

В.П. Борак, І.С. Іщук, З.П. Мороз

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ПРИОНОВИХ ХВОРОБ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

1972 р. помер один з хворих від маловідомої на той час хвороби Кройтцфельдта-Якоба. Виявивши в головному мозку померлого губчастий спонгіоз, Прюзінер зацікавився причиною його виникнення. На той час, можливо, він навіть уявити не міг, що цей випадок дасть йому змогу відкрити кардинально новий тип збудника, за що у 1982 р. він отримує Нобелівську премію і світове визнання. Його відкриття здійснить революцію в догмах біохімії, молекулярної біології і медицини взагалі.

Прион – патогенний білок тваринного організму, що виникає шляхом конформації апатогенної целюлярної форми білка в патогенну і проявляє цитопатичну дію в нейроцитах і міоцитах, порушуючи їх функцію.

Виділяють такі дві основні форми білків: PrP^C (целюлярний) і PrP^{Sc} (скрепі-асоційований). Крім того існують проміжні форми: PrP^{Sen} (чутливий до протеаз) та PrP^{Res} (не чутливий до протеаз). Обидва білки кодуються геном PRNP, картованим на короткому плечі 20-ї хромосоми [1, 2]. Протеїн-прион (PrP^C) складається з 254 амінокислот, включаючи 22-членні N-термінальні повтори. Молекулярна маса становить 30-35 кДа [2]. Білки PrP^C і PrP^{Sc} відрізняються своєю III і IV структурами, кількістю β -шарів і α -спіралей. У білку PrP^{Sc} суттєво більше в-шарів – 43 % (в PrP^C – 3 %) і дещо менша кількість (34-43 %) α -спіралей. Штамоспецифічні властивості прионів закодовані в третинній структурі PrP^{Sc} [3].

Незважаючи на короткий життєвий період, патогенний прион (PrP^{Sc}) зберігає свої властивості протягом тривалого часу. Він стійкий до протеолітичних ферментів, фізичної і фізико-хімічної дії. Інакше кажучи, з усього живого прион гине останнім [4]. Однак було доведено, що при тривалому контакті з протеазами патогенні приони руйнуються.

Через консервативність будови білків прионів різних тварин, міжвидового бар'єру фактично не існує. Перешкоджаючими факторами в міжвидовій передачі є: концентрація дози білка, кількість пасажів, вид «донора» і «реципієнта», шляхи передачі, спадкова схильність [4, 5].

Однак, яким би не був шлях передачі прионів, спершу вони з'являються в клітинах лімфоретикулярної системи мигдаликів, тимусу, лімфовузлів, селезінки і зосереджені в В-клітинних зонах лімфоїдної тканини. Тут можлива їх часткова реплікація. Нейроінвазія відбувається за участю диференційованих В-лімфоцитів, однак належного молекулярного обґрунтування їх ролі в патогенезі прионових хвороб немає [6].

При інфікуванні нейронів, приони зв'язуються з рецепторами мембран і активується ендцитоз, що сприяє переносу прионів у клітину [7]. Отже, з органів імуногенезу приони по нервах (антероградним і ретроградним транспортом) доходять до найближчих аксонів. Тут число прионів збільшується до деякого критичного рівня, після чого вони починають пересуватися в напрямку до спинного, а далі – до головного мозку. Репродукція проходить не лише в нейронах, але й в гангліальних елементах. На думку деяких спеціалістів, ключову роль у патогенезі PrP^{Sc} відіграють астроцити та інші клітини глії, про що свідчить підвищений рівень цитокінів на пізніх стадіях захворювання. PrP^{Sc} знаходять у зовнішній поверхні мембрани, тоді як PrP^C – в середині клітини. Видалення PrP^{Sc} з поверхні інфікованих прионами клітин блокує PrP^{Sc} внутрішньоклітинно. Тобто, на клітинній мембрані є необхідний попередник PrP^{Sc}, і це означає, що конверсія клітинної ізоформи в скрепі-ізоформу проходить або на мембрані клітини, або через клітинний ендцитоз PrP^C.

