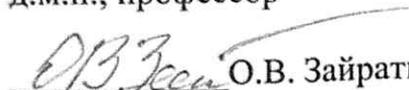


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист патологоанатом
Департамента здравоохранения
города Москвы

д.м.н., профессор

 О.В. Зайратьянц

«27» МАРТА 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Российским обществом
патологоанатомов

Президент Российского
общества патологоанатомов,
д.м.н., профессор



Ф.Г. Забозлаев

«20» АПРЕЛЯ 2025 г.

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

методические рекомендации № 23

Москва 2025

УДК 616.8-00
ББК 56.127
П76

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», организационно-методический отдел по патологической анатомии.

Составители:

Зайратьянц О.В. (ред.), главный внештатный специалист патологоанатом Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист-эксперт патологоанатом Росздравнадзора по ЦФО, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, д.м.н. профессор, вице-президент Российского и председатель Московского обществ патологоанатомов;

Каниболоцкий А.А., заведующий организационно-методическим отделом по патологической анатомии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», к.м.н., доцент по кафедре судебной медицины и медицинского права, член Президиума Российского общества патологоанатомов;

Пацап О.И., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, к.м.н., Генеральный секретарь Российского общества патологоанатомов;

Гринь А.А., главный внештатный специалист нейрохирург Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий научным отделением неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор.

Кордонская О.О., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, доцент, кафедра фундаментальной нейрохирургии ФДПО Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н.

Рецензенты:

Сметанина Светлана Васильевна - главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «КДП № 121 ДЗМ», к.м.н.

Сенько Илья Владимирович – главный внештатный специалист по нейрохирургии ФМБА России, заведующий нейрохирургическим отделением ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, д.м.н. Прионные болезни центральной нервной системы: методические рекомендации / составители: О.В. Зайратьянц, А.А. Каниболоцкий, О.И. Пацап [и др.]. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2025. – 29 с.

Предназначение: Данные методические рекомендации предназначены для врачей-патологоанатомов, врачей-нейрохирургов, судебно-медицинских экспертов.

Принято решение Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы и Российским обществом патологоанатомов (Протокол № 3/От 22 апреля 2025 г.) рекомендовать методические рекомендации к печати и последующему внедрению в практику московского здравоохранения.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN:

© Коллектив авторов, 2025
© ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2025

Оглавление

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)	5
Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	11
Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	17
Патолого-анатомические исследования	17
Лабораторные диагностические исследования	19
Инструментальные и диагностические исследования	20
Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	20
Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	21
Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	22
Организация оказания медицинской помощи	23
Список литературы	Ошибка! Закладка не определена.

Список сокращений

БКЯ - болезнью Крейтцфельдта-Якоба

КТ - компьютерная томография

МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПЗ – прионные заболевания

ТГЭ – трансмиссивные губкообразные (спонгиозные) энцефалопатии

Тл - Тесла

WHO - World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

Изучение заболеваний, вызываемых прионами, началось в первой половине XX века, когда в 1920 году Г.Крейтцфельдт (Hans-Gerhard Creutzfeldt [1885-1964]) описал необычную болезнь у 20-летней девушки, закончившуюся летально. При морфологическом исследовании в коре больших полушарий головного мозга были обнаружены губчатые (спонгиозоформные) изменения (губчатая энцефалопатия).

До этого, сходные поражения головного мозга были известны с начала XVIII века в Великобритании и Германии у овец, названные «почесуха овец» (скрейпи, от *англ.* – *skrapie*), так как животные страдали от сильнейшего зуда. Овцы также испытывали боль при движении и страдали от судорожных припадков. Эта болезнь уже с 1755 г. была так широко распространена, что стала предметом петиции в Британский парламент, поданной фермерами-овцеводами графства Линкольншир, но только в 1899 г. удается доказать ее инфекционную природу. Значительно позже, в 1967 г., В.Чандлер (William F. Chandler, родился в 1948 г.) установил, что скрейпи могут болеть и мыши.

В 1921-1923 г. А.Якоб (Alfons Maria Jakob [1884-1931]) описал 5 наблюдений аналогичного заболевания у больных в возрасте 30-50 лет, а В.Шпильмейер (Walther Spielmeier, 1879-1935) предложил назвать это заболевание болезнью Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ). Инфекционная природа болезни была доказана американскими исследователями Д.Гайдусеком (Daniel Carleton Gajdusek, 1923-2008) и С.Гибсом (C.J.Gibbs) в 1968 г.

