

Е.А. Статинова, Ю.И. Коценко, А.В. Зорило

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В настоящее время прионные заболевания (ПЗ) являются одной из малоизученных, но похожих по своей природе на группу нейродегенеративных болезней человека. ПЗ имеют длительный период инкубации (от 14 месяцев до 4-5 десятилетий) со смертельным исходом и не имеют патогенетической терапии. В последнее десятилетие ученые различных исследовательских центров, из Национальной прионной клиники Национальной больницы неврологии и нейрохирургии в Лондоне, активно изучают механизм развития ПЗ.

Среди наиболее изученных ПЗ считают болезнь Крейтцфельдта-Якоба (СJD) и Герстманн-Страуслер-Шейнкер (GSS), фатальная семейная бессонница и куру, вариабельная протеазачувствительная прионопатия у людей и губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота (BSE или «болезнь коровьего бешенства»), «хроническая изнуряющая» болезнь (СWD) у чернохвостого оленя, лося и скрейпи у овец [1].

В 1730 году впервые идентифицирована скрейпи или болезнь овец, которая проявляется гипервозбудимостью, зудом и атаксией с развитием паралича и смерти. В 1920 годы немецкие исследователи Ганс-Герхард Крейтцфельдт и Альфонс Якоб описали новое заболевание головного мозга у людей с образованием полостей. В 1943 году был продемонстрирован способ передачи скрейпи после случайной прививки против шотландского энцефаломиелита с использованием формалинового экстракта лимфоидной ткани у животного со скрейпи. В начале 80х годов XX века S.B. Prusiner выделил инфекционный агент состоящий из аномальной конформации гликопротеина, который кодируется прионным белком [2]. Репликация патологического прион-протеина PrP^{sc} включает рекомбинацию нормального прионного белка PrP^c с преобладанием альфа-спиральной структуры и специфичную конформацию с бета-листом. После образования патологических прион-протеинов возникает цепная реакция с превращением окружающего нормального белка в

аномальную изоформу с прогрессирующим его накоплением. Патологические прион-протеины белки устойчивы к разрушению ферментами в организме и накапливаясь формируют амилоидные бляшки. Наличие бляшек приводит к разрушению нормальной ткани с формированием вакуолей в нейронах и прогрессированием неврологических симптомов [3-5].

Основной вариант возникновения ПЗ спорадический и встречается в мире в 1 случае на миллион населения, реже происходит наследование дефектного гена [6].

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (СJD) или её классическая форма (sCJD) относится к спорадическим заболеваниям и составляет приблизительно 80% всех признанных ПЗ. При спорадической СJD неизвестный фактор инициирует самоподдерживающийся процесс с образованием достаточного количества молекул PrP^{sc} и развитием спонтанных изменений в мозге. Альтернативная гипотеза заключается в соматическом типе мутации гена одной или нескольких клеток в организме, кодирующих прионный белок [7].

Около 1% ПЗ возникает вследствие ятрогенного фактора СJD (iCJD) путем введения гормона роста и гонадотропина, пересадки трупных материалов, переливания крови и после употребления зараженных пищевых продуктов – вариант СJD (vCJD) [8, 9].

В 1958-1985 годах зарегистрировано около 200 случаев заболевания детей, связанных с получением гормона роста и гонадотропина умерших людей и животных. Небольшое число женщин также заразились iCJD после лечения с помощью человеческого гипофизарного гонадотропина, применяемого для лечения бесплодия. В период с 1978 по 1993 годы большинство случаев заболевания iCJD зафиксировано в Японии в результате пересадки трупных материалов головного мозга с целью устранения дефектов в

твердой мозговой оболочке пациентов после хирургических вмешательств на головном мозге. В дальнейшем за 2008 год было зарегистрировано 132 случая в возрастном диапазоне (15-80 лет, средний возраст 57 лет) [10].

По данным Национальной прионной клиники в Великобритании было зарегистрировано четыре случая возможной инфекции vCJD, связанных с гемотрансфузией. Посмертно подтверждено vCJD у 3 человек, в одном случае имела место инфекция в селезенке без поражения нервной системы, где летальный исход не связан с ПЗ [11].

В конце 80-х- начале 90-х годов в Великобритании 177 человек заболели vCJD после употребления зараженных пищевых продуктов BSE. Отличие vCJD от других форм CJD заключается в обнаружении до появления клинических симптомов, где аномальный прионный белок проникает в лимфатические ткани организма человека (миндалины, лимфатические участки кишечника и селезенки), в кишечник, неврально к спинному и головному мозгу. vCJD чаще поражает молодых людей (в возрасте 26 лет у женщин и 28 лет у мужчин, общий возрастной диапазон составляет 12-74 года) [1, 7].