Власне синтез прионів до кінця не з'ясовано, тому створено такі три моделі цього процесу:

1. *Модель гетеродимеризації* – ґрунтується на зміні конформації целюлярного білка на матриці мономера патогенного.

2. *Модель полімеризації* – ґрунтується на переході целюлярного білка в патогенний при конгломерації його з агрегованими патогенними білками.

3. *Модель конформаційної конверсії* – засновано на теорії існування розчинної (S) і нерозчинної (A) форм. При взаємодії S і A форм відбувається перехід целюлярного білка в скрепі-асо-

ційований з подальшою трансформацією S в A форму. Після цього можливе або утворення нових агрегатів, або приєднання до матричного.

Крім того, відомо ще одну теорію формування пріонів, розроблену при дослідженні нових ліків проти раку, принципом дії яких є пригнічення протеаз [8]. В нормі, під час синтезу пріонів, у PrP^{Sc} відбуваються «технічні» збої і синтезуються «поламані» білки (PrP^x), які зразу ж усуваються протеазами. При виключенні протеаз «поламані білки» накопичуються і перетворюються в PrP^{Sc}.

Як вважають, білок PrP^{Sc} необхідний для нормальної синаптичної функції. Припускають, що він бере участь у міжклітинному впізнанні і клітинній активації. Целюлярний пріон виходить через мембрану і з'єднується з гуанозинфосфадитилінозитолом (ГФІ) на її поверхні для виконання своєї функції.

Білок PrP^{Sc} зумовлює вакуолізацію і набряк нейронів, гіперхромію клітин Пуркінє, демієлінізацію волокон, тигроліз, каріоліз, проліферацію астроцитів і глії. Молекула патогенного білка містить приблизно на 10 % менше зігнутих ділянок, ніж молекула білка нормального. Фактично, патогенний пріон «невинний» у трагічних наслідках – зміна третинної і четвертинної структури білка призводить до зміни акцептора, який вже не розрізняється рецепторами мембрани, тому пріон не може вийти за межі клітини і накопичується у вторинних лізосомах.

Як говорить проф. А. Тараховський, «...клітина сприймає цей білок як чужорідний і намагається знищити його, перетворивши в щось, що не може бути використаним клітиною; ...з точки зору клітини, вона виконала свою функцію, інактивувавши білок неправильної конформації. Але для клітини ця інактивація має трагічні наслідки, тому що нефункціональні білки накопичуються в клітині і практично знищують її...» [9].

Шляхи інфікування пріонами відіграють важливу роль у розвитку захворювання. Їх можна визначити в такій послідовності, за швидкістю розвитку симптоматики: інтрацеребральний, інтравенозний, інтраперитонеальний, підшкірний, оральний. Наприклад, доза, необхідна для зараження пріонами мишей при оральному шляхові, повинна бути в 200 000 разів вищою, ніж при інтрацеребральному шляху [4].

Хвороби, що викликаються пріонами, поділяються на дві групи: 1) спонгіоформні енцефалопатії, або губчасті енцефалопатії (ГЕП); 2) спонгіоформний міозит з пріон-асоційованими включеннями. До першої групи належать такі найбільш

вивчені пріонові захворювання: синдром Герстмана–Штрауслера–Шейнкера (СГШШ), фатальна сімейна інсомнія (ФСІ), хвороба куру, хвороба Альперса (хронічна прогресуюча енцефалопатія дитячого віку), хвороба Кройтцфельдта-Якоба (ХКЯ), аміотрофічний лейкоспонгіоз (хвороба Міотча). Клінічна симптоматика цих захворювань залежить від локалізації патологічного процесу, ступеня ураження, виду захворювання. Незважаючи на розмитість клініки, можна виділити спільні розлади в таких сферах: розлад чутливої сфери (втрата і порушення чутливості), порушення рухової сфери (атаксія, параліч, атрофія м'язів), порушення психіки (апраксія, амнезія різного ступеня, депресія, сонливість, агресивність, зниження інтелекту) [4].