В 1957 г. Д.Гайдусеком и австралийским врачом В.Зигасом (Vincent Zigas, 1920–1983) была описана болезнь Куру, связанная с ритуальным каннибализмом у жителей островов Окапа и Форе (Новая Гвинея). За открытие инфекционной природы Куру в 1976 г. Д.Гайдусек был удостоен Нобелевской премии. Он считал, что болезнь вызывают медленные вирусы. Появились работы по медленным нейроинфекциям (Б.Сигурдсон [B.Sigurdsson], 1954; В.А.Зуев «Медленные вирусные инфекции человека и животных», 1988 и др.).

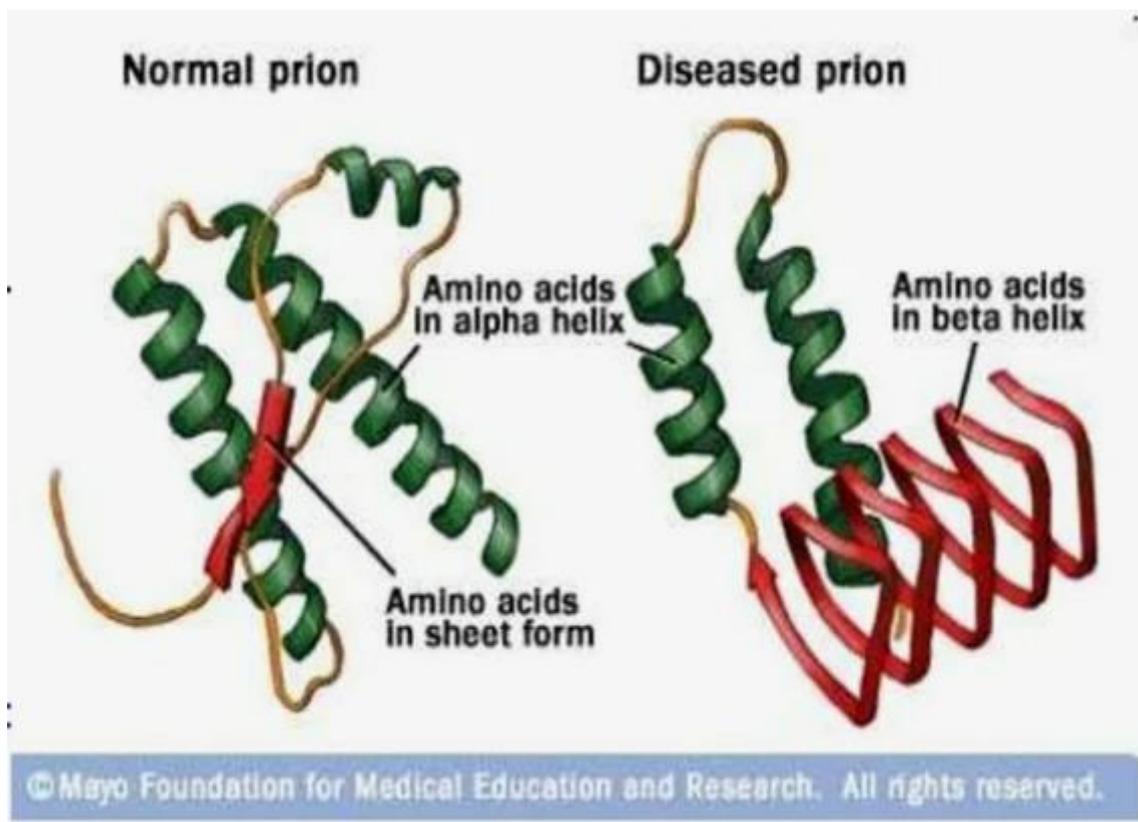
Возбудитель прионных болезней – прион, был открыт в 1982 г. С. Прузинером (Stanley Ben Prusiner, родился в 1942 г.). Прион – это инфекционная белковая молекула, от *англ.* «*prion: protein*» — белок и «*infection*» — инфекция, термин предложен S.Prusiner в 1982 г.

Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Все известные на сегодняшний день ПЗ млекопитающих вызываются белком PrP (от *англ.* - «*Prion Protein*»). Его форма с нормальной третичной структурой обозначается как PrP^C (от *англ.*: *common* — обычный или *cellular* — клеточный). Патологическая форма (изоформа) белка, обуславливающая его инфекционность, названа PrP^{Sc} (от *англ.*: *Prion Protein Scrapie* — почесуха овец (скрейпи), по названию одного из первых заболеваний с установленной прионной природой) или PrP^{TSE} (от *англ.*: *Prion Protein Transmissible Spongiform Encephalopathies* — трансмиссивные губкообразные энцефалопатии).



Слева – нормальная изоформа PrPC, справа – инфекционная изоформа PrPSc.

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

1. Инфекционным агентом является белок PrPSc, который реплицирует себя в отсутствие нуклеиновой кислоты. В процессе контактного взаимодействия с нормальным клеточным белком PrPC, инфекционный белок PrPSc индуцирует в нем необратимые структурные (конформационные) изменения и превращает в себе подобный.

2. Превращение белка из нормальной изоформы PrPC в инфекционную PrPSc происходит в виде конформационного перехода разными путями:

- спонтанно (спорадические формы);
- на основе поступления извне патологической изоформы PrPSc (приобретенные формы);
- в результате мутаций в гене PRNP, обуславливающих образование изоформы PrPSc из PrPC (наследственные формы).

Прионы — единственные известные инфекционные агенты, размножение которых происходит без участия нуклеиновых кислот. Инфекционная изоформа PrPSc способна при контакте превращать нормальный белок PrPC в инфекционную изоформу, изменяя его конформацию (третичную структуру). Появившиеся в результате такой трансформации прионы начинают перестраивать новые молекулы белка, и запускается

цепная реакция, в ходе которой образуется огромное количество неправильно «свернутых» молекул. Это в свою очередь изменяет взаимодействие PrPC с другими белками. Исследования структуры PrPC показали, что он состоит приблизительно из 40% α -спиралей и 3% β -слоев; в PrPSc вместо α -спиралей преобладают β -слои [1]. Высокое содержание β -слоев коррелирует с устойчивостью PrPSc к ферментативному расщеплению и его инфекционностью.

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

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

Экспрессируемый PRNP белок PrPC является якорным гликозилфосфатидилинозитолом, клеточно-поверхностным гликопротеином. PrPC (нормальный мембранный белок млекопитающих) входит в состав клеточных мембран в разных тканях — в основном в нейронах ЦНС и лимфоидной ткани [1]. Функции белка PrPC полностью не раскрыты. По-видимому, он играет важную роль в поддержании сохранности нейронов и глии в отношении окислительного стресса, причастен к процессам регуляции содержания внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) в нейронах, метаболизма меди, участвует в клеточной адгезии, передаче внутриклеточных сигналов,

обеспечении нормального функционирования синапсов и передачи сигналов в нервной ткани, а также в поддержании в клетках, тканях, органах и организме в целом циркадных (циркадианных) ритмов [3, 13].

При переходе белка PrP^C в прионное состояние PrP^{Sc} его α -спирали превращаются в β -слои [1, 4], изменяется конформация. Такие ненормальные изоформы объединяются в высокоструктурированные амилоидные фибриллы, которые, скапливаясь, приводят к гибели клеток и формируют амилоидные бляшки. Конец каждого волокна служит своеобразной осью, к которой могут прикрепляться свободные белковые молекулы, в результате чего фибрилла растет. В большинстве случаев присоединяться могут только молекулы PrP, идентичные по первичной структуре PrP^{Sc} (поэтому обычно передача прионов видоспецифична). Однако возможны и случаи межвидовой передачи прионов [14].

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

Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Ранее считалось, что ЦНС — единственная ткань, в которой накапливаются прионы, но было подтверждено, что проникновение прионов в мозг происходит после их репликации в селезенке, аппендиксе, миндалинах и других лимфоидных тканях. И хотя ПЗ — неврологические заболевания, критические события в их патогенезе происходят в периферических лимфоидных органах [18]. Лимфоидные органы поражаются на ранних стадиях ПЗ, а селезенка и лимфатические узлы являются первичными точками

репликации PrPSc после заражения и также значительно повреждаются. В экспериментах показано, что удаление селезенки и другие воздействия на периферические лимфоидные структуры задерживают дебют клинических проявлений ПЗ [18].

