, экстрагирующих жир. Именно эти изменения способствовали эпизоотии крупного рогатого скота [3].

Доказано, что ТГЭ у коров привела к появлению нового типа БКЯ, получившего название «вариант БКЯ» [29]. Первые случаи вБКЯ были зарегистрированы в 1995 г., когда заболевание диагностировали у 2 британских под-

ростков [30, 31]. Из-за длительного инкубационного периода связь между заболеванием и зараженным мясом в Великобритании не была установлена до тех пор, пока заболеваемость ТГЭ у коров не переросла в эпидемию. Эпидемия ТГЭ была взята под контроль после массивного убоя скота и изменений в технологии производства, которые резко сократили загрязнение мяса компонентами нервной ткани. В Великобритании ежегодное число новых случаев вБКЯ, которое достигло пика в 2000 г., неуклонно снижается, и в 2013 г. был подтвержден только 1 случай заболевания [15, 32].

Большинство случаев вБКЯ диагностировано в Великобритании, их число составило около 200 в 2015 г., по сравнению с примерно 60 случаями в других странах [15, 32]. У всех пациентов вБКЯ развился после употребления в пищу мяса, полученного от крупного рогатого скота, заболевшего ТГЭ. Но, несмотря на широкое распространение ТГЭ, поразившего сотни тысяч голов крупного рогатого скота, относительно у немногих людей, которые употребляли в пищу мясо больных животных, развился вБКЯ [15, 33].

Инкубационный период (время между употреблением в пищу зараженной говядины и манифестацией симптомов) был длительным: большинство пациентов были заражены в конце 80-х годов, а пик заболеваемости пришелся на начало 2000-х, т.е. инкубационный период составил 11–12 лет. В последних диагностированных случаях инкубационный период достигал от 12 до более 20 лет [32, 33].

Клинические и патоморфологические проявления при вБКЯ имеют отличия от других форм БКЯ. Болезнь поражает молодых людей в возрасте в среднем до 30 лет, ее начало характеризуется изменениями личности: больной утрачивает прежние интересы, начинает сторониться близких людей, у него развиваются тревожное состояние, бессонница, депрессия. Двигательные нарушения проявляются примерно через 6 мес от начала заболевания в виде прогрессирующей атаксии, хореи, миоклонуса. Слабумие наступает позднее, чем при классической форме, пациент осознает свое ухудшающееся состояние. Довольно быстро он теряет способность самообслуживания. Для вБКЯ типичны не только начало в более молодом возрасте, но и средняя выживаемость, превышающая 14 мес [15, 32, 33]. Вероятно, что различия в выживаемости отчасти связаны с возрастом пациентов.

При этом развитие вБКЯ обусловлено не только воздействием патогена из зараженного мяса, но и генетической предрасположенностью, одним из факторов которой является полиморфизм в кодоне 129 гена *PRNP*, определяющий встраивание аминокислоты валина или метионина в соответствующем положении прионного белка. Во всех подтвержденных случаях выявлялось гомозиготное состояние по данному полиморфизму с встраиванием метионина. Предполагается, что повышенная предрасположенность к развитию ПЗ у гомозигот по кодону 129 обусловлена абсолютной гомологией молекул прионного белка, что облегчает межмолекулярное взаимодействие и, следовательно, конверсию PrP<sup>C</sup> в PrP<sup>Sc</sup> [29]. Напротив, гетерозиготность (валин/метионин) в кодоне 129 имеет определенный протективный эффект, что подтверждается более поздним (на 10–20 лет) началом болезни у гетерозигот по сравнению с гомозиготами при некоторых наследственных формах ПЗ [12, 33].

**Болезнь Герстмана—Штраусслера—Шейнкера**, или подострая губкообразная энцефалопатия, наследуется по аутосомно-доминантному типу и обычно развивается в среднем возрасте. Средняя продолжительность жизни после дебюта (5 лет) превышает таковую при БКЯ. По сравнению с БКЯ распространенность болезни Герстмана—Штраусслера—Шейнкера примерно в 100 раз ниже [3, 12].