Результати патоморфологічних досліджень мозку хворих, що загинули від пріонових хвороб, показали риси подібності і відмінності. Макроскопічно визначається атрофія головного мозку, особливо значна при ХКЯ, ступінь якої впливає на тривалість виживання. Гістологічно виявляється спонгіоформна дегенерація, атрофія і втрата нервових клітин, астроцитарний гліоз, амілоїдні бляшки, що містять пріоновий білок, а також відсутність запальних реакцій.

Хвороба Кройтцфельдта-Якоба (ХКЯ). Третину усіх пріонових захворювань займає ХКЯ, спостерігається з частотою 1 на 1 млн, переважно в людей старших 40 років і є підгострою енцефалопатією, в основі якої лежить повільне відмирання нейронів. Пріони проникають в організм людини різними шляхами: при хірургічних втручаннях, введенні гормонів росту, екстрагованих з гіпофізу людини, трансплантаціях (рогівки, твердої мозкової оболонки), при вживанні в їжу м'яса, мозку тварин, хворих на коров'ячий сказ, скрепі; зараз ведуться пошуки передачі пріонів через молоко і молокопродукти, косметику. Морфологічно виявляють дифузну атрофію кори ГМ, спонгіоформні зміни, дистрофію нейронів, амілоїдоз мозку, випадання нейронів, реактивну проліферацію астроцитів. У клініці виділяють тетраду симптомів: підгостра прогресуюча *деменція, міоклонії*, типові періодичні *комплекси на ЕЕГ* і при *нормальному лікворі*. Поряд з цим, спостерігаються мозочкові симптоми, розлади зорового сприйняття, надядерні окорухові порушення, передньорогові симптоми. Середній час життя хворих після виникнення перших симптомів не перевищує одного року, рідко коли хворі живуть довше.

Хвороба Кройтцфельдта-Якоба представлена трьома класичними формами: ятрогенною, сімейною і спорадичною. Зараз виділено нову форму –

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

атипову (або британський варіант [10]), перші відомості про це з'явилися 6 квітня 1996 р. в журналі «The Lancet» [4], ця форма виникає переважно в молодому віці внаслідок вживання в їжу м'яса корів, хворих на ГЕК (губчасту енцефалопатію корів, або коров'ячий сказ). Клінічні симптоми близькі до хвороби куру і ятрогенної форми ХКЯ. У таких випадках спостерігається переважання атаксії над деменцією, в біоптатах мозку виявляють амілоїдні бляшки з PrPsc. Летальність становить 100 %.

За характером перебігу виділяють три форми хвороби:

- 1) з повільним прогресуванням на початкових етапах і швидким в кінці;
- 2) з персистоючим перебігом;
- 3) з швидким початком і повільним завершенням.

Залежно від переважаючої анатомічної локалізації спонгіоформних вогнищ виділяють 5 підгруп ХКЯ:

- 1) тип Якоба, або кортико-стріато-спінальна форма;
- 2) тип Хонденхайна, з переважанням в потиличній корі;
- 3) дифузний тип (Штерна і Гарсена) з вогнищами, сконцентрованими в базальних гангліях, таламусі;
- 4) атаксичний тип (Броунела-Оппсенгайнера), при якому значною мірою уражається мозочок;
- 5) паненцефалічний тип, при якому ступінь ураження білої речовини не пропорційний дегенерації сірої речовини.

Неврологічна клініка характеризуватиметься сукупністю симптомів і синдромів відповідно до ділянки ураження сірої чи білої речовини мозку.

Продромальні симптоми ХКЯ не специфічні, включають астенію, порушення сну і апетиту, зниження маси тіла, втрату лібідо, порушення уваги, пам'яті і мислення, зміна поведінки. Першою ознакою хвороби часто є зорові порушення, біль голови, запаморочення, парестезії. 100 % прижиттєва діагностика відсутня. За уніфікованою клінічною класифікацією, виділяють достовірну, імовірну і можливу ХКЯ.

