

Занятие 29

Микробиологическая диагностика СПИД-а (ВИЧ-инфекции). Онкогенные вирусы и возбудители медленных вирусных инфекций. Прионовые инфекции

План занятия:

1. Понятие о медленных вирусных инфекциях
2. Ретровирусы. Вирусы иммунодефицита человека, классификация. Структура вириона, структурные и неструктурные гены. Устойчивость, пути заражения, патогенез, оппортунистические инфекции. Микробиологическая диагностика ВИЧ-инфекции. Проблема профилактики и лечебные препараты.
3. Онкогенные вирусы. История развития концепции о роли вирусов в этиологии злокачественных опухолей. Современные теории карциногенеза. Механизмы вирусного онкогенеза. Классификация онкогенных вирусов.
4. Онкогенные вирусы, вызывающие опухоли у человека:
ДНК-содержащие онкогенные вирусы:
 - Семейство *Herpesviridae* (цитомегаловирус), вирус Эпштейна-Барр (лимфома Беркитта), герпесвирус человека 8 типа (саркома Капоши)
 - Семейство *Hepadnaviridae* род *Orthohepadnavirus* (вирус гепатита В)
 - Папилломавирусы, общая характеристика, виды, патогенетические особенности вызываемых ими заболеваний.
 - Полиомавирусы. Полиомавирус Меркеля.РНК-содержащие онкогенные вирусы:
Семейство ретровирусов:
 - Т-лимфотропные вирусы человека (Human T-lymphotropic virus 1 и 2)
 - Семейство *Flaviviridae* род *Hepacivirus* (вирус гепатита С)
5. Прионовые инфекции.

Ретровирусы (семейство *Retroviridae*) - семейство *Retroviridae*, объединяющее около 150 видов однонитчатых РНК-содержащих, обратнотранскрибирующих вирусов. Имеют сферическую форму, размер 80–130 нм. В патологии человека значение имеют ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вирусы Т-клеточных лейкозов — HTLV-1 и HTLV-2. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает ВИЧ-инфекцию, заканчивающуюся синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). СПИД характеризуется тяжелым поражением иммунной системы, длительным течением, полиморфностью клинических симптомов, абсолютной летальностью, быстрым эпидемическим распространением.

Таксономия. ВИЧ — лимфотропный вирус, выделяют два типа вируса ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по структурным и антигенным характеристикам.

Структура. ВИЧ — сложноорганизованный вирус шарообразной формы диаметром 100–150 нм. Капсид имеет форму усеченного конуса, состоящего из 2000 копий белка р24. В капсиде хранятся две молекулы плюс- РНК, ферменты (обратная транскриптаза, интеграза и протеаза) и нуклеопротеины (р7, р6, р9). Он окружен матриксным белком р17. Сверху находится двухслойная липопротеиновая оболочка, пронизанная гликопротеиновыми шипами (72 шипа). Каждый шип состоит из трех молекул трансмембранного гликопротеина gp41 и

поверхностного гликопротеина gp120. В состав оболочки входят мембранные белки клетки, в которой репродуцировался вирус. Геном ВИЧ представлен двумя нитями РНК и состоит из трех основных структурных генов (*gag*, *pol*, *env*) и семи регуляторных и функциональных генов (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpx*).

Антигенные свойства. Наиболее значимый иммунный ответ вызывают группоспецифический антиген р24 и поверхностные гликопротеины gp160, gp120, gp41. Поверхностный gp120 содержит участок, ответственный за прикрепление вируса к клеточному рецептору CD4 и корецепторам. Он несет главную антигенную детерминанту, на которую вырабатываются антитела. Участок гена *env*, кодирующий gp120, обладает повышенной мутабельностью, поэтому в каждом цикле репликации образуются новые варианты gp120.

ВИЧ-1 и ВИЧ-2 различаются по строению генома и антигенным характеристикам. В частности, геномы ВИЧ-2 и ВИЧ-1 отличаются структурой гена *env* и заменой гена *vpr* на *vpx*. ВИЧ-2 вместо белков ВИЧ-1 (gp120, gp41, gp160, p24) содержит белки gp140, gp105, gp36, p26.