Болезнь начинается с развития мозжечковой атаксии с трудностями при ходьбе и удерживании равновесия, дизартрии, к которым присоединяются прогрессирующие изменения личности и деменция. Могут отмечаться двоение в глазах, парез зрения, глухота, пирамидные симптомы (спастичность). Миоклонии встречаются гораздо реже, чем при БКЯ. Продолжительность жизни составляет от 2 до 10 лет.

При наличии характерных симптомов и семейного анамнеза у пациентов молодого возраста (моложе 45 лет) более вероятен синдром Герстмана—Штраусслера—Шейнкера. Диагноз подтверждается данными генетического исследования [3, 12, 33].

**Вариабельная протеаза-чувствительная прионопатия** — редкое ПЗ, описанное в 2008 г., диагностируется в 2—3 случаях на 100 млн населения [34]. Вариабельная протеаза-чувствительная прионопатия сходна с болезнью Герстмана—Штраусслера—Шейнкера в отношении накопления аномального прионного белка PrP<sup>Sc</sup> и особенностей изменений в головном мозге, но в отличие от болезни Герстмана—Штраусслера—Шейнкера в гене этого белка не было выявлено мутаций. Клинические проявления отличаются от БКЯ, а PrP<sup>Sc</sup> менее устойчив к расщеплению протеазами, причем в некоторых случаях чувствительность к действию протеаз больше, чем в других, что нашло отражение в названии «вариабельная протеаза-чувствительная». Заболевание манифестирует расстройствами психики, речи (афазия, дизартрия), когнитивными нарушениями. Могут развиваться атаксия и паркинсонизм. Средний возраст начала заболевания составляет 70 лет, выживаемость — около 2 лет. Примерно 40% пациентов имеют отягощенный семейный анамнез по деменции [34].

**Фатальная бессонница** — редкое наследственное или спорадическое ПЗ, вызывающее нарушения сна, двигательные расстройства и приводящее к летальному исходу. Фатальная бессонница обычно связана с аутосомно-доминантной мутацией. Имеются описания около 40 семей, пораженных этой болезнью [33]. Генетическое исследование позволяет подтвердить диагноз. Средний возраст дебюта составляет около 40 лет (от 20 до 60 лет), продолжительность жизни — 8—72 (в среднем 18,4) мес. Недавно было опубликовано описание верифицированной спорадической фатальной бессонницы у подростка 13 лет [35].

Ранние симптомы фатальной бессонницы включают возрастающие трудности с засыпанием и поддержанием сна, а также снижением когнитивных способностей, атаксией и психическими нарушениями (изменения поведения, аффективные расстройства). К ним присоединяются симптомы симпатической гиперактивации: артериальная гипертензия, тахикардия, гипертермия, потливость.

Описана стадийность течения заболевания [33]. На начальном этапе пациент страдает от все более тяжелой бессонницы, панических атак и фобий (длится в среднем 4 мес). В дальнейшем панические атаки становятся тяжелыми, к ним присоединяются галлюцинации (в среднем 5 мес). Далее наступает полная неспособность спать, со-

провождающаяся быстрой потерей массы тела (в среднем 3 мес). Наконец пациент утрачивает речь, не реагирует на окружающее, а затем умирает (в среднем 6 мес).

**Куру** — редкое ПЗ, эндемичное для высокогорных районов Папуа — Новой Гвинеи и аборигенов племени форэ, распространялось через ритуальный каннибализм. Хотя последние ритуалы, связанные с каннибализмом, закончились в середине XX века, в период между 1996 и 2004 гг. были зарегистрированы 11 новых случаев куру, поэтому предполагается, что инкубационный период заболевания может длиться более 50 лет [33].

Первыми симптомами куру являются тремор (напоминающий дрожь) и атаксия. Позднее развиваются деменция и двигательные расстройства (хореоатетоз, миоклонии, массивные фасцикуляции). Смерть обычно наступает в течение 2 лет после появления симптомов, ее причиной бывают пневмонии или инфекции, вызванные пролежнями.

В 2009 г. было установлено, что некоторые члены племени форэ имеют врожденный иммунитет к куру, благодаря появившемуся у них сравнительно недавно новому полиморфизму гена *PRNP* [36].