Достовірний діагноз хвороби встановлюється за допомогою стандартних і морфологічних тестів і/або виявлення скрепі-асоційованих фібрил. *Імовірний* діагноз ХКЯ може мати місце у випадку прогресуючої деменції і типових змін на ЕЕГ, а також при наявності двох з клінічних симптомів: міоклонуса, зорових чи мозочкових порушень (атаксії), пірамідних чи екстрапірамідних порушень, акінетичного мутизму. При *можливому* діаг-

нозі ХКЯ порушення ті ж, що й при ймовірному, але без комплексних змін на ЕЕГ, і хвороба триває менше 2 років. Набута ХКЯ реєструється у випадку прогресуючого мозочкового синдрому у хворих, що отримували гормони гіпофізу, а також при наявності в анамнезі факторів ризику (трансплантація органів). Сімейна ХКЯ реєструється у випадку достовірного чи можливого діагнозу ХКЯ у близьких родичів, а також при наявності нейропсихічних порушень, пов'язаних зі змінами в гені PRNP. При сімейній ХКЯ привертають увагу клінічні та патоморфологічні особливості, пов'язані з характером мутацій в гені.

Синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (СГШШ). Передається за аутосомно-домінантним типом. Трапляється в 10 разів рідше ХКЯ, частіше в осіб старших 40 років. Інкубаційний період триває понад 4 роки. СГШШ характеризується атаксією, дисфагією, розладами фонації, наростаючим недоумством. Перебіг захворювання триває близько 5 років, після чого настає смерть. Морфологічні та клінічні зміни залежать від мутацій в кодонах PRNP гена (102, 105, 117, 198, 217). Виділяють сімейну і спорадичну форми. СГШШ має два види: «Атактичний синдром ГШШ» з переважаючою атаксією, дементний синдром ГШШ. У деяких сім'ях з атактичним синдромом ГШШ виділяють такі симптоми, як аміотрофії, судоми, міоклонії, симптоми ураження стовбура мозку. При іншій формі хвороби, яка отримала назву дементного синдрому ГШШ, провідною в клініці є деменція з екстрапірамідними і пірамідними симптомами. Описані сім'ї з атиповою формою, що включає атаксію, деменцію, паркінсонізм. Морфопатологічні зміни в мозку схожі з іншими пріоновими захворюваннями. Характерною особливістю є відкладення амілоїдних бляшок в корі мозочка та мозку, атрофія білої речовини, кортикоспінальних шляхів та ін. Особливо виражена дегенерація зубчатого ядра. У більшості спостережень в корі головного мозку розвивається губкоподібний стан (*status lacunaris*), який при електронній мікроскопії характеризується наявністю численних вакуолей. Гайдушек у 1985 р. висловив припущення, що при вживанні контамінованого м'яса в людей може розвиватися СГШШ спорадичного типу, а при вертикальній передачі – переходить у сімейну форму СГШШ. На основі великої кількості робіт Гайдушек і його школа в США з 1976 р. встановили офіційну заборону на вживання в їжу м'яса хворих корів.

Куру – смерть від сміху. Назва походить від назви культу племені в Папуа (Нова Гвінея), де

панував ритуал канібалізму, в якому передбачалося вживання сирого мозку померлого найближчими родичами чоловічої статі. Зв'язок хвороби куру з вживанням сирого мозку було встановлено в 1957 р. американським вірусологом Гайдушеком і виявлено зміни, типові для губчатої енцефалопатії тварин, а внаслідок ураження ядер лицевого нерва і виникала «усміхнена маска» на обличчі померлого. Хвороба куру — найтипівіший приклад трансмісивних пріонових захворювань людини. Для куру характерні атаксія, тремор і деменція. Смерть настає приблизно через 12 міс. На сьогодні ця хвороба практично не реєструється.

Фатальна сімейна інсомнія (ФСІ) – рідкісне генетичне захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування, часто дебютує в молодих людей, супроводжується порушенням синтезу окремих гормонів, циркадних ритмів [4], вегето-судинними проявами, порушенням сну, що веде до швидкої втомлюваності, зниження уваги, інтелекту, появи фобій, галюцинацій. Виявляється переважно при лікуванні безсоння, коли жодні снодійні препарати хворому не допомагають, і детальному зборі генетичного анамнезу. В основі лежать дистрофічні зміни таламусу. У клінічній картині захворювання розрізняють 4 стадії [4]. Перша стадія – прогресивне безсоння — основний прояв ФСІ, триває близько 4 міс. На другій стадії, що триває біля 5 міс., з'являються галюцинації, тривожне порушення і пітливість. Третя стадія (3 міс.) характеризується повним безсонням. У четвертій стадії (6 міс.) приєднується деменція. Ця стадія є термінальною. При гістологічному дослідженні таламусу виявляють нейроцитоліз, астрогліоз, амілоїдоз.

