

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Н.А. ШНАЙДЕР, М.Р. ГУСЕВА, 2014

УДК 617.7-02:616.98:578.891:578.224/.23-092

Н.А. Шнайдер<sup>1</sup>, М.Р. Гусева<sup>2</sup>

### ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ЛЕКЦИЯ)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Красноярск; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, РФ

Прионные болезни — это большая группа трансмиссивных нейродегенеративных заболеваний животных и людей, включающая болезнь Крейтцфельда—Якоба, болезнь Герстманна—Страусслера—Шейнкера, семейную фатальную инсомнию, куру — у людей, бычью спонгиозную энцефалопатию или болезнь бешенства коров — у крупного рогатого скота, скрепи — у овец и др. Все эти болезни имеют длительные инкубационные периоды, но быстро прогрессируют с момента клинического дебюта заболевания. Все прионные болезни смертельные, в настоящее время эффективных методов их лечения нет. Однако накопление знаний об их патогенезе в последние годы может привести к разработке эффективных методов профилактики и лечения в ближайшем будущем.

**Ключевые слова:** трансмиссивные спонгиозные энцефалопатии (ТСЭ); бычья спонгиозная энцефалопатия (БСЭ); болезнь бешенства коров; болезнь Крейтцфельда—Якоба (БКЯ); новый вариант БКЯ (нвБКЯ); прионозы; прионные болезни (PrP-болезни); скрепи; болезнь Герстманна—Страусслера—Шейнкера (ГСШ); семейная фатальная инсомния (СФИ); куру; глазные симптомы

N.A. Shnyder<sup>1</sup>, M.R. Guseva<sup>2</sup>

### PRION DISEASE. OPHTHALMIC SYMPTOMS (A LECTURE)

<sup>1</sup>State budgetary educational institution of higher professional education «Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky», Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation; <sup>2</sup>State budgetary educational institution of higher professional education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

The prion diseases are a large group of related neurodegenerative conditions, which affect both animals and people. They include Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker, fatal familial insomnia, kuru in humans; bovine spongiform encephalopathy, or mad cow disease, in cattle; and scrapie in sheep etc. All these diseases have long incubation periods, but they are typically rapidly progressive once clinical symptoms begin. All prion diseases have common early manifested ophthalmic symptoms. All prion diseases are fatal, with currently no effective form of treatment. However, increased understanding of their pathogenesis has recently led to the promise of effective prevalence and therapeutic interventions in the near future.

**Key words:** transmissible spongiform encephalopathies (TSE); bovine spongiform encephalopathy (BSE); mad cow disease; Creutzfeldt-Jacob disease (CJD); new variant of CJD (nvCJD); prionoses; prion diseases (PrP diseases); scrapie; Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) disease; fatal familial insomnia (FFI); kuru; ophthalmic symptoms

Трансмиссивные спонгиозные энцефалопатии (ТСЭ) — уникальные прионные заболевания могут быть наследственными, спорадическими и инфекционными. Их симптомы становятся очевидны, когда лечение проводить уже поздно, и состояние больного стремительно ухудшается.

Возбудителем ТСЭ является прион, точнее говоря, его аномальная разновидность. Нормальные прионы присутствуют во многих частях тела, чаще всего в центральной нервной системе (ЦНС). Человек может быть инфицирован ТСЭ двумя путями. Наследственный путь — это передача по Менделю (аутосомно-доминантный тип наследования); трансмиссивный путь (алиментарный, гематогенный, при трансплантации органов и тканей и др.). Поэтому для некоторых категорий людей, у которых доступ к препаратам глаз (склера, роговица), крови и препаратам из крови и тканей мозга, хрящей, костей является жизненной или

профессиональной необходимостью, к сожалению, является не всегда безопасным. ТСЭ — уникальные заболевания, которые являются и инфекционными и наследственными одновременно.

Наиболее известной из ТСЭ — это болезнь Крейтцфельда—Якоба (БКЯ), которая представлена следующими формами: спорадическая, семейная, ятрогенная и новый вариант БКЯ (нвБКЯ), которая возникает при употреблении в пищу мясных продуктов, полученных от зараженных коров [1, 2]. Все эти формы БКЯ и заразные, и смертельны. Однако наибольшую опасность в плане развития эпидемии представляют две последние формы — ятрогенная и новый вариант [3—6].

В 1920 г. немецкий невролог Ганс Герхард Крейтцфельдт впервые описал заболевание у пациента с прогрессирующим слабоумием (деменцией) и ранней его смертью. В 1921 г. невролог Альфонс Мария Якоб отметил сочетание при этой патологии психических

нарушений с симптомами поражения передних рогов спинного мозга, экстрапиримидной и пирамидной системы, и определил заболевание как спастический псевдосклероз или энцефалопатию с рассеянными очагами поражения ткани мозга. Позже Шпильмейер предложил называть болезнь по имени авторов, впервые описавших ее. По иронии судьбы, пациент, описанный Г.Г. Крейтцфельдтом, а также 3 из 5 пациентов, описанных А.М. Якобом, не отвечают современным критериям диагностики БКЯ. Первое описание семейной (классической) формы БКЯ было сделано немецким психиатром и невропатологом Фридрихом Меггендорфером в 1930 г. [7]. Последующие исследования показали, что БКЯ может возникать спонтанно, может 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 спонгиозных энцефалопатий и принадлежат именно к третьей группе. Их действие выражается в разрушении, преимущественно, серого вещества ЦНС, ведущему к неизбежному летальному исходу.

**История изучения ТСЭ.** Открытие прионов тесно связано с историей открытия и становления учения о медленных инфекциях, когда в 1954 г. В. Sigurdsson изложил результаты своих многолетних исследований массовых заболеваний среди овец (скрепи), завезенных в 1933 г. из Германии на о. Исландия для развития каракулеводства [8].

В 50-х годах XX столетия в племени Форе, проживающего в горных районах Папуа Новой Гвинеи развилась эпидемия куру (или «смеющаяся смерть»). За год умирало около 200 человек. Заболели в основном дети и женщины и только 2% взрослых мужчин. В этом племени существовала традиция ритуального каннибализма, в основном женщины и дети поедали мозг и внутренние органы. При этом приготовление трупов к поеданию также осуществлялось женщинами и детьми. Поэтому способы передачи болезни, помимо орального, такие как интрадермальный и конъюнктивальный, также могли иметь место.

Симптомы куру были сходны с симптомами БКЯ и проявлялись прогрессирующей деменцией, 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 [9]. Очень скоро было выявлено большое сходство между эпидемиологией, клиническими проявлениями и патоморфологической картиной при куру, БКЯ у человека и при скрепи у овец, на основании чего стало очевидным, что ТСЭ могут поражать не только животных, но и людей [10—12].

Все попытки обнаружить возбудителей ТСЭ заканчивались неудачей, хотя инфекционная природа их была точно доказана. Оказалось, что предполагаемый инфекционный агент: способен проходить через бак-

териальные 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 — ИД<sub>50</sub>); накапливается до титров 105—1011 ИД<sub>50</sub> на 1 г мозговой ткани; способен первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикуло-эндотелиальной 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 [13].