**ПЗ, ассоциированное с диареей и вегетативной нейропатией**, — новая клиническая форма, описанная в 2013 г. у 11 членов британской семьи, проявляется симптомами поражения вегетативной нервной системы, а не ЦНС [37]. Заболевание связано с новой мутацией Y163X в гене *PRNP*, приводящей к укорочению прионного белка, в результате чего у него отсутствует «якорь», связывающий белок с клеточными мембранами; вероятно, это создает предпосылки для его миграции в другие ткани. Поэтому накопление прионных амилоидов не ограничивается ЦНС, а распространяется на периферические нервы и внутренние органы. Периферические симптомы преобладают в начале болезни, а признаки поражения ЦНС возникают позже.

Это ПЗ показывает, насколько значительно новая мутация может изменять ткани, где оседают аномальные белки, вызывая симптомы болезни. Диагноз ПЗ следует исключать у больных с необъяснимой хронической диареей в сочетании с нейропатией, а также в семейных случаях, напоминающих амилоидную полинейропатию.

Симптомы проявляются в молодом взрослом возрасте, включают хронический водянистый понос, вегетативную недостаточность (например, задержку мочи, недержание мочи, ортостатическую гипотензию) и, прежде всего, сенсорную полинейропатию. В возрасте 40—50 лет у больного появляются снижение когнитивных функций и судорожные приступы. Болезнь прогрессирует в течение десятилетий, после появления симптомов продолжительность жизни пациентов может достигать 30 лет [37].

### Профилактика ПЗ

Сегодня не существует методов лечения ПЗ. Все известные ПЗ человека фатальны, и назначения сводятся к поддерживающей терапии. Родственникам пациентов с семейным анамнезом ПЗ рекомендуется генетическое консультирование.

Ведутся разработки специальных вакцин для животных, что в перспективе должно помочь в создании вакцин против ПЗ для человека [38]. Методами генной инженерии была получена корова, лишенная необходимого для образования прионов гена, т.е. теоретически она обладает иммунитетом к ТГЭ [38].

В связи с отсутствием эффективного лечения необходимы мероприятия по профилактике трансмиссивных форм ПЗ. По данным современных исследований, основной путь приобретения ПЗ — употребление зараженной пищи. Считается, что прионы присутствуют в моче, слюне и других биологических жидкостях и тканях организма, а также могут долго сохраняться в окружающей среде в почве и останках животных.

Заражение прионами может произойти при использовании нестерильных хирургических инструментов. Прионы не восприимчивы к стандартным методам дезинфекции, поэтому могут представлять опасность для других пациентов и хирургов, патологоанатомов или лаборантов, которые контактируют с зараженными тканями или инструментарием. Медики, контактирующие с биологическими жидкостями и тканями больных с подозрением на ПЗ, должны работать в перчатках, избегать контакта зараженного материала со слизистыми оболочками. При попадании зараженного материала на кожу сначала проводят ее дезинфекцию 4% раствором гидроксида натрия в течение 5—10 мин, затем промывают проточной водой [39].

Заражение можно предупредить, соблюдая меры предосторожности при работе с инфицированными тканями и используя соответствующие методики для очистки загрязненного инструментария. Для обеззараживания материалов и инструментов рекомендуется автоклавирование при 132 °С в течение 1 ч или стерилизация в однонормальном растворе гидроксида натрия или 10% растворе гипохлорита натрия в течение 1 ч. Стерилизация должна приводить к денатурации прионов (путем гидролиза или разрушения третичной структуры) до состояния, в котором они будут неспособны изменять конфигурацию других белков [39]. Прионы устойчивы к воздействию протеаз, высокой температуры, радиации и обработке формалином, хотя эти меры и снижают их инфективность [40]. Показана эффективность озонной стерилизации в качестве метода деактивации прионов в загрязненной воде [41].

Проводятся исследования с применением генно-модифицированных организмов, в частности дрожжевых грибов, а также ряда бактериальных штаммов для ферментированной биотрансформации органических пищевых отходов (в том числе содержащих прион — возбудитель скрепи овец) с эффектом редуцирования прионной активности и, как следствие, профилактики повторного заражения животных и людей [42].