Значительные проблемы здравоохранения связаны с трансмиссивностью ПЗ, а потенциальная распространенность инфекции vCJD требует широкомасштабных мер предосторожности для ограничения передачи прионного белка.

Исходя из вышеизложенного ПЗ представляют значительный интерес в дальнейших исследованиях в этой области.

ЦЕЛЬ

Проанализировать современную научно-практическую медицинскую литературу зарубежных авторов, посвященную проблеме ПЗ и определить основные способы диагностики заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПЗ обычно диагностируются клинически на поздних стадиях вследствие длительного бессимптомного инкубационного периода и подтверждается посмертным гистопатологическим исследованием ткани головного мозга, с обнаружением единственного надежного молекулярного маркера прион-протеина (PrP^{sc}), который накапливается чаще в центральной нервной системе и реже в лимфоретикулярных тканях [12, 13].

При магнитно-резонансной томографии головного мозга диагностируется атрофия мозга, выраженность которой усугубляется по мере прогрессии заболевания [14].

При проведении электроэнцефалографии изменения наблюдаются в развернутой стадии CJD в виде 0,5-2,0 Гц генерализованных двух-трёхфазные комплексов, повторяющихся с частотой 1-2 раза в секунду (сходные характеристики ЭЭГ бывают при другой патологии головного мозга) [14, 16].

По данным различных авторов в диагностике ПЗ применяют специфические исследования. Генетические тесты с отягощенным наследственным анамнезом, с использованием метода иммуноблоттинга и применением моноклональных антител (МКА-15В3), позволяющих распознавать PrP^{sc} и PrP^c [2].

В 2012 году Национальная исследовательская и надзорная группа CJD в Шотландии разработала ряд анализов конверсии прионного белка, в том числе индуцированное преобразование в реальном времени (RT-QuIC). Предыдущие тесты со спинномозговой жидкостью (СМЖ) для sCJD основаны на обнаружении суррогатных маркеров повреждения нейронов (CSF14-3-3), не являлись специфичными для sCJD. Выполнено исследование RT-QuIC и проанализированы 108 образцов СМЖ: 56 пациентов с sCJD и 52 контрольная группа (чувствительность 91% и специфичность 98%). Впоследствии проведено подтверждающее исследование 118 пациентов – 67 случаев sCJD и 51 контроль (чувствительность 87% и специфичности 100%) [15].

Одним из серьезных достижений в области диагностики ПЗ является анализ на обнаружение прионной инфекции в крови при CJD. Совет по медицинским исследованиям (MRC), совместно с Национальной прионной клиникой при Национальной больнице неврологии и нейрохирургии в Лондоне в феврале 2011 разработали совершенно новый тип тестов для диагностики vCJD у лиц с наличием симптомов. Данный тип тестов показал способность идентифицировать vCJD на ранних стадиях без ложных результатов у пациентов контрольных групп.

Уникальный патогенез ПЗ привел к серьезным сложностям для разработки диагностических тестов, учитывая специфичность прионов, как единственного инфекционного агента, размножающегося без нуклеиновых кислот. Тест применялся у 21 пациента с vCJD, 27 sCJD и 42 с другими неврологическими заболеваниями в слепом рандомизированном исследовании, где положительный результат зафиксирован у 15 пациентов (около 70%) по сравнению с контрольной группой [17].

В 2016 году группа ученых Института неврологии Университетского Колледжа Лондона предложили метод диагностики sCJD по обнаружению PrP^{sc} в моче пациента. В исследова-

нии MRC PRION-1 проанализировано 162 образца, 91 – здоровые люди (51 мужчина, 33 женщины и 7 не зарегистрировано), 34 пациента с неврологической симптоматикой (19 мужчин и 15 женщин) и 37 с ПЗ (22 мужчины и 15 женщин). Специфичность анализа ПЗ составляла 100% (95% ДИ, 97% -100%), без ложноположительных реакций у 125 людей контрольной группы, в том числе 34 из ряда нейродегенеративных заболеваний. В отличие от предыдущего исследования (PMCA) в котором использовался другой метод, чувствительность к инфекции vCJD была низкой (7,7%, 95% ДИ, 0,2% -36%), где у 1 из 13 пациентов был положительный результат. При этом чувствительность к sCJD была неожиданно высокой на 40% (95% ДИ, 19% -64%). Первая демонстрация анализа мочи показывает наличие белка к sCJD в моче, что усовершенствует разви-

тие быстрой молекулярной диагностики sCJD и может использоваться для определения других нейродегенеративных заболеваний [18].