Американский биохимик Стенли Б. Прюзинер 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. Стенли Б. Прюзинер назвал его «инфекционный прионный белок», а в качестве инфекционной единицы предложил наименование «прион» [14—16]. Термин «прион» образован как анаграмма английских слов «белковая инфекционная (частица)» (proteinaceous infectious particles), англ.). На основании имевшихся к 1982 г. экспериментальных данных была сформулирована прионная концепция, которая включала следующие позиции: 1) инфекционным агентом является белок PrP<sup>Sc</sup>, 2) инфекционный агент PrP<sup>Sc</sup> может реплицировать себя в отсутствие нуклеиновой кислоты, 3) превращение белка из нормальной формы (PrP<sup>C</sup>) в инфекционную (PrP<sup>Sc</sup>) происходит путем конформационного перехода, 4) конформационный переход PrP<sup>C</sup> в PrP<sup>Sc</sup> может происходить спонтанно, приводя к спорадическим формам прионных болезней. Он может быть вызван поступлением в организм патологической формы PrP<sup>Sc</sup> извне (приобретенные формы прионных заболеваний) [16—18]. Наконец, переход может произойти из-за мутаций в гене Prnp, способствующих образованию PrP<sup>Sc</sup> из PrP<sup>C</sup> (наследственные формы прионных заболеваний). Было обнаружено, что PrP<sup>C</sup> содержит 42% α-спиралей и 3% β-структур, тогда как PrP<sup>Sc</sup> 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 [19]. За открытие прионов в 1997 г. Стенли Б. Прюзинер получил Нобелевскую премию. Десять лет спустя, в январе 2007 г., невропатолог Лаура Мануэлидис и ее коллеги из Йельского университета (США) опубликовали статью в Трудях Национальной академии наук (Proceedings of the National Academy of Science), в которой сообщили, что они нашли вирусоподобную частицу, не содержащую нуклеиновых кислот, менее чем в 10% клеток скрепи-инфицированных клеточных линий и линий клеток мы-

ши, инфицированной БКЯ человека [10]. К настоящему времени концепция прионов получила убедительные экспериментальные подтверждения. Таким образом, прион, как инфекционная единица, состоит из молекул инфекционного прионного белка. 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 [15]. Иначе говоря, из всего живого прион погибает последним.

**Этиология.** Прионный белок может существовать в двух формах. Его нормальная или клеточная форма, обозначенная как PrP<sup>C</sup> (Prion Protein of Cell, англ.), обнаруживается в организме всех млекопитающих, включая и человека [20]. Ген, кодирующий синтез PrP<sup>C</sup>, расположен в коротком плече 20-й хромосомы у человека и 2-й хромосомы — у мыши. Ген является высококонсервативным и очень высокие уровни его экспрессии обнаруживаются в нейронах, где концентрация РНК для PrP<sup>C</sup> 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<sup>C</sup> играет чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности организма: он участвует в передаче нервных импульсов и, самое главное, клеточный прионный белок играет определяющую роль в поддержании циркадных 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<sup>Sc</sup>. 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, англ.). Группа прионных заболеваний включает такие болезни животных, как уже упоминавшаяся выше скрепи овец и коз, трансмиссивная энцефалопатия норок, хроническая изнуряющая болезнь некоторых видов оленей и лосей, губкообразная энцефалопатия кошек и губкообразная энцефалопатия экзотических копытных; кроме того, заболевание поражает крупный рогатый скот, у которого может развиваться бычий спонгиозформный энцефалит (БСЭ) или «болезнь бешеной коровы» [12]. Ученые полагают, что БСЭ, поражающий особей крупного рогатого скота и человека, может быть более заразным, чем возбудители традиционных ТСЭ. ТСЭ установлена также у зоопарковых животных: антилоп, оленей и домашних кошек, в корм которых добавлялись мясокостная мука и мясные консервы, содержавшие «скрепи-подобный агент» [21]. Интересные данные были получены при экспериментальном заражении свиней БСЭ, когда заболевание возникало только при парентеральном введении материала больного животного. Свиньи оказались невосприимчивы к заболеванию при оральном пути введения инфекционного материала. Этот факт имеет очень важное значение, так как широко используемый в клинической практике препарат церебролизин получен из мозга свиней.

Первые массовое заболевание коров бешенством зафиксировали в середине 80-х годов в Великобрита-

нии. Заболевшие коровы начинали себя странно вести: не ориентировались в пространстве, у них нарушалась координация движения. Вскоре они умирали. При вскрытии оказывалось, что мозг животных был подобен губке, поэтому болезнь и назвали спонгиозформной (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 число 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 1994—1997 гг. от губчатой энцефалопатии начали умирать люди. Первые случаи заболевания возникли в Англии у подростков. Эту болезнь назвали новым вариантом БКЯ (нвБКЯ) [21]. Как указано выше, спорадическая форма БКЯ была описана в 20-х годах XX века и встречалась довольно редко — один случай на миллион жителей. Новый вариант БКЯ оказался более губителен — было доказано, что от него за 5 лет только в Великобритании умерло 86 человек. Возраст больных колебался от 16 до 40 лет. 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 [2].

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 из стада, инфицированного БСЭ [22]. К тканям с высоким риском трансмиссии БСЭ для человека относят: череп крупного рогатого скота, глазные яблоки, головной и спинной мозг, черепно-мозговые нервы, спинномозговые нервы, 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 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]. Известны 2 случая заражения БКЯ молодых людей, страдающих эпилептическими припадками, в 1977 г. в результате вживления им электродов, предварительно использовавшихся для стереоэлектроэнцефалографии у больной, впоследствии умершей от БКЯ. Описаны случаи заражения нейрохирурга, нейропатоморфолога, двух лаборантов-гистологов, двух врачей, одного дантиста и двух его пациентов.

При имплантации тканей (например, роговицы глаза, твердой мозговой оболочки) в участки, близкие к мозгу, средний инкубационный период составляет 17 [95% ДИ: 16—18] мес и 5,5 [95% ДИ: 1,5—12] лет соответственно. Так, впервые в 1974 г. у 55-летней женщины достоверно установлена передача возбудителя от донора (который умер от БКЯ) при операции пересадки роговицы и развития через 18 мес у реципиента БКЯ; отмечаются неоднократные случаи заражения в результате пересадки твердой мозговой оболочки. В последние годы возникли обоснованные опасения других способов трансмиссии прионов ввиду выявления прионовых включений в тканях миндалин. Также описаны случаи инфицирования БКЯ при примерке контактных линз.

Наибольшее число случаев ятрогенной БКЯ зарегистрировано у лиц, получавших человеческий соматотропный гормон (более 100 человек), и несколько меньше — среди больных, лечившихся гипофизарным гонадотропином. Особенно много новых случаев заболевания БКЯ в результате заражения патологическим материалом, полученным из гипофиза, было зарегистрировано в США, Великобритании и особенно во Франции [14, 15].

При инъекциях в мышцу препаратов гипофиза, препаратов мозга (например, церебролизат), крови крупного рогатого скота (например, некоторые гемостатики, содержащие бычий тромбин и аprotонин; 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 [95% ДИ: 5—30] лет. 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 [21]. Было обнаружено, что криопреципитат, а также фракции Кона I, II и III могли инфицировать БКЯ здоровую 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 [23]. У 1 пациента БКЯ развилась после пересадки печени, 4 жителя Австралии заболели после переливания крови, у 1 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—60 тыс. доноров. Хотя БКЯ встречается достаточно редко, специалисты допускают, что из 60 000 1 донор 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 возбудителя БКЯ, ниже которого заражения не происходит [24, 25].

Исследования показывают, что люди, чья генетическая информация нормального приона идентична на

обоих хромосомах, наиболее предрасположены к БКЯ и нвБКЯ. Генетический полиморфизм, возможно, влияет на восприимчивость к аномальным прионам у различных людей и на 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<sup>Sc</sup>, что неизбежно ведет к возникновению заболевания [15]. Все эти факты следует учитывать при анализе возможности распространения так называемого коровьего бешенства. На самом деле, из-за межвидового барьера вероятность передачи этого заболевания от крупного рогатого скота человеку ранее представлялась довольно малой [12]. 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. Однако в любом случае должна вестись работа по снижению риска передачи нвБКЯ [24].

**Патофизиология.** У человека, как и у коровы и некоторых других млекопитающих (мышей, хомяков, овец, шимпанзе), нет ферментов, разлагающих прионы с измененной структурой, в том числе патогенный прион PrP<sup>Sc</sup>, на составляющие. Поэтому, попав в кровь и проникнув через гематоэнцефалический барьер, PrP<sup>Sc</sup> рано или поздно оказывается на поверхности нейрона, где взаимодействует с расположенными рядом нормальными прионами, вследствие чего последние медленно изменяют свою пространственную структуру, превращаясь в патогенный. Изменившиеся белки сливаются в бляшки, и клетка гибнет. Такая конверсия PrP<sup>C</sup> в PrP<sup>Sc</sup> представляет собой посттрансляционный процесс, включающий глубокое конформационное изменение, которое и является фундаментальным событием, лежащим в основе размножения инфекционных прионов. В этом случае речь идет об изменении третичной или даже четвертичной структуры исходного белка PrP<sup>C</sup> [20, 26, 27]. Следует добавить, что помимо приобретенной прионным белком инфекционности, другими его принципиальными отличиями от нормальной (клеточной) изоформы оказываются: приобретенная высокая устойчивость к нагреванию, ультрафиолетовому свету, проникающей радиации и переваривающему действию протеазы К. На этом основании сам Стенли Б. Прюзинер дал наиболее лаконичное определение понятия «прион», определив его как «малую белковую инфекционную частицу, устойчивую к инактивирующим воздействиям, которые модифицируют нуклеиновые кислоты».