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

Прионы поражают разные виды млекопитающих, при этом белок PrP у всех видов очень схож. Но из-за небольших различий между PrP у разных видов передача ПЗ от одного вида к другому не характерна, т. е. существует видовой барьер [1, 22]. Тем не менее, вариант болезни Крейтцфельда—Якоба у человека вызывается прионом, обычно поражающим коров и вызывающим ТГЭ крупного рогатого скота, который передается через зараженное мясо. Болезнью Крейтцфельда-Якоба человек заражается от больных животных, употребляя в пищу инфицированные продукты (особенно приготовленные из их мозга, глаз, лимфоидной ткани, спинного мозга, эндокринных желез, печени, причем при разделке туши возможно попадание тканей мозга на мышцы животного).

Пути инфицирования:

- интрацеребральный,
- интравенозный,
- интраперитонеальный,
- интрадермальный,
- оральный.

Виды передачи:

- наследственная передача (аутосомно-доминантный тип);
- ятрогенный путь;
- алиментарный путь.

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

A81 - Атипичные вирусные инфекции центральной нервной системы (прионные болезни центральной нервной системы):

A81.0 - Болезнь Крейтцфельдта-Якоба. Подострая губкообразная энцефалопатия

A81.1 - Подострый склерозирующий панэнцефалит. Энцефалит Досона с включениями вирусных телец. Склерозирующий лейкоэнцефалит Ван-Богарта

A81.2 - Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия. Многоочаговая лейкоэнцефалопатия БДУ

A81.8 - Другие атипичные вирусные инфекции центральной нервной системы. Куру (Kuru)

A81.9 - Атипичные вирусные инфекции центральной нервной системы неуточненные. Прионная болезнь центральной нервной системы БДУ

Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время известны следующие клинические формы ПЗ человека:

- болезнь Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ), основной тип;
- вариант БКЯ (вБКЯ);
- болезнь Герстмана—Штраусслера—Шейнкера;
- вариабельная протеаза-чувствительная прионопатия;
- фатальная бессонница и фатальная семейная бессонница;
- куру;
- ПЗ, ассоциированное с диареей и вегетативной нейропатией.

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БКЯ — наиболее распространенное ПЗ человека, на долю которого приходится около 85% всех случаев ПЗ. Ведущим клиническим проявлением БКЯ является быстро прогрессирующая деменция, возникающая без явных причин и сопровождающаяся поведенческими изменениями (особенно у более молодых пациентов), нарушениями

высших психических функций (афазия, амнезия и дефицит внимания), миоклонусом, пирамидными расстройствами [23].

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

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

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

Спорадическая БКЯ встречается значительно чаще остальных форм — в 85% случаев [15]. Заболеваемость составляет 0,3 - 1 случай на 1 млн населения в год. Нейродегенеративный процесс запускается спонтанно в результате соматической геномной мутации или случайных структурных изменений в PrP, приводящих к образованию PrP^{Sc}. В отличие от вБКЯ, клинические и патоморфологические проявления более гетерогенны, что может быть связано с существованием различных молекулярных фенотипов. Начинается заболевание обычно в возрасте 60—70 лет, около 90% пациентов умирают в течение одного года.

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

Ятрогенная БКЯ может развиваться вследствие передачи PrP^{Sc} при трансплантации трупной роговицы или твердой мозговой оболочки, при использовании стереотаксических внутримозговых электродов или применении гормона роста,

приготовленного из гипофиза человека и т.д. Клиническая картина сходна с таковой при sporadicческой БКЯ [12, 15]. Инкубационный период зависит от места инокуляции. При использовании загрязненных электродов, которые накладываются непосредственно на мозг, он самый короткий (16—28 мес), а после периферического введения гормона роста длится от 5 до 30 лет [27].

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

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

Доказано, что ТГЭ у коров привела к появлению нового типа БКЯ, получившего название «вариант БКЯ» [29]. Первые случаи вБКЯ были зарегистрированы в 1995 г., когда заболевание диагностировали у 2 британских подростков [30, 31]. Из-за длительного инкубационного периода связь между заболеванием и зараженным мясом в Великобритании не была установлена до тех пор, пока заболеваемость ТГЭ у коров не переросла в эпидемию. Эпидемия ТГЭ была взята под контроль после массивного убоя скота и изменений в технологии производства, которые резко сократили загрязнение мяса компонентами нервной ткани. В Великобритании ежегодное число новых случаев вБКЯ, которое достигло пика в 2000 г., неуклонно снижается, и в 2013 г. был подтвержден только 1 случай заболевания [15, 32].