Хвороба Альперса, або хронічна прогресуюча енцефалопатія дитячого віку, буває переважно в дитячому і юнацькому віці, триває до 1 року і часто поєднується з ураженням печінки. Має автосомно-рецесивний тип успадкування. Хворі помирають внаслідок печінкової недостатності. Клінічно проявляється болями голови, порушенням зору, епілептиформними нападами, гіпотонією, ураженням печінки (хронічний гепатит). Гістологічно схожа з хворобою Кройтцфельдта-Якоба.

е) Аміотрофічний лейкоспонгіоз (хвороба Міотча) вперше описано у 1956 р. в Білорусії. Інкубаційний період більше 3 років. Клінічно проявляється парезом кінцівок, паралічем грудних і черевних м'язів. Патоморфологічно виявляють спонгіоз білої речовини головного і спинного мозку [11], що є відмінним від інших пріонових хвороб.

Диференційний діагноз пріонових захворювань проводиться з окремими психіатричними і неврологічними патологіями, наприклад: оливопonto-церебральною атаксією, спиноцеребральною дегенерацією, гепатоцеребральною дегенерацією, розсіяним склерозом, сімейною формою хвороби Альцгеймера, метахроматичною лейкодеструкцією, хворобою Рефсума та ін.

Спонгіформний міозит з пріон-асоційованими включеннями. Ця нозологія частіше виявляється в осіб старших 50 років. Проявляється повільним наростанням симптомів, міалгії, слабкості, при яких відсутній ефект від лікування. При гістологічному дослідженні виявляють некротичну міопатію з наявністю вакуолей. Ці вакуолі в заморожених зрізах містять спіралеподібні конгофільні нитки [4].

З метою прижиттєвої діагностики використовують біопсію глоткових мигдаликів, окремих ділянок головного мозку для виявлення амілоїдних бляшок, скупчень вакуолей, зморщування і випадання нейроцитів, в Росії використовують переплетені клітини мозку (кошикоподібні). Застосовують ЕЕГ для виявлення комплексів змішаної структури [12]. Певне діагностичне значення має визначення в лікворі хворих на ХКЯ патологічних білків 26-29 кДа і нейрональної специфічної енолази, особливо білка 14-3-3, який вважається маркером пріонових хвороб [13].

У Женеві дослідники фармацевтичної компанії *Serano* розробили методику прискореного розвитку пріонів. Метод з назвою РМСА нагадує полімеразну ланцюгову реакцію. Найпоширенішою методикою виявлення пріонів у мозку тварин є тест фірми *Prionics* (Швейцарія) – *Prionics-Ches Western*. Даний тест отримав схвалення від Європейського Союзу (DG XXIV, 1999) і Швейцарських ветеринарних служб (1999).

Лікування до кінця не розроблено. За лімітованими даними, амфотерин, НРА-23 (інгібітор синтезу вірусного глікопротеїду) і кортикостероїди збільшують інкубаційний період при експериментальному скрепі, а деякі антибіотики трохи подовжують час життя хворих тварин. Брефелдин А, руйнуючи апарат Гольджі, перешкоджає синтезу пріонів в інфікованій культурі клітин. Блокатори кальцієвих каналів, зокрема NMDA-рецепторів, сприяють тривалішому виживанню інфікованих нейрональних культур. Є роботи, в яких висвітлюється позитивний ефект від лікування протималарійними препаратами (хінакрин, акрихін) [14]. Нещодавно стало відомо, що продукти вільнора-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

дикального окислення здатні руйнувати пріони в ділянці повторюваних октапептидних амінокислот за наявності міді і лужного рН середовища.