Процесс накопления инфекционного прионного белка происходит не в результате синтеза в зараженном организме молекул PrP<sup>Sc</sup> de novo, а вследствие конформационных изменений уже синтезированных нормальных молекул PrP<sup>C</sup> под влиянием молекул инфекционного прионного белка PrP<sup>Sc</sup>. Есть основания считать, что в этом процессе определенную роль играет еще какой-то

Прионные энцефалопатии человека и механизмы трансмиссии

Заболевание	Хозяин	Механизм
Куру	Человек	Каннибализм
Спорадическая БКЯ	Человек	Спонтанная конверсия PrP <sup>C</sup> в PrP <sup>Sc</sup> или соматическая мутация
Ятрогенная БКЯ	Человек	Инфекция через прион-содержащий материал (кровь и препараты крови, твердая мозговая оболочка, головной и спинной мозг, ткани глаза, внутримозговые ЭЭГ-электроды, нейрохирургический, офтальмологический, отоларингологический и патолого-анатомический инструментарий и др.)
Наследственная (семейная) БКЯ	Человек	Мутация в гене Prnp
Новый вариант БКЯ	Человек	Инфекция через прион-содержащий материал БСЭ (кровь и препараты крови, головного и спинного мозга, тканей глаза, мышц и др. крупного рогатого скота)
Болезнь Герстманна—Страусслера—Шейнкера	Человек	Мутация в гене Prnp
Семейная фатальная бессонница	Человек	D178N мутация в гене Prnp
Спорадическая фатальная инсомния	Человек	Спонтанная конверсия PrP <sup>C</sup> в PrP <sup>Sc</sup> или соматическая мутация

белок «X», выполняющий функцию шаперона. В результате под влиянием одной молекулы PrP<sup>Sc</sup> происходит трансформация контактирующей с ней одной молекулы PrP<sup>C</sup> в ее инфекционную форму. Таким образом, всего в организме образуются две молекулы PrP<sup>Sc</sup>. Следующий этап включает в себя уже влияние двух молекул PrP<sup>Sc</sup>, под воздействием которых сразу образуются еще две (а всего их будет четыре) молекулы PrP<sup>Sc</sup> и т. д. Таким образом, процесс накопления инфекционного прионного белка носит лавинообразный характер [20].

Это 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, могут 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 [28]. Агрегированные белки способны захватывать и удерживать в составе конгломератов важные для клетки факторы транскрипции, внутриклеточные протеолитические ферменты и цитоскелетные белки. 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 могут вызывать тяжелые поражения соседних клеток и приводить, в конечном счете, к их гибели [29].

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 [30].

Казалось бы, что из-за того, что все прионные болезни вызываются одним белком, эти заболевания должны 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 переживать 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 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, где 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 довольно загадочными, однако предполагается, что прионы различных линий отличаются по степени гликозилирования, гидроксильирования остатков пролина или по своей пространственной структуре [28]. 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 [8] (см. таблицу).

**Патоморфология.** Результаты патоморфологического исследования мозга больных, погибших от прионных болезней, показали черты сходства и различий [29].

Патоморфологические диагностические критерии для ТСЭ человека унифицированы. При БКЯ (спо-

радикальной, ятрогенной или семейной) наблюдается спонгиозная 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 спонгиозные изменения в головном мозге. Следует отметить, что ткани погибших от прионных болезней остаются контагиозными даже после их фиксации формалином.

**Клиника.** Среди всех прионных энцефалопатий человека БКЯ (F02.1x\*/A81.0+; МКБ X, 1995) составляет около 85—90%, поражает людей всех национальностей и расовой принадлежности, мужчин и женщин, взрослых и детей. Отмечается некоторое преобладание частоты случаев болезни куру у женщин. Начало заболевания, как правило, в среднем или позднем возрасте, а в типичных случаях на пятом десятке жизни, но может возникнуть в любом возрасте. Так возраст дебюта классической формы БКЯ варьирует от 17 до 87 лет (средний возраст — 64 года), в то время как средний возраст нБКЯ (в случаях инфицирования человека прионами, возбудителями БСЭ) значительно меньше и составляет 29 лет [21].

Характерной чертой во многих случаях БКЯ является атрофия различных отделов коры головного мозга, которая определяет клинические проявления заболевания. Так в случаях резко выраженной утраты нервных клеток и спонгиозных изменений, которые развиваются в коре затылочных долей мозга в области шпорной борозды и корково-стриарных изменений выражена ранняя корковая слепота.

Для первых признаков БКЯ характерны ранние зрительные нарушения: диплопия, нечеткость зрения, изменения полей зрения и зрительная агнозия, зрительные галлюцинации, нистагм, косоглазие [31, 32].

Для зрительной агнозии характерна типичная клиническая картина: больной не в состоянии с помощью зрения распознать предметы или их изображения, хотя видит эти предметы и определяет отдельные их характеристики. Например, больной может воспринимать простые фигуры, но не узнает сложные изображения в связи с сужением зрительного восприятия. Больным при этом распознаются лишь отдельные признаки предметов (размер, форма, цвет и др.), однако синтез этих элементов, а следовательно узнавание предмета в целом больному оказываются недоступны (агнозия апперцептивная, «апперцептивная душевная слепота»). Формой зрительной агнозии является также ассоциативная агнозия, при которой больной не в состоянии соотнести со своим прежним опытом видимые предметы или их изображения, распознать и определить их значением. При этом путают имеющие какое-то сходство предметы или их изображения, например очки и велосипед.

Расстройство способности к синтезу отдельных зрительных ощущений возникает при поражении коры вторичных зрительных полей конвекситальных отделов затылочно-теменной области (поля 18, 19, 39, согласно архитектурной карте Бродманна) справа или с обеих сторон. При этом в случае правостороннего очага нарушены определение геометрических фигур, характерных признаков определенного лица (прозопагнозия), распознавание цвета. При двустороннем поражении тех же корковых зон возникают

нарушения зрительного восприятия, включающие цветовую слепоту, топографическую дезориентацию.

Типичны надъядерные глазодвигательные изменения, напоминающие супрануклеарный паралич. При этом возникают нарушения произвольных движений глаз сначала в вертикальной плоскости (ограничение взора вверх), а затем в горизонтальной при сохранности следящих движений глаз с фиксацией объекта взором при пассивном перемещении головы. То есть меняются произвольные движения по команде, но сохраняются рефлекторные двигательные реакции взора. Могут наблюдаться миоклонические гиперкинезы в мышцах глазных яблок в виде подергивания глаз при их движениях. Может быть расширение глазных щелей за счет ретракции верхних век, что придает лицу выражение удивления, нарушение конвергенции. В далеко зашедшей стадии болезни глаза оказываются в положении центральной фиксации.

Исчезает окулоцефалический рефлекс, что указывает на поражение мозгового ствола, так как функция нейрональных путей, обеспечивающих движение глазных яблок в горизонтальной плоскости, сохраняется лишь при целостности области, окружающей ядро отводящего нерва и медиальных продольных пучков, связующих эти пути с глазодвигательными ядрами противоположной стороны. В терминальной стадии появляется симптом «кукольных глаз»: легкий экзофтальм, редкие мигания и паралич аккомодации.