Культивирование. Вирус культивируется только в специальных культурах клеток.

Резистентность. ВИЧ погибает при использовании всех известных дезинфицирующих средств, под влиянием солнечных лучей, УФ-излучения, 70% этилового спирта. Нагревание до 56°C резко снижает инфекционность вируса, а при нагревании до 70°C вирус инактивируется через 10 мин. Вирус жизнеспособен в течение нескольких лет в замороженной сыворотке крови и сперме. В высушенной плазме крови при температуре 23–27°C вирусная активность сохраняется 7 дней.

Эпидемиология. Эпицентром эпидемии ВИЧ-1 является Восточная Африка, а ВИЧ-2 преимущественно распространен в Западной Африке. Основные способы передачи ВИЧ-инфекции характерны для всех парентеральных инфекций и включают: гетеро- и гомосексуальные контакты, переливание крови и кровепродуктов, внутривенное употребление наркотиков, пересадку органов и тканей, вертикальную передачу (от матери к ребенку во время беременности, родов, кормления грудью), профессиональные заражения (укол или порез инфицированными инструментами).

Репликация. ВИЧ инфицирует клетки, несущие на своей поверхности CD4-рецептор и хемокиновые рецепторы (CCR5 и CXCR4). Вначале вирус связывается с CD4-рецептором. Связывание с хемокиновыми рецепторами необходимо для слияния вириона с клеточной мембраной, обеспечивающего проникновение вируса в клетку. Взаимодействие с корецепторами приводит к конформационным изменениям в gp41, запуская слияние мембран.

Жизненный цикл ВИЧ состоит из четырех стадий:

адсорбция и проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза;

высвобождение вирусной РНК, синтез ДНК провируса и интеграция его в геном клетки-хозяина;

синтез РНК вируса, трансляция и формирование вирусных белков;

сборка, созревание и высвобождение из клетки путем почкования вновь сформированных вирионов.

Полный жизненный цикл вируса реализуется за 1–2 суток, причем за это время формируется более одного миллиарда вирусных частиц.

Патогенез. В результате взаимодействия с ВИЧ гибнут Th-лимфоциты, клетки нейроглии мозга. При этом снижается число CD4-лимфоцитов, а также соотношение CD4/CD8. Моноциты, макрофаги, клетки островков Лангерганса, дендритные клетки в результате взаимодействия с ВИЧ не деградируют, действуя как резервуар инфекции для заражения других клеток, позволяя вирусу распространяться, избегая нейтрализующего действия антител. Дендритные клетки — первые, с кем ВИЧ встречается при половой передаче. На их поверхности помимо CCR5-корцептора и CD4 имеется лектиновый рецептор, который способен связываться с gp120. Дендритные клетки присоединяют вирус при его передаче половым путем и доставляют в инфекционной форме в лимфатический узел, передавая его Th-лимфоцитам путем межклеточного синапса, поэтому они играют важную роль в передаче вируса Т-хелперам при половых контактах. Инфицированные макрофаги служат передатчиками вируса в головной мозг, взаимодействуя с эндотелием гематоэнцефалического барьера. Поражение иммунных клеток приводит к развитию иммунодефицитов и проявлению вторичных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также к возникновению злокачественных опухолей.

Иммунитет. Первые недели после инфицирования представляют собой период «серонегативного окна», когда антитела к ВИЧ не выявляются. Но в этот период уже через 1–2 нед. после заражения в крови методом ИФА выявляется p24, который определяется до 8-й недели после заражения, затем его содержание резко снижается. Второй подъем содержания в крови белка p24 приходится на период формирования СПИД. Продолжительность периода «серонегативного окна» у большинства пациентов 3 мес., но может достигать и 6–10 мес. Исчезновение в крови p24 и появление специфических антител к белкам ВИЧ знаменует наступление сероконверсии. Антитела к gp120 и gp41 остаются в организме постоянно, а антитела к p24 падают. Их падение совпадает с переходом инфекционного процесса в стадию СПИДа. Но несмотря на появление антител, уровень их нейтрализующей активности низкий в связи с появлением квазивидов вируса, вследствие чего происходит ускользание ВИЧ от иммунного ответа. Защитный иммунитет при ВИЧ-инфекции не формируется.