В современной медицине находят применение лекарственные биопрепараты, для изготовления которых применяются ткани животных. Существует ли потенциальный риск возникновения ПЗ у применяющих их пациентов? В связи с этим исключительно актуальны вопросы обеспечения и оценки безопасности таких препаратов для человека, которые должны решаться с помощью современных технологий.

Биологическая безопасность биопрепаратов на основе тканей животных от загрязнения прионами обеспечивается специально разработанными процедурами, соответствующими требованиям Европейского медицинского агентства (Guideline 410/01 Rev.2), а также требованиям Европейской фармакопеи (Eur. Ph. 7.0, 01/2008:50107, п. 5.1.7 «Вирусная безопасность» и Eur. Ph. 7.0, 01/2008:50208, п. 5.2.8. «Снижение риска заражения животных вирусом

губчатой энцефалопатии через человеческие и ветеринарные лекарственные препараты») к минимизации рисков передачи прионов через фармакологические продукты, предназначенные для человека и использования в ветеринарии.

Компания «Герофарм» является производителем современных лекарственных препаратов, в том числе пептид-ергического ноотропного препарата кортексин. «Герофарм» закупает сырье животного происхождения, используемое для производства сухого экстракта — фармацевтической субстанции. В качестве сырья берется материал от молодых здоровых животных, который проходит самый жесткий отбор по географическим критериям и используется только после подтверждения вирусной безопасности и получения ветеринарного сертификата, выданного Государственной службой по обеспечению ветеринарной безопасности.

Основу производства препарата кортексин составляют современные технологические процессы, направленные на выделение из тканей сырья низкомолекулярных растворимых в воде пептидов, молекулярная масса которых составляет менее 10 кД. Согласно технологии, закрепленной в промышленном регламенте, производство препарата включает водную экстракцию комплекса гидрофильных полипептидов из сухого экстракта с последующей ультрафильтрацией через полуволоконный фильтр с отсекающей способностью 8 кД, а также окончательную фильтрацию раствора через мембранные фильтры с размером пор 0,45 и 0,22 мкм перед сублимационной сушкой. Ультрафильтрация позволяет полностью исключить из конечного препарата пептиды с молекулярной массой более 10 кД, при этом, как известно, молекулярная масса прионов составляет 33—35 кД, а молекулярного фрагмента, устойчивого к протеолизу, — 27—30 кД.

Важно подчеркнуть, что субстанция препарата (кортексин экстракт сухой) является полупродуктом и непосредственно не используется для приготовления стерильного лекарственного средства, а подвергается обработке на дополнительных технологических стадиях, в результате которых в состав готовой лекарственной формы (лиофилизат) входят только водорастворимые фармакологически активные полипептиды с молекулярной массой менее 10 кД.

Таким образом, основываясь на описанных выше физико-химических свойствах прионов и учитывая условия получения пептидного субстрата, используемого при производстве лекарственного препарата кортексин, можно с уверенностью исключить возможность присутствия не только PrP<sup>Sc</sup>, но и фрагментов молекулы этого белка в растворе, который применяется для получения препарата. Для каждой серии готовой продукции в рамках рутинного мониторинга производителем выполняется анализ на отсутствие высокомолекулярных белков с использованием валидированных методик контроля качества, что подтверждает высокую биологическую безопасность кортексина от загрязнения прионами.

Изучение прионов и вызываемых ими заболеваний является сравнительно новой и быстро развивающейся областью биомедицинских исследований. Все возрастающий интерес к ПЗ обусловлен, с одной стороны, тем, что прионы представляют собой совершенно новый тип инфекционных агентов, выявление которых можно сравнить по своему значению с обнаружением Антони ван Левенгуком мира одноклеточных микроорганизмов и за-

тем — с открытием Дмитрием Иосифовичем Ивановским царства вирусов. С другой стороны, в настоящее время медицина не располагает эффективными средствами лечения данной патологии, а длительный инкубационный период ПЗ с развитием нейродегенеративных изменений и неотвратимым летальным исходом навеивает мистический ужас. Поэтому важное значение имеет профилактика заражений прионами как алиментарным (употребление зараженных мясных продуктов), так и трансмиссивным