Нередко встречаются головные боли, головокружение, неустойчивость (атаксия) и парестезии. У основной части больных БКЯ развивается постепенно, реже — имеет острый или подострый дебют. В некоторых случаях, как при так называемых амиотрофических формах, неврологические знаки могут предшествовать началу деменции. Обычно отмечается прогрессирующий спастический паралич конечностей с сопутствующими экстрапирамидными знаками, тремором, ригидностью и характерными хореоатетонидными гиперкинезами, атаксия, миоклонические эпилептические приступы, клиника атрофии верхнего двигательного нейрона. В терминальной стадии — тяжелая деменция, летальный исход [6].

Для sporadической БКЯ характерны: прогрессирующая рассеянная микроорганическая неврологическая симптоматика, миоклонические припадки, в терминальной стадии — глобальные выраженные когнитивные нарушения, летальный исход через 8 мес от дебюта заболевания. Около 40% больных со sporadической формой БКЯ имеют подострое течение с прогрессирующими когнитивными нарушениями, в 40% случаев встречаются мозжечковые нарушения, в 20% случаев — их комбинация. Клиническая картина включает расстройства поведения, нарушения высших корковых функций, корковые нарушения зрения (вплоть до корковой слепоты), мозжечковую дисфункцию, сочетание пирамидной и экстрапирамидной симптоматики. Практически у всех больных развиваются фокальные (миоклонус века, губы) и/или вторично-генерализованные миоклонические припадки, которые могут провоцироваться фоно- и фотостимуляцией, тактильным раздражением (прикосновением). У большинства больных во время ЭЭГ-исследования выявляются характерные периодические или псевдопериодические пароксизмы острых волн и/или спайков на общем замедленном низкоамплитудном фо-

не биоэлектрической активности головного мозга. Эти периодические комплексы являются чувствительными и специфичными для спорадической БКЯ в 67 и 87% случаев соответственно [21].

Новый вариант БКЯ является эпидемическим прионозом и характерен для стран, где выявлены случаи БСЭ [2]. Как было указано выше, первые случаи заболевания у людей были описаны в 1995 г. у английских подростков, пик заболеваемости отмечен у людей в возрасте 60—65 лет, у которых при морфологическом исследовании срезов тканей головного мозга (при посмертной аутопсии) были выявлены характерные структурные куру-подобные (спонгиозформные) изменения и так называемые «красные амилоидные включения», выявляемые при окраске конго красным, характерные для ТСЭ [33]. Позже случаи нвБКЯ были описаны во Франции, Италии, Ирландии, США, Израиле, Словакии, Чехии, Нидерландах, России и др. Если раньше она поражала людей старше 50 лет, то сегодня среди ее жертв появляются более молодые люди, а ее развитие резко ускорилось.

В первую очередь нвБКЯ проявляется в изменении личности (пациенты теряют интерес к своему хобби, сторонятся своих самых близких людей, снижается уровень настроения). Затем развивается апатико-абулический синдром, в связи с угнетением аппетита снижается вес тела. По мере прогрессирования заболевания пациент утрачивает способность к самообслуживанию. Спустя недели или месяцы присоединяются прогрессирующие мозжечковые нарушения. В отличие от классической формы при нвБКЯ деменция развивается на поздней стадии развития заболевания, поэтому пациенты очень долго осознают свое ухудшающееся состояние здоровья. В структуре клинической симптоматики развернутой стадии заболевания преобладают психические расстройства и сенсорные нарушения, для поздней стадии нвБКЯ характерны глобальные когнитивные нарушения и атаксия [34]. Существует вариант заболевания, в клинической картине которого на первый план выступает корковая слепота (вариант Heidenhain) и агнозия, при этом наблюдается преимущественное поражение затылочных долей мозга. Глазное дно не изменено.

Как и при спорадической БКЯ, универсальным и диагностически важным клиническим критерием нвБКЯ является миоклонус. Однако следует помнить, что в отличие от спорадической БКЯ, при нвБКЯ на первый план выступают выраженные поведенческие и глобальные когнитивные нарушения (психиатрическая симптоматика), а также сенсорные расстройства. Мозжечковая симптоматика выявляется в 100% случаев нвБКЯ, в то время как при спорадической форме — в 40% наблюдений. Бóльшее число случаев нвБКЯ — ятрогенные формы [35, 36].

Многочисленные исследования показали, что семейные прионные болезни составляют 10—15% от всей группы этих заболеваний. В этой группе наследственная БКЯ характеризуется наибольшим полиморфизмом. В настоящее время имеются сведения о 15 генотипах этого заболевания, из которых в 6 случаях описана экспериментальная передача этого заболевания лабораторным животным.

Приобретенные (инфекционные) прионные болезни представляют интерес в связи с возможностью их передачи (как было указано выше) от животного жи-

вотному и от больного человека путем инокуляции, причем в последнем случае это осуществляется при всех вариантах заболевания — спорадических, наследственных и инфекционных.

Куру в настоящее время практически исчезло. Самый короткий инкубационный период составляет 4,5 года — в пересчете на возраст самого молодого пациента, хотя он может быть и короче. Однако ежегодно регистрируется 6-8 новых случаев куру, все у людей старше 40 лет. Заболевание начинается в возрасте от 5 до 60 лет и старше. Продолжительность болезни составляет от 3 мес до 3 лет, течение ее более короткое у детей. Центральным клиническим симптомом является мозжечковая атаксия. Деменция практически отсутствует, появляясь у многих больных в терминальной стадии. На ранних стадиях заболевания типичны диплопия, статическая атаксия, дизартрия. В дальнейшем движения глазных яблок становятся атактическими и сопровождаются подергиваниями, однако нистагм наблюдается редко. Косоглазие обычно сходящееся, может возникать только у детей, оно может быть содружественным или паралитическим и может изменяться по степени выраженности и виду, исчезая иногда в поздних стадиях заболевания. Часто наблюдается фотофобия. В выраженной стадии на фоне грубой атаксии, разнообразной неврологической симптоматики выражены бульбарные и псевдобульбарные симптомы, в частности насильственный смех, являющийся причиной местного названия заболевания — «хохочущая смерть». Дыхательная недостаточность и бронхопневмония обычно приводят к смертельному исходу.

Имеются данные о существовании механизмов генетической детерминированности куру.

Синдром Герстманна—Страусслера—Шейнкера — семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Проявляется обычно в возрасте 30—40 лет и продолжается в среднем 5 лет. Типичны признаки патологии мозжечка, в последующем прогрессирующая деменция, паралич зрения и слепота. Установлены 8 генетических подтипов, из которых выделена группа с возможностью передачи заболевания лабораторным животным.

Семейная фатальная инсомния появляется в возрасте старше 25 лет и длится от 1 года до 4 лет. Основной клинический признак — не поддающаяся лечению быстро прогрессирующая бессонница, при этом больной спит не больше 1 часа в сутки. Типичны ранние нарушения функции вегетативной нервной системы, двигательные расстройства при отсутствии развития деменции, глазодвигательные расстройства, диплопия. Нередко у этих больных регистрируется симпатическая гиперактивность: концентрация адреналина и норадреналина в плазме выше нормального уровня. Этот факт необходимо учитывать при исследовании зрачков, аккомодации и ширины глазной щели. При патолого-анатомическом исследовании наряду с поражением ядер зрительного бугра выявляется и выраженное поражение коры большого мозга.

Установлено 2 фенотипа СФИ.

**Диагностика прионных заболеваний** должна предполагаться во всех случаях деменций, которые прогрессируют быстро в течение месяцев или 1—2 лет и сопровождаются множественными неврологическими симптомами [34]. Клиническими критериями

деменции являются: быстро прогрессирующая — в течение 2 лет («опустошающая») деменция с дезинтеграцией всех высших корковых функций; пирамидные нарушения (спастические парезы); экстрапирамидные нарушения (хореоатетоз); миоклонус; атаксия, акинетический мутизм; дизартрия; эпилептические припадки; различные зрительные нарушения. При амиотрофических формах неврологическая симптоматика может предшествовать развитию деменции. Наличие лихорадки, повышение СОЭ, лейкоцитоз в крови или плеоцитоз в ликворе должны настораживать врача в отношении иной этиологии заболевания ЦНС.