Клиника. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции включает следующие стадии:

- 1) инкубационный период (от момента заражения до клинических проявлений острой инфекции и/или выработки антител) колеблется от 3 нед. до 3 мес.;
- 2) стадия первичных проявлений продолжительностью около года с момента появления симптомов острой инфекции или сероконверсии;
- 3) субклиническая стадия, характеризующаяся медленным развитием иммунодефицита, длительностью 6–7 лет;
- 4) стадия вторичных заболеваний, связанная со значительным иммунодефицитом и заканчивающаяся через 10–12 лет после начала заболевания;
- 5) терминальная стадия, проявляющаяся необратимым течением вторичных заболеваний (СПИД).

Основные проявления ВИЧ-инфекции и СПИДа связаны с развитием вторичных заболеваний, к которым относятся оппортунистические инфекции (пневмоцистная

пневмония, токсоплазмоз, криптоспоририоз, кандидоз, гистоплазмоз, герпес-вирусная инфекция, гепатиты В и С, туберкулез, микобактериоз, сальмонеллез), опухоли (саркома Капоши, злокачественная лимфома), не- врологические нарушения.

Микробиологическая диагностика. Первичная постановка диагноза проводится серологическим методом. Стандартной процедурой является обнаружение антител и р24-антигена ВИЧ методом ИФА, с последующим отдельным подтверждением наличия антител в реакции иммуноблоттинга. Диагноз ставится на основе подтверждения иммуноблоттингом наличия в сыворотке антител к двум вирусным белкам из группы env. ПЦР широко применяется после установления диагноза для оценки вирусной нагрузки в целях определения прогноза и тяжести ВИЧ-инфекции, а также для определения подтипов вируса и формирования резистентности к препаратам противовирусной терапии.

Помимо специфических методов диагностики применяют иммунологические методы, позволяющие определить количество Т-лимфоцитов: CD4 и CD8.

Лечение. Основой лечения больных ВИЧ-инфекцией является антиретровирусная терапия с использованием препаратов, подавляющих репликацию вируса. Для лечения ВИЧ-инфекции используют пять групп антиретровирусных препаратов: 1) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (азидотимидин); 2) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (не- вирапин); 3) ингибиторы протеазы (индинавир); 4) ингибиторы интегразы (ралтегравир); 5) ингибиторы слияния вирусной и клеточной мембран: блокатор хемокинового рецептора CCR5 (маривирок), блокатор gp41 (энфувиртид). Полного излечения все эти препараты не дают, но часто позволяют продлить жизнь больных ВИЧ-инфекцией. Наилучший эффект лечения достигается при использовании комбинации препаратов. Такая комбинированная терапия называется высокоактивной антиретровирусной терапией, поскольку при ее использовании у большинства пациентов уровень РНК ВИЧ снижался ниже порога определения тест-системой. Одновременно проводится лекарственная терапия, направленная на предупреждение и лечение оппортунистических инфекций.

Профилактика. Профилактика ВИЧ-инфекции сводится к социальным и противоэпидемическим мероприятиям, а именно, к пропаганде безопасного секса с использованием презервативов, использованию одноразовых шприцев и других медицинских инструментов, контролю крови и кровепродуктов, созданию банков крови и др. Важное значение имеет своевременное выявление ВИЧ-инфицированных, борьба с проституцией, наркоманией, распущенностью, а также половое воспитание и просветительская работа среди населения.

В 1946 г. российский вирусолог Л.А. Зильбер опубликовал монографию «Вирусная теория происхождения злокачественных новообразований», в которой изложил свою вирусогенетическую теорию происхождения опухолей. В основе этой теории лежит постулат о необходимости тесного взаимодействия геномов вируса и клетки для последующей ее трансформации. Благодаря развитию молекулярной биологии вирусогенетическая теория онкогенеза в начале 70-х годов XX в. нашла экспериментальное подтверждение.