ВЫВОДЫ

В настоящее время проводятся значительные исследования для ранней неинвазивной диагностики ПЗ. Внедрение современных тестов, имеющих в арсенале сегодня, может способствовать дальнейшему уменьшению риска передачи ПЗ трансмиссивным путем. Ранняя диагностика ПЗ способна улучшить дальнейшее качество жизни больных, привести к развитию новых методов лечения и мер профилактики появления ПЗ у человека. Полученные результаты могут способствовать обоснованию и открытию более эффективных терапевтических способов и методов лечения.

Е.А. Статинова, Ю.И. Коценко, А.В. Зорило

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Прионные заболевания составляют группу смертельных нейродегенеративных болезней человека. Уникальность заболеваний заключается в ятрогенном, спорадическом или наследственном способе передачи. В связи с возможностью ятрогенного способа возникает вопрос о ранней доклинической диагностике прионных болезней для последующего уменьшения рисков возможного инфицирования здоровых людей. В результате длительного инкубационного периода и трансмиссивности прионного белка невозможно определить уровень распространенности

заболевания и принять адекватные профилактические мероприятия. Существует вероятность заражения любого из пациентов, получавших компоненты крови, трансплантацию тканей головного мозга. Постепенная разработка новых неинвазивных методов диагностики позволяет выявить наличие прионного белка до появления клинических симптомов и предотвратить дальнейшее заражение.

Ключевые слова: прионные заболевания, прион-протеин, диагностика.

Е.А. Statinova, Yu.I. Kotsenko, A.V. Zorilo

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF EARLY DIAGNOSTICS OF PRION DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Prion diseases make up a group of deadly neurodegenerative human diseases. The uniqueness of the diseases lies in iatrogenic, sporadic or hereditary transmission. In connection with the possibility of the iatrogenic method, the question arises of the early preclinical diagnosis of prion diseases for the subsequent reduction of the risks of possible infection of healthy people. As a result of the long incubation period and the transmissibility of prion-related protein, it is impossible to determine the prevalence of the disease and take adequate preven-

tive measures. There is a possibility of infection of any of the patients who received blood components, transplantation of brain tissue. The gradual development of new non-invasive diagnostic methods makes it possible to detect the presence of prion-related protein before the appearance of clinical symptoms and prevent further diseases.

Key words: prion diseases, prion-related protein, diagnostics.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tarakad S. Ramachandran Prion-Related Diseases <https://emedicine.medscape.com/article/1168941> (accessed 15.05.2018)
2. Казаков В.Н., Шлопов В.Г. Прионные болезни: Монография. Донецк; 2009. 444.
3. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982; 216 (4542): 136-144.
4. Collinge J.; Prion diseases. In: Ledingham J.G.G. and Warrell D.A., eds. *Concise Oxford textbook of medicine*. Oxford; 2000: 1307-1311.
5. Pan K.M., Baldwin M., Nguyen J., Gasset M., Serban A., Groth D., Mehlhorn I., Huang Z., Fletterick R.J., Cohen F.E., Prusiner S.B. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90 (23): 10962-10966.
6. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu. Rev. Neurosci*. 2001. 24: 519-550.
7. Prusiner S.B. *Biology and Genetics of Prions Causing Neurodegeneration*. NCBI; 2014; 47: 601-623.
8. Bernoulli C., Siegfried J., Baumgartner G., Regli F., Rabino-wicz T., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*. 1977; 1 (8009): 478-479.
9. Powell-Jackson J., Weller R.O., Kennedy P., Preece M.A., Whitcombe E.M., Newsom-Davis J. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet*. 1985; 2(8449): 244-246.
10. Brown P., Brandel J.P., Sato T., Nakamura Y., MacKen-zie J., Will R.G., Ladogana A., Pocchiari M., Leschek E.W., Schonberger L.B.. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(6): 901-907.
11. Peden A.H., Head M.W., Ritchie D.L., Bell J.E., Ironside J.W.. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004; 364(9433): 527-529.
12. Wadsworth, J.D., Joiner, S., Fox, K et al. Prion infectivity in variant Creutzfeldt-Jakob disease rectum. *Gut*. 2007; 56: 90-94.
13. Tattum, M.H., Jones, S., Pal, S., Collinge, J., and Jackson, G.S.. Discrimination between prion-infected and normal blood samples by protein misfolding cyclic amplification. *Transfusion*. 2010; 50: 996-1002.
14. Wang L.H., Bucelli R.C., Patrick E., Rajderkar D., Alvarez Iii E., Lim M.M., Debruin G., Sharma V., Dahiya S., Schmidt R.E., Benzinger T.S., Ward B.A., Ances B.M. Role of magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and electro-encephalogram in diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol*. 2013; 260(2): 498-506.
15. Lynne I. McGuire, Alexander H. Peden, Christina D. Orrú, Jason M. Wilham, Nigel E. Appleford, Gary Mallinson, Mary Andrews, Mark W. Head, Byron Caughey, Robert G. Will, Richard S.G. Knight, and Alison J.E. Green. RT-QuIC analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. NCBI; 2012. 72(2): 278-285.
16. Franko E., Wehner T., Joly O., Lowe J., Porter M.C., Kenny J., Thompson A., Rudge P., Collinge J., Mead S. Quantitative EEG parameters correlate with the progression of human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (10): 1061-1067.
17. Sawyer E.B., Edgeworth J.A., Thomas C., Collinge J., Jackson G.S.. Preclinical detection of infectivity and disease-specific PrP in blood throughout the incubation period of prion disease. *Lancet*. 2015; 5:17742.
18. Luk C., Jones S., Thomas C., Fox N.C., Mok T.H., Mead S., Collinge J., Jackson G.S.. Diagnosing Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease by the Detection of Abnormal Prion Protein in Patient Urine. *JAMA Neurol*. 2016. 73(12): 1454-1460.