При диагностике возможного случая заболевания клиницист должен руководствоваться следующими критериями [21]:

1. Характерная неврологическая и морфологическая (в том числе, латеро-анатомическая и нейрорадиологическая) симптоматика.
2. Протеаз-резистентный PrP (по данным Western-блоттинга).
3. Выявление скрепи-ассоциированных фибрилл.
4. Прогрессирующая деменция.
5. Характерный ЭЭГ-паттерн (для спорадической БКЯ).
6. По крайней мере, 2 признака из нижеперечисленных:

- миоклонус,
- ухудшение зрения,
- мозжечковая симптоматика,
- пирамидные или экстрапирамидные симптомы,
- акинетический мутизм.

Из параклинических методов диагностики наиболее информативными являются:

- характерные данные МРТ головного мозга (особенно на поздних стадиях развития заболевания) в виде билатеральных гиперинтенсивных сигналов на T2-взвешенных изображениях (симптом «медовых сот»), чаще в области хвостатых ядер (преимущественно в области головки), подушки, таламуса; показано, что симптом «медовых сот» наиболее характерен для нвБКЯ; могут выявляться признаки атрофии коры больших полушарий и мозжечка;
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) менее информативна, выявляются множественные зоны гипометаболизма глюкозы на уровне подкорковых ядер и коры больших полушарий и полушарий мозжечка;
- при спорадической БКЯ на ЭЭГ выявляется характерная трехфазная активность, ранняя пароксизмальная активность обычно диагностируется через 12 нед и более от дебюта спорадической БКЯ (у 80—88% больных); фокальная, билатеральная и генерализованная миоклоническая пароксизмальная активность диагностируется в 15, 53 и 100% случаях при продромальной, начальной и терминальной стадиях БКЯ соответственно; могут регистрироваться различные виды периодической пароксизмальной активности: 1) двухфазные или трехфазные периодические комплексы длительностью менее 200 мкВ, возникающие каждые 1—2 с; 2) периодические комплексы с мультифазной конфигурацией; 3) периодические полиспайковые разряды; ЭЭГ-паттерн «вспышка-подавление» ха-

рактерен для терминальной стадии заболевания с явлениями декортикации;

- для нвБКЯ описанные выше изменения ЭЭГ не характерны, ЭЭГ-паттерн может значимо не меняться по сравнению с возрастной нормой;
- результаты тестирования когнитивных функций (например, менее 24 баллов по MMSE);
- анализ ликвора (люмбальная функция должна проводиться во всех случаях), учитываются давление ликвора, уровень сахара, цитоз, наличие бактериальных и вирусных культур (анализ ликвора на бакпосев), криптококкового антигена и др.; при БКЯ может быть небольшое повышение уровня белка (но не более 100 мг/дл); важным диагностическим критерием является уровень маркера БКЯ (14-3-3 белка) в ликворе — чувствительность и специфичность этого теста превышает 90%;
- если диагноз неясен, то возможно проведение прижизненной биопсии мозга (при наличии информированного согласия со стороны родственников или опекунов в случае недееспособности пациента);
- морфологическое и гистологическое исследование тканей головного мозга (коры, подкорковых ядер) при аутопсии (посмертная диагностика).

В настоящее время самым надежным и достоверным методом диагностики прионных заболеваний является иммуноцитохимический метод выявления в биоптате отложения PrP<sup>Sc</sup>. Отложение PrP<sup>Sc</sup> является наиболее ранним этапом в развитии БКЯ и определяется еще до развития структурных изменений в ткани мозга. С целью прижизненной диагностики прионных болезней человека и животных в России используется оригинальный метод индикации изменений в перевиваемых клетках нейроглии, вызываемых PrP<sup>Sc</sup>, а также исследование антител к нейрофиламентам. Имеются сообщения о выявлении иммуноцитохимическим методом прионного белка в биоптате глоточной миндалины при новом варианте БКЯ [3]. В связи с этим допускается возможность идентификации патологического протеина и в других ретикулолимфоидных тканях при прионных заболеваниях человека [19].

Весьма серьезной методической стороной морфологической диагностики, будь то биопсия или аутопсия, является возможность заражения патологоанатома исследуемым материалом: при БКЯ опасность представляют все внутренние органы, биологические жидкости больных и особенно ткани головного и спинного мозга, а также глазные яблоки. Меньше риск заражения при контакте с цереброспинальной жидкостью, тканями легких, печени, почек, селезенки и лимфатических узлов больных людей. Возникновение ятрогенных случаев БКЯ после пересадки твердой мозговой оболочки и роговицы свидетельствует о том, что прионы накапливаются не только в самом мозге, но и в связанных с ним соединительнотканых образованиях. Поэтому осторожно и только при крайней необходимости надо использовать склеру донора при определенных офтальмологических операциях. Имеются единичные экспериментальные сообщения о том, что на определенном этапе развития БКЯ прионы могут содержаться и в крови больных. В литературе описаны случаи заражения нейрохирургов, терапевтов, стоматологов, патологоанатомов и лаборантов. Следует отметить, что ткани погибших от прионных болезней остаются

ся заразными даже после их фиксации формалином. В связи с этим работа с материалом требует особых мер предосторожности и должна выполняться специально обученным персоналом [14, 37].

Исследования 2010—2011 гг., направленные на разработку возможностей лабораторных тестов крови на БКЯ, дали надежду на определение прионных белков, ответственных за развитие заболевания [23]. Однако в настоящее время эти тесты дорогостоящие и экономически не рентабельны для внедрения в клиническую практику, например, при обследовании доноров крови и спермы. Кроме того, предложенные тесты пока не позволяют обнаружить патологические прионы в крови на ранних стадиях развития БКЯ [38, 39].

**Прогноз.** Все прионозы — быстро прогрессирующие заболевания. Течение их может быть подострым, но обычно приводит к смерти не более чем через 1—2 года от момента четко очерченной клинической манифестации.

**Профилактика.** Прионные инфекции передаются трансмиссивным путем, поэтому инфицирование пациента БКЯ может быть ятрогенным [23]. Путь инфицирования прионами играет важную роль в развитии заболевания и имеет свою определенную иерархию. По степени значимости пути инфицирования можно распределить в такой последовательности: интрацеребральный, интравенозный, интраперитонеальный, подкожный, оральный (при использовании мяса зараженных БСЭ животных). Поскольку передача БКЯ от человека человеку предполагает прямую инокуляцию инфекционного материала, при работе с больными в процессе инвазивных процедур, а также при контакте с их биологическими жидкостями необходимо придерживаться правил, предусмотренных при работе с больными со СПИДом. При вскрытии умерших больных применяют те же правила [37, 40].

В случае выявления возможной БКЯ следует незамедлительно информировать центры госсанэпиднадзора о случаях выявления болезни (или других прионных заболеваний) (Приказ № 15 Главного государственного санитарного врача РФ от 15.12.2000 «О мерах по предупреждению распространения болезни Крейтцфельдта-Якоба на территории Российской Федерации»), необходимо исключить повторное использование игольчатых электродов для ЭЭГ, ЭМГ, спинномозговой пункции, хирургических и других медицинских инструментов, если они уже использовались для диагностических и лечебных манипуляций больному с прионным заболеванием. Поскольку прион является инфекционным агентом, чрезвычайно стойким к инактивации, обычные процедуры стерилизации, включая автоклавирование, сухожаровой шкаф, кипячение и др., являются неэффективными. Инструменты, которые использовались и были в контакте с прион-инфицированным материалом, должны храниться отдельно даже после тщательной обработки и инактивации и использоваться в дальнейшем только для этого же больного или только для прион-инфицированных тканей (например, в патологоанатомическом бюро) [41, 40].

В настоящее время разрабатываются специальные эффективные протоколы инактивации прионов с использованием, например, гидроксида натрия и автоклавирования, для обработки хирургического и другого инструментария для инвазивных процедур,

утилизации тканей и физиологических жидкостей (особенно ликвора и крови) больных.

Согласно решению FDA от 2003 г. (с поправками от 2005 г.), запрещено использование в качестве пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств материалов крупного рогатого скота, которые имеют наибольший риск трансмиссии БСЭ человеку и развития нвБКЯ, включая: ткани пораженного БСЭ крупного рогатого скота, ткани крупного рогатого скота в возрасте 3 мес и старше ввиду наибольшей вероятности инфицирования БКЯ, а также миндалина и дистальный илеус крупного рогатого скота всех возрастов, механически переработанное мясо (говядина), ткани крупного рогатого скота, которые не проинспектированы и допущены для потребления в пищу [42].

Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время не существует никаких эффективных методов для скрининга инфицирования лекарственных препаратов и тканей организма, включая кровь, человека и крупного рогатого скота прионами. В связи с этим в 1999 г. FDA рекомендовало исключить из числа потенциальных доноров всех лиц, проживших 6 и более месяцев в странах, где были зарегистрированы вспышки БСЭ, в первую очередь в Великобритании. С целью снижения числа ятрогенных случаев нвБКЯ необходимо исключить использование лекарственных препаратов из крови и тканей крупного рогатого скота, производимых в странах с зарегистрированными случаями БСЭ. В ряде стран введены ограничения на трансплантацию твердой мозговой оболочки.

В дополнение к БСЭ другим животным источником прионозов для человека являются ткани оленей и лосей. Исследования последних лет показали, что эти заболевания становятся все более и более обычными в отдаленных районах (например, в США), поскольку охотники употребляют это мясо в пищу и могут быть, в случае заражения, потенциальными источниками ятрогенной трансмиссии прионоза для других людей.

Для профилактики БКЯ и других прионозов важно повышение уровня знаний по рассматриваемой проблеме не только среди медицинских работников, организаторов здравоохранения, но и среди населения. В США и Европе осуществляется мониторинг прионных энцефалопатий, поэтому при выявлении возможных, вероятных или определенных случаев болезни в этих странах обязательно экстренное сообщение в органы здравоохранения и санэпиднадзора [43].

Поскольку инкубационный период прионоза длительный и бессимптомный, то любой материал, забираемый у больного, является потенциально опасным с точки зрения ятрогенного инфицирования как для других пациентов, обслуживаемых в этом лечебно-профилактическом учреждении, так и для медицинских работников. Кроме того, при выявлении возможного случая нвБКЯ важно уточнить у пациента или его родственников, не являлся ли он донором крови или тканей (органов) в прошлом [8].

Рекомендуется проводить генетический анализ прионного гена у лиц, в семьях которых были зарегистрированы больные с БКЯ. Более сложной является проблема пренатальной ДНК-диагностики БКЯ и связанное с этим решение вопроса о прерывании беременности в случае наличия у одного из родителей наследственной прионной болезни, поскольку неполная пенетрантность неко-

торых из этих заболеваний делает сомнительным предсказание будущего для носителя мутантного гена [30].

Скрытый переход от инкубационной фазы к прогрессирующей превращает больного БКЯ в опасного для окружающих носителя инфекции. Малая размерность инфицирующей дозы, способность приона к проникновению через клеточные мембраны и длительная протяженность латентного периода в условиях возможного массового инфицирования пищевыми продуктами и лекарственными препаратами еще более обостряет проблему. В отсутствие пригодного для массового использования диагностикума относительная редкость заболевания создает высокую вероятность ложного диагноза, заведомо неэффективного лечения, несоблюдения специальных защитных мер и невыявления цепи передачи заболевания. Разработка аналитического метода затруднялась необычайной природой и малой иммуногенностью патогена. Несмотря на актуальность вопроса, сколько-нибудь пригодные для выявления прионового патогена методы появились лишь в последние годы [44].

**Лечение.** При выявлении прионного заболевания необходимо отменить все лекарственные препараты, которые могут негативно влиять на мнестические функции и поведение пациента. Традиционные противовирусные средства, такие, как амантадин, интерфероны, пассивная иммунизация и вакцинация человека и животных, оказались неэффективными. Брефелдин А, разрушая аппарат Гольджи, препятствует синтезу PrP<sup>Sc</sup> в инфицированной культуре клеток. Блокаторы кальциевых каналов, в частности NMDA-рецепторов, способствуют более длительному выживанию инфицированных нейрональных культур. Как правило, проводится симптоматическая терапия, включающая купирование миоклонических припадков (антиэпилептические препараты) и экстрапирамидных нарушений (противопаркинсонические препараты, в том числе агонисты дофаминовых рецепторов).

Таким образом, к 2012 г. было общепризнано, что прионные болезни фатальны и не излечимы, однако подходы к их лечению активно разрабатываются. Так, БКЯ характеризуется отсутствием иммунного ответа на прионную инфекцию [45]. Это связано с тем, что нормальная форма PrP<sup>C</sup> всегда присутствует в организме, и в том числе в Т и В лимфоцитах. Однако *in vitro* было показано, что антитела против нескольких эпитопов PrP ингибируют размножение PrP<sup>Sc</sup>. Вакцинация рекомбинантным PrP перед или сразу после инфекции и пассивная иммунизация антителами против некоторых эпитопов PrP приводили к ингибированию репликации приона и отсрочке заболевания [20].

Если в основе развития различных патологических процессов, протекающих в ЦНС при БКЯ, действительно лежит накопление агрегатов неправильно свернутых белков, то возникает оправданное желание разработать методы, которые были бы применимы для его лечения [29]. Первый подход может состоять в стабилизации нормального состояния белка. Этого можно достичь, повысив в клетке уровень низкомолекулярных соединений, стабилизирующих нормальную структуру белка, или обеспечив в клетке синтез таких мутантов исследуемого белка, которые могли бы сворачиваться только правильным образом. Известно, что введение определенных мутаций делает невозможным непра-

вильную упаковку белка и тем самым будет препятствовать накоплению белковых агрегатов. Известно, что замены Q171R в белке PrP овец и E219K в PrP человека несовместимы с образованием прионной формы PrP<sup>Sc</sup>. Мутации, приводящие к данным аминокислотным заменам в PrP овец и человека, были введены в ген Prnp мыши. Соответствующие рекомбинантные мутантные белки мыши не переходили в патологическую изоформу PrP, а также ингибировали формирование PrP<sup>Sc</sup> в клеточных культурах дикого типа. Данные мутации имели доминантно-негативное проявление, поскольку препятствовали переходу нормального белка PrP мыши в прионное состояние. Для того, чтобы использовать доминантно-негативные мутанты PrP в генотерапии прионных заболеваний, были разработаны лентивирусные векторы для доставки кодирующей их ДНК *in vivo*. В культурах нейронов мыши показано, что трансдукция клеток лентивирусными вирионами, содержащими описанные выше мутантные аллели Prnp, приводит к значительному снижению уровня PrP<sup>Sc</sup> [28, 30]. Очевидно, что такой подход довольно сложен и предполагает развитие методов генной терапии.

Второй подход состоит в индукции в клетке синтеза специальных коротких пептидов, которые бы блокировали образование бета-складчатой структуры и, тем самым, препятствовали бы агрегации исследуемого белка. Помимо пептидов, некоторые химические соединения (такие, как тетрациклин, 4-иод-4-дезоксидоксо-рубицин) препятствуют неправильно сворачиванию белка и даже способствуют диссоциации уже сформировавшихся агрегатов. Третий подход состоит в синтезе соединений, которые бы конкурентным образом взаимодействовали либо с мономерным белком, либо с концами формирующегося агрегата. И в том и в другом случае эти соединения либо препятствовали бы встраиванию неправильно свернутого мономера в растущий полимер, либо блокировали бы рост уже сформировавшихся агрегатов. Известно, что некоторые красители (например, конго красный), а также некоторые белки (например, аполипопротеин Е или протеогликаны) специфически взаимодействуют с бета-амилоидными структурами и могут препятствовать их росту. Использование таких соединений представляется довольно перспективным, однако следует выяснить, что является первопричиной образования агрегатов. Может оказаться так, что образующиеся при фрагментации длинных полимеров короткие агрегаты станут выступать в качестве своеобразных зародышей-затравок и тем самым будут способствовать, а не препятствовать развитию заболевания. Наконец, последний вариант состоит в том, что имеет смысл попробовать ускорить и улучшить процесс удаления уже образовавшихся агрегатов. Этого можно достичь, используя антитела, выработанные на агрегированные формы белка. К сожалению, и этот процесс небезопасен, потому что он может вызвать воспалительные реакции, следствием чего станет гибель соседствующих с очагом поражения здоровых клеток [20].