Установлена связь между вирусной инфекцией и последующей трансформацией клетки по отношению к РНК-содержащим вирусам (семейство Retroviridae) и ДНК-

содержащим вирусам (семейства Papillomaviridae, Polyomaviridae, Adenoviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Poxviridae). Наиболее хорошо изучен механизм вирусного онкогенеза у вирусов семейства Retroviridae.

РНК-содержащие онкогенные вирусы

Семейство Retroviridae включает онковирусы, вирионы которых построены из сердцевины (диаметр 70–80 нм), окруженной липопротеиновой оболочкой с шипами. Размеры и формы шипов, локализация сердцевины служат основой для подразделения вирусов на четыре морфологических типа (А, В, С, D), а также вирус бычьего лейкоза.

Большинство онкогенных вирусов относится к типу С, который распространен среди рыб, пресмыкающихся, птиц и млекопитающих, включая человека. К типу В относятся вирусы, вызывающие рак молочной железы у мышей, а некоторые онковирусы обезьян принадлежат к типу D.

Капсид онковирусов икосаэдрический. В него заключены нуклеопротеин и фермент ревертаза (обратная транскриптаза). Ревертаза обладает способностью транскрибировать ДНК как на матрице РНК, так и ДНК, а также нуклеазной активностью. Геном диплоидный: представлен двумя идентичными позитивными цепями РНК. Он состоит из структурных и регуляторных генов.

Структурные гены с двух сторон ограничены длинными концевыми повторами, получившими название LTR (от англ. long terminal repeat), которые выполняют регуляторную функцию. В их состав входят сайты, связывающие затравку, которой является тРНК, и клеточные полимеразы. Кроме того, имеется ген-трансактиватор, являющийся усилителем транскрипции. По краям LTR ограничены повторяющимися последовательностями, которые представляют участки узнавания в процессе интеграции провируса в геном клетки.

Онковирусы культивируются в организме чувствительных животных, а также в культурах клеток. Онковирусы проникают в клетку путем эндоцитоза. После освобождения нуклеокапсида из вакуоли начинает функционировать ревертаза. Этот процесс включает три этапа: 1) синтез ДНК на матрице РНК при использовании тРНК в качестве затравки; 2) ферментативное расщепление матричной РНК; 3) синтез комплементарной нити ДНК на матрице первой нити ДНК. Все процессы осуществляются с участием ревертазы. Благодаря наличию на LTR инвертированных повторов линейная двухцепочечная ДНК замыкается в кольцо и интегрирует в ДНК клетки. Транскрипция участков хромосомы, соответствующих геному провируса, осуществляется с помощью клеточной РНК-полимеразы 2.

Механизм онкогенеза, вызываемого онковирусами, связан с функционированием *onc*-генов, которые имеются в геноме всех клеток человека и животных. В нормальных здоровых тканях этот *onc*-ген находится в неактивном состоянии, в так называемой форме протоонкогена. Известно более двух десятков *onc*-генов, функционирование которых приводит к трансформации клетки.

Включение в геном клетки ДНК-провируса может приводить к активации *onc*-гена, результатом чего будет трансформация клетки. Кроме того, в процессе исключения ДНК-провируса из хромосомы клетки *onc*-ген может встроиться в вирусный геном и в его составе попасть в новые клетки в активном состоянии.

Активация протоонкогена может быть результатом увеличения транскрипционной активности вследствие действия трансактиватора, расположенного на LTR генома провируса, а также вследствие перестройки генетического материала из-за включения провируса в геном клетки.

Помимо онковирусов активацию протоонкогена могут вызвать мутагены, подвижные генетические элементы.

Онковирусы чувствительны к эфиру, детергентам, формалину, инактивируются при температуре 56°C. Устойчивы к УФ-лучам и низким температурам.

К семейству *Retroviridae* относится примерно 150 видов вирусов, вызывающих развитие опухолей у животных, и только четыре вида вызывают опухоли у человека: HTLV-1, HTLV-2, ВИЧ-1, ВИЧ-2.