ятрогенным (применение лекарственных биопрепаратов, получаемых из тканей животных) путями. Надежное и строго регламентируемое производство пептидергических биопрепаратов компании «Герофарм» вселяет оптимизм относительно безопасности этих препаратов наряду с их эффективностью.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мутовин Г.Р. *Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии*. М.: ГЭОТАР-медиа; 2010. [Mutovin GR. *Clinical genetics. Genomics and proteomics in hereditary diseases*. Moscow: GEOTAR-media; 2010. (In Russ.)].
2. Переседова А.В., Завалишин И.А. Болезнь Крейтцфельда—Якоба: современные аспекты проблемы (обзор литературы). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(1):57-63. [Peresedova AV, Zavalishin IA. Creutzfeldt—Jakob disease: current issues (review). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012;6(1):57-63. (In Russ.)].
3. Зуев В.А. Прионы — особый класс возбудителей медленных инфекций человека и животных. *РМЖ*. 2013;30:1559-1566. [Zuev VA. Prions as a particular type of slow infections agents in human and animals. *RMJ*. 2013;30:1559-1566. (In Russ.)].
4. Araújo AQ. Prionic diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9B):731-737.
5. Dameron M. Rapid cognitive and functional decline: Creutzfeldt—Jakob disease. *JAAPA*. 2013;26(9):pii:01720610-201309000-00017 <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000433963.28385.db>
6. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature*. 1967;214(5090):764-766. <https://doi.org/10.1038/214764a0>
7. Griffith JS. Self-replication and scrapie. *Nature*. 1967;215(5105):1043-1044. <https://doi.org/10.1038/2151043a0>
8. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216(4542):136-144.
9. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(23):13363-13383. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13363>
10. Yusa S, Oliveira-Martins JB, Sugita-Konishi Y, Kikuchi Y. Cellular prion protein: from physiology to pathology. *Viruses*. 2012;4(11):3109-3131. <https://doi.org/10.3390/v4113109>
11. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:273-281. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201544>
12. Церр И., Полякова Т.А. Болезнь Крейтцфельда—Якоба: клинико-диагностические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6, 2):9-16. [Zerr I, Polyakova TA. Creutzfeldt—Jakob disease: clinical and diagnostic aspects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(6, 2):9-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115629-16>
13. Málaga-Trillo E, Solis GP, Schrock Y, Geiss C, Luncz L, Thomanetz V, Stuermer CAO. Regulation of embryonic cell adhesion by the prion protein. *PLoS Biology*. 2009;7(3):55. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000055>
14. Grassmann A, Wolf H, Hofmann J, Graham J, Vorberg I. Cellular aspects of prion replication in vitro. *Viruses*. 2013;5(1):374-405. <https://doi.org/10.3390/v5010374>
15. Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, Nanda A. Creutzfeldt—Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39(5):2:1-11. <https://doi.org/10.3171/2015.8.FOCUS15328>
16. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt—Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363:417-421. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15486-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15486-X)
17. Shlomchik MJ, Radebold K, Duclos N, Manuelidis L. Neuroinvasion by a Creutzfeldt—Jakob disease agent in the absence of B cells and follicular dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(16):9289-9294. <https://doi.org/10.1073/pnas.161055198>
18. Nicoll AJ, Collinge J. Preventing prion pathogenicity by targeting the cellular prion protein. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9(1):48-57.
19. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. *Прионные болезни человека и животных*. М.: Медицина; 1999. [Zuev VA, Zavalishin IA, Roikhel' VM. *Prion diseases of humans and animals*. М.: Meditsina; 1999. (In Russ.)].
20. Gough KC, Maddison BC. Prion transmission. *Prion*. 2010;4(4):275-282.
21. Бойченко М.Н., Волчкова Е.В., Пак С.Г. Биопрепараты и прионные болезни: возможна ли этиологическая связь? *Международный неврологический журнал*. 2014;6(68):77-84. [Boychenko MN, Volchkova YeV, Pak SG. Biological preparations and prion diseases: whether etiological élation is possible? *International Neurological Journal*. 2014;6(68):77-84. (In Russ.)].
22. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annual Review of Neuroscience*. 2001;24:519-550. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.519>
23. Mader EC Jr, El-Abassi R, Villemarette-Pittman NR, Santana-Gould L, Olejniczak PW, England JD. Sporadic Creutzfeldt—Jakob disease with focal findings: caveats to current diagnostic criteria. *Neurol Int*. 2013;15:5(1):1. <https://doi.org/10.4081/ni.2013.e1>
24. Maltête D, Maréchal G, Mihout B, Hannequin D. Movement disorders and Creutzfeldt—Jakob disease: a review. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2006;12(2):65-71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.10.004>
25. Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, Zerr I. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt—Jakob disease in Germany. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76(9):1209-1215. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08915>
26. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt—Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79:1499-1506. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826d5fc3>
27. Power B, Trivedi D, Samuel M. What psychiatrists should know about sporadic Creutzfeldt—Jakob disease. *Australasian Psychiatry*. 2012;20(1):61-66. <https://doi.org/10.1177/1039856211430145>
28. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt—Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363:417-421. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15486-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15486-X)
29. Collinge J. Human prion diseases and bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Hum Mol Genet*. 1997;6(10):1699-1705. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.10.1699>
30. Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt—Jakob disease in a 18-year-old in the UK. *Lancet*. 1995;346(8983):1155-1156.
31. Britton TC, al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt—Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet*. 1995;346(8983):1155.
32. Soomro S, Mohan Ch. Biomarkers for sporadic Creutzfeldt—Jakob disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016;3(6):465-472. <https://doi.org/10.1002/acn3.304>
33. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virol J*. 2011;8:559. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-559>
34. Gambetti P, Puoti G, Zou WQ. Variably protease-sensitive prionopathy: a novel disease of the prion protein. *J Mol Neurosci*. 2011;45(3):422-424. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9543-1>
35. Blase JL, Cracco L, Schonberger LB, Maddox RA, Cohen Y, Cali I, Belay ED. Sporadic Fatal Insomnia in an Adolescent. *Pediatrics*. 2014;133(3):766-770. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1396>