В последние годы на экспериментальной животной модели начато изучение влияния РНК интерференции и ее блокирования на развитие и течение нБКЯ, однако вряд ли этот метод терапии сможет быть применен для лечения заболевания у человека в течение многих лет [46, 47].

### Заключение

Все большую тревогу вызывает тот факт, что если раньше нвБКЯ отмечалась в основном в Англии, то сейчас все больше случаев, в том числе с летальным исходом, регистрируется в континентальной части Европы: во Франции, Германии, Бельгии, Голландии. В последние годы к ним добавились Австрия, Италия и другие страны Европы и США [25]. Так, в Западной Европе только за 2000 г. от «английской чумы XX века» погибло, по неполным данным, около 120 человек. Это в 3 раза больше, чем в 1999 г., когда умерло 40 любителей говядины. Общая статистика на 2002 г. зафиксированных случаев заболевания БКЯ в странах Западной Европы следующая: Ирландия — 510 случаев, Португалия — 452, Швейцария — 360, Франция — 129, Индия — 69, Бельгия — 15, Россия — 10, Германия — 6, Голландия — 6, Дания — 2, Нидерланды — 2, Латвия — 1, Люксембург и Италия — по 1 случаю [48]. В настоящее время случаи нвБКЯ зарегистрированы более чем в 20 странах. На начало 2007 г. западные специалисты оценивали частоту встречаемости этого заболевания цифрой 150 случаев в год. Заболевание опасно тем, что оно смертельно и может передаваться с кровью и имеет большой инкубационный период [8, 49]. В результате, больное БСЭ животное может дать многочисленное потомство, несущее в своем организме патогенный прион, который рано или поздно попадет в организм человека. Более того, он может передаться от заболевшей матери ребенку, вызвав всплеск преждевременных смертей в следующем поколении людей. Проверить, болен ли человек или животное при жизни нельзя — содержание прионов в крови или мясе ничтожно, они находятся в мозге, а исследовать мозг можно только после смерти [23].

Малое число жертв болезни не должно успокаивать: возможен резкий рост заболевания среди людей, потреблявших в пищу мясо «бешеных коров» или применявших препараты тканей зараженных животных еще до введения профилактических мер. В Великобритании полагают, что рост заболеваемости может быть сходен с картиной роста заболеваемости СПИДом. Поскольку инкубационный период нвБКЯ более 10 лет, а пик заболеваемости коров приходился на 1992 год, значит, среди людей эпидемия может продлиться до 2030 года [50].

Врачи и пациенты должны взвешивать неизвестную, но достаточно доказанную вероятность трансмиссии нвБКЯ и неизбежную опасность отказа от необходимых лекарств и лечения. В большинстве случаев ответ очевиден. Лучшей защитой от нвБКЯ является информированность. Этому будет способствовать немедленная публикация любой информации, относящейся к рассматриваемому заболеванию [51]. Необходимо организовывать и проводить семинары с привлечением специалистов научно-исследовательских и медицинских институтов по вопросам клиники и диагностики прионных болезней для врачей общей практики, инфекционистов, психоневрологов и неврологов, офтальмологов, хирургов, патологоанатомов [41, 40]. Важно обеспечить проведение обязательного эпидемиологического расследования каждого случая нвБКЯ и других прионных болезней с учетом их клинических проявлений [42, 50].

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bacchetti P.* Age and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 1611—2.
2. *Will R.* Epidemiology of Creutzfeldt—Jakob disease. *Br. Med. Bull.* 1993; 49 (4): 960—70.

3. *Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М.* Прионные болезни человека и животных. М.: Медицина; 1999.
4. *Шнайдер Н.А.* Болезнь Крейтцфельда—Якоба: новый взгляд на старую проблему (история изучения, этиология и патогенез). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013; 113 (3): 72—9.
5. *Шнайдер Н.А.* Болезнь Крейтцфельда—Якоба: новый взгляд на старую проблему (история изучения, этиология и патогенез). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013; 113 (4): 61—9.
6. *Collins S.J., Lawson V.A., Masters C.L.* Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet.* 2004; 363: 51—61.
7. *Meggendorfer F.* Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudokosklerose Jakobs. *Z. ges. Neurol. Psychiatrie.* 1930; 128: 337—41.
8. *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—21.
9. *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—8.
10. *Brown P.* Environmental causes of human spongiform encephalopathy. In: Baker H., Ridley R., eds. *Prion Diseases.* 1996: 139—45.
11. *Brown P., Preece M., Will R.* «Friendly fire» in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1992; 340 (4): 24—7.
12. *Lasmez C.I., Deslys J-P., Demaimay R., Adjou K.T.* et al. BSE transmission to macaques. *Nature.* 1996; 381: 743—4.
13. *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—6.
14. *Collinge J., Beck J., Campbell T.* et al. Prion protein gene analysis in new variant cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1996; 348: 56.
15. *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—90.
16. *Prusiner S.B.* Molecular biology of prion disease. *Science.* 1991; 252: 1515—22.
17. *Prusiner S.B.* Novel proteinaceous infectious particle cause scrapie. *Science.* 1982; 216: 136—44.
18. *Prusiner S.B.* Prion diseases and the BSE crisis. *Science.* 1997; 278: 245—51.
19. *Шкудина И.С., Тер-Аванесян М.Д.* Прионы. *Успехи биологической химии.* 2006; 46: 403—23.
20. *Гусев Н.Б.* Нейродегенеративные болезни и проблема правильного сворачивания белка. *Соросовский образовательный журнал.* 2004; 8 (2): 15—23.
21. *Jackson G.S., Collinge J.* The molecular pathology of CJD: Old and new variants. *J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol.* 2001; 54: 393—9.
22. Update on BSE. Royal Society — The UK Academy of Science; 1997.
23. *Foster P.R.* Prions and blood products. *Ann. Med.* 2000; 32 (7): 501—13.
24. *Fischer M., Roeckl C., Parizek P.* et al. Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature.* 2000; 408 (23): 479—83.
25. *Holman R.C., Khan A.S., Belay E.D.* Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979—1994: using national mortality data to assess the possible occurrence of variant cases. *Emerg. Infect. Dis.* 1996; 2 (4): 333—7.
26. *Виноградова Р.П., Бердишев Г.Д., Верьовка С.В.* Біохімія та генетика білків пріонів, збудників губкоподібних енцефалопатій. Київ: Фітосоціоцентр; 2000: 9—10.
27. *Покровский В., Киселев О.* Молекулярные основы прионных болезней. *Вестник РАМН.* 1998; 10: 45—55.
28. *Weismann C., Bueler H., Sailer A.* et al. Role of PrP in prion disease. *Brit. Med. Bull.* 1993; 49 (4): 995—1011.
29. *Forloni G., Angeretti N., Chiesa R.* et al. Neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature.* 1993; 362 (8): 543—6.
30. *Weismann C.* Molecular genetics of transmissible spongiform encephalopathies. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 3—6.
31. *Гусев Е.И., Никифоров А.С.* Неврологические симптомы, синдромы и болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
32. *Никифоров А.С., Гусева М.П.* Нейроофтальмология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
33. *Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M.*, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet.* 1996; 347 (9006): 921—5.
34. *Payne R., Krakauer D.* The paradoxical dynamics of prion disease latency. *J. Theor. Biol.* 1998; 191 (4): 352—4.
35. *Bacchetti P.* Unexamined assumptions in explorations of upper limit for cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 2001; 357: 3—4.
36. *Belay E.D., Schonberger L.B.* Variant Creutzfeldt—Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Clin. Lab. Med.* 2002; 22 (4): 849—62.