REFERENCES

1. Tarakad S. Ramachandran Prion-Related Diseases <https://emedicine.medscape.com/article/1168941> (accessed 15.05.2018)
2. Kazakov V.N., Shlopov V.G. Prionnye bolezni: Monografi-ja. Donetsk; 2009. 444.
3. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982; 216 (4542): 136-144.
4. Collinge J.; Prion diseases. In: Ledingham J.G.G. and Warrell D.A., eds. *Concise Oxford textbook of medicine*. Oxford; 2000: 1307-1311.
5. Pan K.M., Baldwin M., Nguyen J., Gasset M., Serban A., Groth D., Mehlhorn I., Huang Z., Fletterick R.J., Cohen F.E., Prusiner S.B. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90 (23): 10962-10966.
6. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu. Rev. Neurosci*. 2001. 24: 519-550.
7. Prusiner S.B. *Biology and Genetics of Prions Causing Neurodegeneration*. NCBI; 2014; 47: 601-623.
8. Bernoulli C., Siegfried J., Baumgartner G., Regli F., Rabino-wicz T., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*. 1977; 1 (8009): 478-479.
9. Powell-Jackson J., Weller R.O., Kennedy P., Preece M.A., Whitcombe E.M., Newsom-Davis J. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet*. 1985; 2(8449): 244-246.
10. Brown P., Brandel J.P., Sato T., Nakamura Y., MacKen-zie J., Will R.G., Ladogana A., Pocchiari M., Leschek E.W., Schonberger L.B.. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(6): 901-907.
11. Peden A.H., Head M.W., Ritchie D.L., Bell J.E., Ironside J.W.. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004; 364(9433): 527-529.
12. Wadsworth, J.D., Joiner, S., Fox, K et al. Prion infectivity in variant Creutzfeldt-Jakob disease rectum. *Gut*. 2007; 56: 90-94.
13. Tattum, M.H., Jones, S., Pal, S., Collinge, J., and Jackson, G.S.. Discrimination between prion-infected and normal blood samples by protein misfolding cyclic amplification. *Transfusion*. 2010; 50: 996-1002.
14. Wang L.H., Bucelli R.C., Patrick E., Rajderkar D., Alvarez Iii E., Lim M.M., Debruin G., Sharma V., Dahiya S., Schmidt R.E., Benzinger T.S., Ward B.A., Ances B.M. Role of magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and electro-encephalogram in diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol*. 2013; 260(2): 498-506.
15. Lynne I. McGuire, Alexander H. Peden, Christina D. Orrú, Jason M. Wilham, Nigel E. Appleford, Gary Mallinson, Mary Andrews, Mark W. Head, Byron Caughey, Robert G. Will, Richard S.G. Knight, and Alison J.E. Green. RT-QuIC analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. NCBI; 2012. 72(2): 278-285.
16. Franko E., Wehner T., Joly O., Lowe J., Porter M.C., Kenny J., Thompson A., Rudge P., Collinge J., Mead S. Quantitative EEG parameters correlate with the progression of human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (10): 1061-1067.
17. Sawyer E.B., Edgeworth J.A., Thomas C., Collinge J., Jackson G.S.. Preclinical detection of infectivity and disease-specific PrP in blood throughout the incubation period of prion disease. *Lancet*. 2015; 5:17742.
18. Luk C., Jones S., Thomas C., Fox N.C., Mok T.H., Mead S., Collinge J., Jackson G.S.. Diagnosing Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease by the Detection of Abnormal Prion Protein in Patient Urine. *JAMA Neurol*. 2016. 73(12): 1454-1460.