На превеликий жаль, ця стаття створена на основі праць зарубіжних колег. Адже вітчизняних практичних досліджень, крім теоретичних, майже немає. Чи потрібно нам це? Так. Використання продуктів тваринного походження в харчовій, фармацевтичній, косметичній промисловостях – прямий шлях до контакту з патогенними пріонами, а ми від цього не захищені. Вивчення пріонів допоможе відповісти на нові запитання, спонукає переглянути старі аксіоми, відкриє нові горизонти розвитку вітчизняної науки, дасть нам можливість довести свій неабиякий науковий потенціал, заставить прислухатися до нашої думки інших держав-гігантів. Зараз лише створюються лабораторії для вивчення пріонів. Але чи будуть вони функціонувати? Наприклад, у Німеччині, для фінансування таких досліджень, щорічно витрачаються кошти, які в декілька разів перевищують бюджет України. Зрозуміло одне – нація, яка є здоровою і впевненою у своїй безпеці, зокрема з медичної точки зору, – це запорука успішного розвитку і становлення нашої держави на найвищому рівні. Наше майбутнє – у наших руках.

Література

1. Завалишин І.А. Прионові захворювання людини: огляд // Журн. неврології та психіатрії. – 1998. – Т. 98, № 1. – С. 61-66.

2. Borchelt D.R., Scott M., Taraboulos A. et al. Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cell // J. Cell. Biol. – 1990. – V. 10, N 3. – P. 743-752.

3. Prusiner S.B. Prions // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95, N 23. – P. 13363-13383.

4. Шлопов В.Г. Прионові захворювання – медико-біологічна проблема XXI століття. – Донецьк: Лебідь, 1998. – 120 с.

5. Зуев В.А., Завалишин І.А., Ройхель В.М. Прионові захворювання людини та тварин: посібник для лікарів. – М.: Медицина, 1999. – 196 с.

6. Prusiner S.B. The prion diseases // Sci. Am. – 1995. – V. 272. – P. 48-57.

7. Giese A., Kretzschmar H.A. Curr Top. Microbiol. Immunol. – 2001. – V. 253. – P. 203-217.

8. http://www.rusbiotech.ru/investor/razrabotki/23_10_2002.php

9. Наука і техніка 11.12.00. http://dwelle.de/russian/archiv_2/w111200.html.

10. Сажок Р.А., Кролевецкая Н.М. Губчатая энцефалопатія великого рогатого скоту, її зв'язок з захворюваннями людей // Мед. весті. – 1997. – № 3. – С. 4-5.

11. Амियोтрофічний лейкоспонгіоз / В.І. Вотяков, І.І. Протас, М.К. Недзведь, Н.Д. Коломиец. – Мінськ: Беларусь, 1990. – 127 с.

12. Завалишин І.А., Гулевська Т.С., Пирадов М.А. Патологія головного мозку при хворобі Крейтцфельда-Якоба // Журн. неврології та психіатрії. – 2000. – № 8. – С. 42-44.

13. Hsich G., Kenney K., Gibbs C.J. et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies // Engl. Med. – 1996. – V. 335. – P. 924-930.

14. Wright O. Nobel pioneer gave CJD new lease of life // Times newspaper Ltd – 14 August 2001.

© Ребенок Ж.О., 2004
УДК 616.981.232-001.36-08-035

Ж.О. Ребенок

МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ ІНФЕКЦІЙНО-ТОКСИЧНИМ ШОКОМ: ПЕНІЦИЛІН ЧИ ЛЕВОМІЦЕТИН?

Республіканський науково-практичний центр гігієни, м. Мінськ (Білорусь)

Хоча менінгококова інфекція (МІ) повинна бути віднесена до керованих інфекцій, за рівнем захворюваності вона зберігає досить високу актуальність як через антигенну недостатність вакцин (тільки проти серогруп А – Росія, В – Куба, А і С – Франція, А, С, V, W135N – США, тоді як серогруп

Neisseria meningitidis не менше 12 (А, В, С, Х, Y, Z, 29E, 135W, Н, І, К, L), не рахуючи поліаглютинабельних і неаглютинабельних сероварів), так і недоліки в організації вакцинації (рівня щепленості). Генералізовані й летальні форми МІ, особливо у дітей перших 3 років життя, здатні викликати не