37. Hill A.F., Zeidler M., Ironside J., Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet*. 1997; 349: 99—100.
38. Peden A.H., Head M.W., Ritchie D.L. et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004; 364: 527—9.
39. Rettner R. Blood test may screen for human form of mad cow. *MSNBC*. 2011.
40. Ironside J.W., Bell J.E. The 'high-risk' neuropathological autopsy in AIDS and Creutzfeldt-Jakob disease: principles and practice. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1996; 5: 388—93.
41. Darbord J. Inactivation of prions in dialy medicine practice. *Biomed. and Pharmacother.* 1999; 53 (1): 34—8.
42. Deslys J., Comoy E., Hawkins S. et al. Screening slaughtered cattle for BSE. *Nature*. 2001; 409 (25): 476—8.
43. Aguzzi A., Polymenidou M. Mammalian prion biology: One century of evolving concepts. *Cell*. 2004; 116: 313—27.
44. Winklhofer K., Hartl U., Tatzelt J. A sensitive filter retention assay for the detection of PrPSc and the screening of anti-prion compounds. *FEBS Lett.* 2001; 503 (1): 41—5.
45. Berg L. Insights into the role of the immune-system in prion diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91 (2): 429—32.
46. Bacchetti P. Uncertainty due to model choice in variant Creutzfeldt-Jakob disease projections. *Stat. Med.* 2005; 24: 83—93.
47. Pfeifer A., Eigenbrod S., Al-Khadra S. Lentivector-mediated RNAi efficiently suppresses prion protein and prolongs survival of scrapie-infected mice. *J. Clin. Investigation*. 2006; 116 (12): 3204—10.
48. Chadeau-Hyam M., Alperovitch A. Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Int. J. Epidemiol.* 2005; 34: 46—52.
49. 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—21.
50. Zerr I., Brandel J.P., Masullo C. et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53: 747—54.
51. German Federal Ministry of Health Working Group. Overall blood supply strategy with regard to variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). *Transfus. Med. Hemother.* 2006; 33 (2): 1—39.

## REFERENCES

1. Bacchetti P. Age and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 1611—2.
2. Will R. Epidemiology of Creutzfeldt—Jakob disease. *Br. Med. Bull.* 1993; 49 (4): 960—70.
3. Zuev V.A., Zavalishin I.A., Rojhel' V.M. Prion human or animal disease. M.; Medicina; 1999 (in Russian).
4. Shnajder N.A. Creutzfeldt-Jakob disease: a new look at an old problem (history of the study of the etiology and pathogenesis). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013; 113 (3): 72—9 (in Russian).
5. Shnajder N.A. Creutzfeldt—Jakob disease: a new look at an old problem (history of the study of the etiology and pathogenesis). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013; 113 (4): 61—9 (in Russian).
6. Collins S.J., Lawson V.A., Masters C.L. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet*. 2004; 363: 51—61.
7. Megendorfer F. Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudoksklerose Jakobs. *Z. ges. Neurol. Psychiatrie*. 1930; 128: 337—41.
8. Van Rhee de T., Smolenaars M.M.W., Madsen O., Jong W.W. Molecular evolution of the mammalian prion protein. *Mol. Biol. Evol.* 2003; 20: 111—21.
9. 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—8.
10. Brown P. Environmental causes of human spongiform encephalopathy. In: Baker H., Ridley R., eds. *Prion Diseases*. 1996: 139—45.
11. Brown P., Preece M., Will R. «Friendly fire» in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1992; 340 (4): 24—7.
12. Lasmezas C.I., Deslys J-P., Demaimay R., Adjou K.T. et al. BSE transmission to macaques. *Nature*. 1996; 381: 743—4.
13. 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—6.
14. Collinge J., Beck J., Campbell T. et al. Prion protein gene analysis in new variant cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1996; 348: 56.
15. 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—90.
16. Prusiner S.B. Molecular biology of prion disease. *Science*. 1991; 252: 1515—22.
17. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particle cause scrapie. *Science*. 1982; 216: 136—44.
18. Prusiner S.B. Prion diseases and the BSE crisis. *Science*. 1997; 278: 245—51.
19. Shkudina I.S., Ter-Avanesjan M.D. Prions. *Uspehi biologicheskoy himii*. 2006; 46: 403—23 (in Russian).
20. Gusev N.B. Neurodegenerative diseases and the problem of the proper folding of a protein. *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal*. 2004; 8 (2): 15—23 (in Russian).
21. Jackson G.S., Collinge J. The molecular pathology of CJD: Old and new variants. *J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol.* 2001; 54: 393—9.
22. Update on BSE. Royal Society — The UK Academy of Science; 1997.
23. Foster P.R. Prions and blood products. *Ann. Med.* 2000; 32 (7): 501—13.
24. Fischer M., Roeckl C., Parizek P. et al. Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature*. 2000; 408 (23): 479—83.
25. Holman R.C., Khan A.S., Belay E.D. Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979—1994: using national mortality data to assess the possible occurrence of variant cases. *Emerg. Infect. Dis.* 1996; 2 (4): 333—7.
26. Vinogradova R.P., Berdishev G.D., Ver'ovka S.V. В КН: Biochemistry and genetics prion proteins, pathogens sponge similar encephalopathies. *Kiiv: Fitosociocentr*; 2000: 9—10 (in Ukrainian).
27. Pokrovskij V., Kiselev O. Molecular basis of prion diseases. *Vestnik RAMN*. 1998; 10: 45—55 (in Russian).
28. Weismann C., Bueler H., Sailer A. et al. Role of PrP in prion disease. *Brit. Med. Bull.* 1993; 49 (4): 995—1011.
29. Forloni G., Angeretti N., Chiesa R. et al. Neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature*. 1993; 362 (8): 543—6.
30. Weissmann C. Molecular genetics of transmissible spongiform encephalopathies. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 3—6.
31. Gusev E.I., Nikiforov A.S. Neurological symptoms, syndromes and disease. M.: GEOTAR-Media; 2006 (in Russian).
32. Nikiforov A.S., Guseva M.R. Neuroophthalmology. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
33. Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996; 347 (9006): 921—5.
34. Payne R., Krakauer D. The paradoxical dynamics of prion disease latency. *J. Theor. Biol.* 1998; 191 (4): 352—4.
35. Bacchetti P. Unexamined assumptions in explorations of upper limit for cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 2001; 357: 3—4.
36. Belay E.D., Schonberger L.B. Variant Creutzfeldt—Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Clin. Lab. Med.* 2002; 22 (4): 849—62.
37. Hill A.F., Zeidler M., Ironside J., Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet*. 1997; 349: 99—100.
38. Peden A.H., Head M.W., Ritchie D.L. et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004; 364: 527—9.
39. Rettner R. Blood test may screen for human form of mad cow. *MSNBC*. 2011.
40. Ironside J.W., Bell J.E. The 'high-risk' neuropathological autopsy in AIDS and Creutzfeldt-Jakob disease: principles and practice. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1996; 5: 388—93.
41. Darbord J. Inactivation of prions in dialy medicine practice. *Biomed. Pharmacother.* 1999; 53 (1): 34—8.
42. Deslys J., Comoy E., Hawkins S. et al. Screening slaughtered cattle for BSE. *Nature*. 2001; 409 (25): 476—8.
43. Aguzzi A., Polymenidou M. Mammalian prion biology: One century of evolving concepts. *Cell*. 2004; 116: 313—27.
44. Winklhofer K., Hartl U., Tatzelt J. A sensitive filter retention assay for the detection of PrPSc and the screening of anti-prion compounds. *FEBS Lett.* 2001; 503 (1): 41—5.
45. Berg L. Insights into the role of the immune-system in prion diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91 (2): 429—32.
46. Bacchetti P. Uncertainty due to model choice in variant Creutzfeldt-Jakob disease projections. *Stat. Med.* 2005; 24: 83—93.
47. Pfeifer A., Eigenbrod S., Al-Khadra S. Lentivector-mediated RNAi efficiently suppresses prion protein and prolongs survival of scrapie-infected mice. *J. Clin. Investigation*. 2006; 116 (12): 3204—10.
48. Chadeau-Hyam M., Alperovitch A. Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Int. J. Epidemiol.* 2005; 34: 46—52.
49. 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—21.
50. Zerr I., Brandel J.P., Masullo C. et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53: 747—54.
51. German Federal Ministry of Health Working Group. Overall blood supply strategy with regard to variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). *Transfus. Med. Hemother.* 2006; 33 (2): 1—39.