Вирусы Т-клеточного лейкоза человека (HTLV, human T-lymphotropic virus). К семейству *Retroviridae* роду *Deltaretrovirus* относятся вирусы, поражающие CD4+ Т-лимфоциты, для которых доказана этиологическая роль в развитии опухолевого процесса у людей: HTLV-1 и HTLV-2.

Вирус HTLV-1 — возбудитель Т-клеточного лимфолейкоза взрослых. Вирус был изолирован в 1980 г. от больного Т-лимфомой. Он относится к экзогенным онковирусам, но в отличие от других онковирусов имеет два дополнительных структурных гена: *tax* и *rex*.

Вирус HTLV-2 был изолирован от больного волосисто-клеточным лейкозом. Отличается от HTLV-1 по группоспецифическим антигенам. Оба вируса передаются половым, трансфузионным и трансплацентарным путями. Заболевания, вызываемые вирусами, характеризуются медленным развитием (инкубационный период — до 20 лет с момента заражения) и летальным исходом. Патогенез и течение инфекции напоминают таковые ВИЧ-инфекции, так как в обоих случаях поражается иммунная система. В крови у больных можно обнаружить антитела к вирусам.

Эпидемиология Т-клеточных лейкозов изучена недостаточно. Специфическая профилактика и лечение не разработаны.

ДНК-содержащие онкогенные вирусы

Для многих ДНК-содержащих онкогенных вирусов механизмы вызываемого ими онкогенеза схожи. Существенным шагом в осуществлении онкогенеза ДНК-содержащими вирусами является экспрессия так называемых ранних генов. Эти гены кодируют набор белков, называемых Т-антигенами (от англ. tumor — опухоль), большинство из которых локализуется в ядре, но некоторые — в клеточной мембране.

В механизм онкогенеза, вызываемого ДНК-содержащими вирусами, также вовлечены клеточные белки — продукты опухолюсупрессирующих генов: p53 и Rb. Белок p53 является супрессором опухолевого роста. Он представляет собой фосфопротеин, синтез которого усиливается в ответ на поврежденную ДНК. p53 активирует транскрипцию белка (WAF1), который, в свою очередь, связывает и инактивирует два важных циклина, усиливающих клеточное деление. В результате деятельности белка p53 ограничивается деление клеток. Если же происходит репарация поврежденной ДНК, уровень p53 падает и клеточное деление восстанавливается.

Rb-ген (от англ. *retinoblastome* — ретинобластома) кодирует белок, который осуществляет контроль клеточной пролиферации.

Семейство *Papillomaviridae* включает в себя вирусы папилломы человека, кроликов, коров, собак. Вирусы папилломы человека вызывают продуктивную инфекцию только в дифференцированных клетках плоского эпителия. Размножающиеся клетки базального слоя не способны к поддержанию полного репродуктивного цикла.

Насчитывается более 100 типов вируса папилломы человека, большинство из которых вызывает образование доброкачественных бородавок, папиллом и кондилом в области половых органов, ануса, на слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта, а также на коже. В клетках этих образований ДНК вируса находится в ядре в виде независимой от генома клетки плазмидной формы кольцевой двухцепочечной ДНК.

Определенные типы вируса папилломы человека, в частности 2, 5, 8, способны вызвать рак кожи, злокачественные опухоли в полости рта, гортани. Типы 16 и 18 признаны ВОЗ основными возбудителями рака шейки матки.

В раковых клетках вирусная ДНК интегрирована в клеточную. Канцерогенез связан с экспрессией белков E6 и E7, которые инактивируют супрессирующие опухолевый рост белки p53 и Rb.

Семейство *Polyomaviridae* (от лат. *poly* — много, *oma* — опухоль), а также вакуолизирующий вирус обезьян SV-40 различаются между собой по антигенным свойствам. Они вызывают продуктивную инфекцию в клетках природных хозяев. В трансформированных клетках вирусная ДНК интегрирована в клеточную и экспрессирует только ранние белки. Некоторые из них, в частности Т-антиген, препятствуют связыванию белка p53 с клеточной ДНК.