Большинство случаев вБКЯ диагностировано в Великобритании, их число составило около 200 в 2015 г., по сравнению с примерно 60 случаями в других странах [15, 32]. У всех пациентов вБКЯ развился после употребления в пищу мяса, полученного от крупного рогатого скота, заболевшего ТГЭ. Но, несмотря на широкое распространение

ТГЭ, поразившего сотни тысяч голов крупного рогатого скота, относительно у немногих людей, которые употребляли в пищу мясо больных животных, развился ВБКЯ [15, 33].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Описана стадийность течения заболевания [33]. На начальном этапе пациент страдает от все более тяжелой бессонницы, панических атак и фобий (длится в среднем 4 мес). В дальнейшем панические атаки становятся тяжелыми, к ним присоединяются галлюцинации (в среднем 5 мес). Далее наступает полная неспособность спать, сопровождающаяся быстрой потерей массы тела (в среднем 3 мес). Наконец пациент утрачивает речь, не реагирует на окружающее, а затем умирает (в среднем 6 мес).

Куру — редкое ПЗ, эндемичное для высокогорных районов Папуа — Новой Гвинеи и аборигенов племени форе, распространялось через ритуальный каннибализм. Хотя последние ритуалы, связанные с каннибализмом, закончились в середине XX века, в период между 1996 и 2004 гг. были зарегистрированы 11 новых случаев куру, поэтому предполагается, что инкубационный период заболевания может длиться более 50 лет [33]. Первыми симптомами куру являются тремор (напоминающий дрожь) и атаксия. Позднее развиваются деменция и двигательные расстройства (хореоатетоз, миоклонии, массивные фасцикуляции). Смерть обычно наступает в течение 2 лет после появления симптомов, ее причиной бывают пневмонии или инфекции, вызванные пролежнями.

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

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

Это ПЗ показывает, насколько значительно новая мутация может изменять ткани, где оседают аномальные белки, вызывая симптомы болезни. Диагноз П.З. следует исключать у больных с необъяснимой хронической диареей в сочетании с нейропатией, а также в семейных случаях, напоминающих амилоидную полинейропатию. Симптомы проявляются в молодом взрослом возрасте, включают хронический водянистый понос, вегетативную недостаточность (например, задержку мочи, недержание мочи, ортостатическую гипотензию) и, прежде всего, сенсорную полинейропатию. В возрасте 40—50 лет у больного появляются снижение когнитивных функций и судорожные

приступы. Болезнь прогрессирует в течение десятилетий, после появления симптомов продолжительность жизни пациентов может достигать 30 лет [37].

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз устанавливается на основании:

- анамнестических данных;
- результатов физикального обследования;
- дополнительных диагностических методов: магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, электроэнцефалографии (ЭЭГ), идентификации в спинномозговой жидкости белковых маркеров возбудителя (в частности, белка 14-3-3) с помощью иммуноблоттинга.

Патолого-анатомические исследования

Прижизненное патолого-анатомическое исследование (биопсийного или операционного материала) не обладает достаточной специфичностью, не позволяет установить форму заболевания, не приводит к изменению тактики лечения пациентов. Преаналитический лабораторный этап (вырезка биоматериала, гистопроцессинг) приводит к необратимой контаминации инструментария, оборудования и поверхностей в помещениях как в патологоанатомических отделениях (бюро), так и в операционных блоках стационаров. **Данный вид исследования сопряжен с высоким риском заражения персонала, участвующего в выполнении хирургических и патологоанатомических манипуляций, и запрещен к проведению.**

Посмертное патолого-анатомическое исследование (аутопсия, вскрытие) тел умерших при подозрении на ПЗ или установленном диагнозе может быть проведено только в специально оборудованном изолированном инфекционном блоке патологоанатомического отделения (бюро) с обеспечением полной изоляции вентиляционных ходов, канализационных стоков, специальной утилизации всего инструментария (отходы класса «В»), а также всех поверхностей секционной в связи с

необратимой контаминацией прионными белками. В этой связи **проведение патолого-анатомических вскрытий в патолого-анатомических отделениях (бюро), не оборудованных специальным изолированным инфекционным блоком (причем не обычным инфекционным блоком), запрещены** в связи с высоким риском заражения для персонала и невозможностью соблюдения карантина (инкубационный период около 12 лет). При летальном исходе от прионного заболевания или подозрения на его наличие, тело умершего не транспортируется в патологоанатомическое отделение (бюро), а организация захоронения производится под контролем Роспотребнадзора.