36. Mead S, Whitfield J, Poulter M, Shah P, Uphill J, Campbell T, Al-Dujaily H, Hummerich H, Beck J, Mein CA, Verzilli C, Whittaker J, Alpers MP, Collinge J. A Novel Protective Prion Protein Variant that Colocalizes with Kuru Exposure. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2056-2065. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809716>
37. Mead S, Gandhi S, Collinge J, Caine D, Gallujipali D, Carswell Ch, Hyare H, Joiner S, Ayling H, Lashley T, Linehan JM, Al-Doujaily H, Sharps B, Revesz T, Sandberg MK, Reilly MM, Koltzenburg M, Forbes A, Rudge P, Brandner S, Warren JD, Wadsworth JDF, Wood NW, Holton JL, Collinge J. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1904-1914. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214747>
38. Müller-Schiffmann A, Korth C. Vaccine approaches to prevent and treat prion infection: progress and challenges. *BioDrugs.* 2008;22(1):45-52.
39. Race RE, Raymond GJ. Inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (prion) agents by environ LpH. *Journal of Virology.* 2004;78(4):2164-2165. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.4.2164-2165.2004>
40. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet.* 2004;363(9402):51-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15171-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15171-9)
41. Dinga N, Neumann NF, Priceb LM, Braithwaiteb ShL, Balachandrand A, Mitchelld G, Belosevic M, El-Dina MG. Kinetics of Ozone Inactivation of Infectious Prion Protein. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(8):2721-2730. <https://doi.org/10.1128/AEM.03698-12>
42. Huyben D, Boqvist S, Passoth V, Renström L, Allard Bengtsson U, Andréoletti O, Kiessling A, Lundh T, Vågsholm I. Screening of intact yeasts and cell extracts to reduce Scrapie prions during biotransformation of food waste. *Acta Vet Scand.* 2018;60(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0363-y>