Известны два вируса полиомы человека: ВК, изолированный из мочи больного с трансплантацией почки, и JC. Вирус JC был выделен из мозга человека, страдающего прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией — заболеванием, характеризующимся демиелинизацией белого вещества мозга и встречающимся у лиц с пониженным Т-клеточным иммунитетом. Вирус JC способен вызвать развитие опухолей мозга у обезьян и новорожденных хомячков.

Семейство *Adenoviridae*. Механизм онкогенеза аналогичен таковому у полиомавирусов, за исключением того факта, что в непермиссивных клетках не вся ДНК вируса, а только 10% генома интегрируется в ДНК клетки, экспрессируя при этом Т-антиген. Данные о способности аденовирусов вызывать онкогенез у человека отсутствуют.

Вирус гепатита В вызывает развитие первичного рака печени. Опухоль развивается у хронических носителей вируса, у которых вирусная ДНК интегрирована в геном гепатоцита. Онкогенез связывают с возможностью интеграции вирусной ДНК в район сильного промотора, в результате чего начинается синтез и накопление HBx-антигена, который обладает способностью связывать супрессор опухолевого роста p53.

Семейство *Poxviridae*. В состав семейства входит вирус контагиозного моллюска, патогенный для человека. Он вызывает образование эритематозных узелков, локализующихся на коже лица, шеи, век, половых органов. Болезнь передается при прямом и половом контакте.

Семейство *Herpesviridae*. Онкогенез у человека обусловлен вирусом Эпштейна–Барр, вирусами герпеса человека 6-го и 8-го типов. С вирусом Эпштейна–Барр связывают лимфомы Беркитта — опухоли верхней челюсти, встречающейся у детей и юношей в странах Африки, и карциномы носоглотки. В клетках опухолей обнаруживаются множественные копии интегрированного генома вируса. В ядрах пораженных клеток выявляется ядерный антиген вируса. В крови больных вначале появляются антитела к капсидному антигену, а позже — к мембранному и ядерному антигенам вируса Эпштейна–Барр. Вирус герпеса человека 6-го типа связан с развитием неходжкинской лимфомы, а 8-го типа — с развитием саркомы Капоши.

Медленные вирусные инфекции характеризуются следующими признаками:

- 1)необычно длительным инкубационным периодом (месяцы, годы);
- 2)своеобразным поражением органов и тканей, преимущественно ЦНС;
- 3)медленным неуклонным прогрессированием заболевания;
- 4)неизбежным летальным исходом.

Медленные вирусные инфекции могут вызывать вирусы, известные как возбудители острых вирусных инфекций. Например, вирус кори иногда вызывает ПСПЭ, вирус краснухи — прогрессирующую врожденную краснуху и краснушный панэнцефалит.

Сходные по признакам медленных вирусных инфекций заболевания вызывают прионы — возбудители прионных болезней.

Прионные болезни — группа прогрессирующих нарушений, которые воздействуют на ЦНС человека и животных. У людей нарушается функция ЦНС, наступают изменения личности, расстройства движений. Симптомы болезни продолжаются от нескольких месяцев до нескольких лет, заканчиваясь летальным исходом.

Прионы — белковые инфекционные частицы (транслитерация от сокр. англ. proteinaceous infection particle). Прионный белок обозначается как PrP (от англ. prion protein), он может быть в двух изоформах: клеточной, нормальной (PrP_C) и измененной, патологической (PrP_{Sc}). Ранее патологические прионы относили к возбудителям медленных вирусных инфекций, теперь более правильно их относить к возбудителям конформационных болезней¹, вызывающим диспротеиноз и нейродегенеративные заболевания.

Пути передачи прионов:

- 1)алиментарный путь — инфицированные продукты животного происхождения, пищевые добавки из сырых бычьих органов и др.;
- 2)передача прионов при гемотрансфузии, при введении препаратов животного происхождения, при пересадке органов и тканей, использовании инфицированных хирургических и стоматологических инструментов;

3)передача прионов через иммунобиопрепараты (более 100 случаев передачи болезни Крейтцфельда–Якоба в результате введения соматотропного гормона роста детям для лечения карликовости; передача прионов с другими гормонами,

ферментами, миелопептидами и др.; известно заражение PrPsc 1500 овец мозговой формолвакциной от больных овец).

При пищевой цепи передачи патологические прионы, попав в кишечник, транспортируются в кровь и лимфу. После периферической репликации в селезенке, аппендиксе, glandах и других лимфоидных тканях они переносятся в мозг через периферические нервы (нейроинвазия). Возможно прямое проникновение прионов в мозг через гематоэнцефалический барьер. Репликация патологических прионов в лимфоидных тканях связана с наличием большого количества PrPc на фолликулярных дендритных клетках, специализирующихся на улавливании иммунных комплексов.

Патогенез и клиника. Патологический процесс может вызываться в результате мутации в гене PrPc или при попадании в организм экзогенного патологического приона. Некоторые агенты, вызывающие прионные болезни, накапливаются сначала в лимфоидных тканях. Прионы, попадая в мозг, накапливаются в нем в больших количествах, вызывая амилоидоз (внеклеточный диспротеиноз, характеризующийся отложением амилоида с развитием атрофии и склероза ткани) и астроцитоз (разрастание астроцитарной нейроглии, гиперпродукция глиальных волокон). Образуются фибриллы, агрегаты белка или амилоида и губкообразные изменения мозга с образованием вакуолей в нейронах (трансмиссивные губкообразные энцефалопатии). В результате изменяется поведение, нарушается координация движений, развиваются деменция, истощение со смертельным исходом.

Иммунитет не формируется.

Куру — прионная болезнь, ранее распространенная среди папуасов (в переводе означает дрожание или дрожь) на о. Новая Гвинея в результате ритуального каннибализма — поедания недостаточно термически обработанного инфицированного прионами мозга погибших сородичей. В результате поражения ЦНС нарушаются координация движений, походка, появляются озноб, эйфория («хохочущая смерть»). Смертельный исход наступает через год..

Болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) — прионная болезнь (инкубационный период до 20 лет), протекающая в виде деменции, зрительных и мозжечковых нарушений и двигательных расстройств со смертельным исходом через 4–5 мес. при классическом варианте БКЯ и через 13–14 мес. при новом варианте БКЯ.

Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера — прионная болезнь с наследственной патологией (семейное заболевание), протекающая с деменцией, гипотонией, нарушением глотания, дизартрией. Инкубационный период — от 5 до 30 лет. Летальный исход наступает через 4–5 лет от начала заболевания.

Фатальная семейная бессонница — аутосомно-доминантное заболевание с прогрессирующей бессонницей, симпатической гиперреактивностью (гипертензия, гипертермия, гипергидроз, тахикардия), тремором, атаксией, миоклониями, галлюцинациями. Нарушаются циркадные ритмы. Смерть — при прогрессировании сердечно-сосудистой недостаточности.

Скрепи (от англ. scrape — скрести) — «чесотка», прионная болезнь овец и коз, характеризующаяся сильным кожным зудом, поражением ЦНС, прогрессирующим нарушением координации движений и неизбежной гибелью животного.

Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота — прионная болезнь крупного рогатого скота (инкубационный период от 1,5 до 15 лет), характеризующаяся поражением ЦНС, нарушением координации движений и неизбежной гибелью животного. У животных наиболее инфицированы головной, спинной мозг и глазные яблоки.

Микробиологическая диагностика прионных болезней. При прионной патологии характерны губкообразные изменения мозга, астроцитоз (глиоз), отсутствие инфильтратов воспаления. Мозг окрашивают на амилоид. В цереброспинальной жидкости выявляют белковые маркеры прионных мозговых нарушений (с помощью ИФА, ИБ с моноклональными антителами). Проводят генетический анализ прионного гена; ПЦР для выявления PrP.

Профилактика. Введение ограничений на использование лекарственных препаратов животного происхождения. Прекращение производства гормонов гипофиза животного происхождения. Ограничение трансплантации твердой мозговой оболочки. Использование резиновых перчаток при работе с биологическими жидкостями больных.

Для обезвреживания инструментов и объектов окружающей среды рекомендуются автоклавирование (134°C — 30 мин; 121°C — 4 ч), сжигание, дополнительная обработка отбеливателем.