На данный момент диагностика прионных болезней возможна лишь после возникновения клинических проявлений. Раннее, пресимптоматическое выявление данной патологии невозможно. Схема диагностики прионных болезней не разработана окончательно. Патоморфологическая диагностика (производится исключительно в специализированных отделениях для работы с подобными заболеваниями) выявляет относительно специфические гистологические изменения в коре больших полушарий головного мозга, которые могут быть подтверждены иммуногистохимически (Рис. 1, 2).

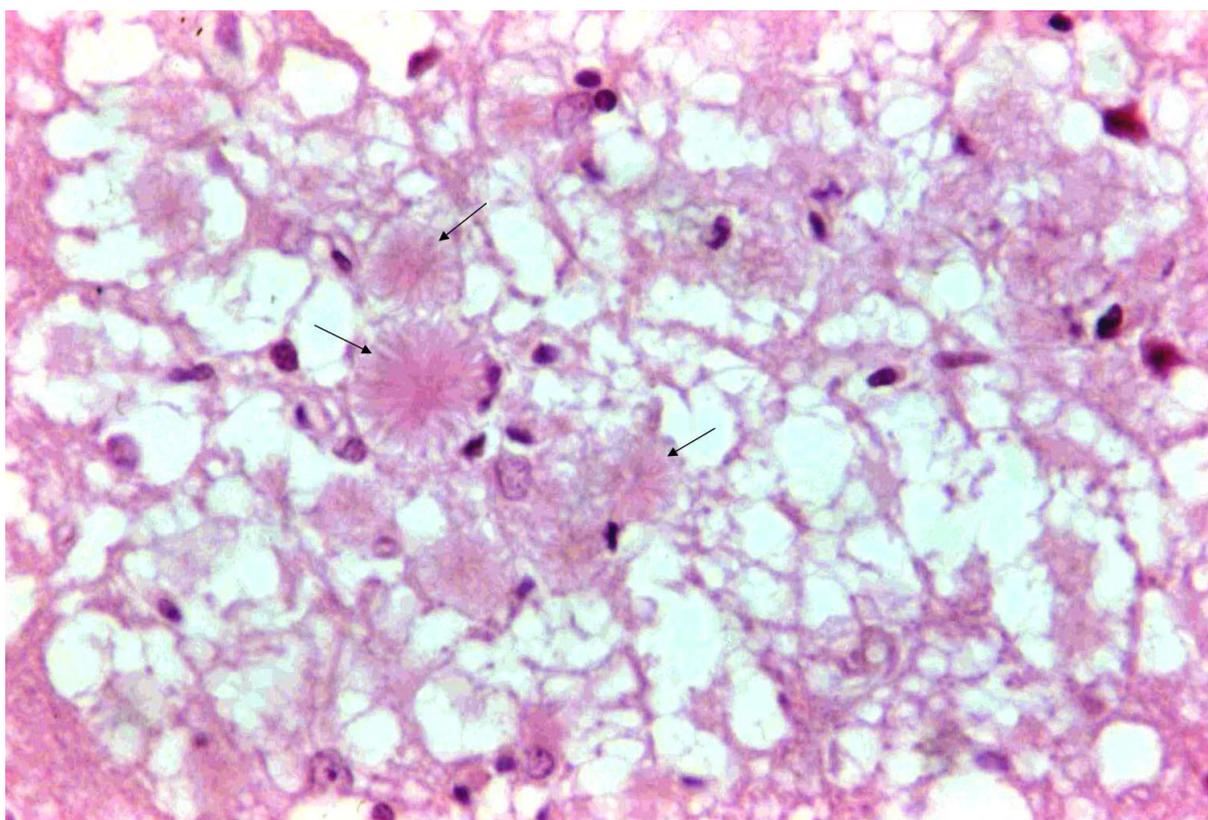
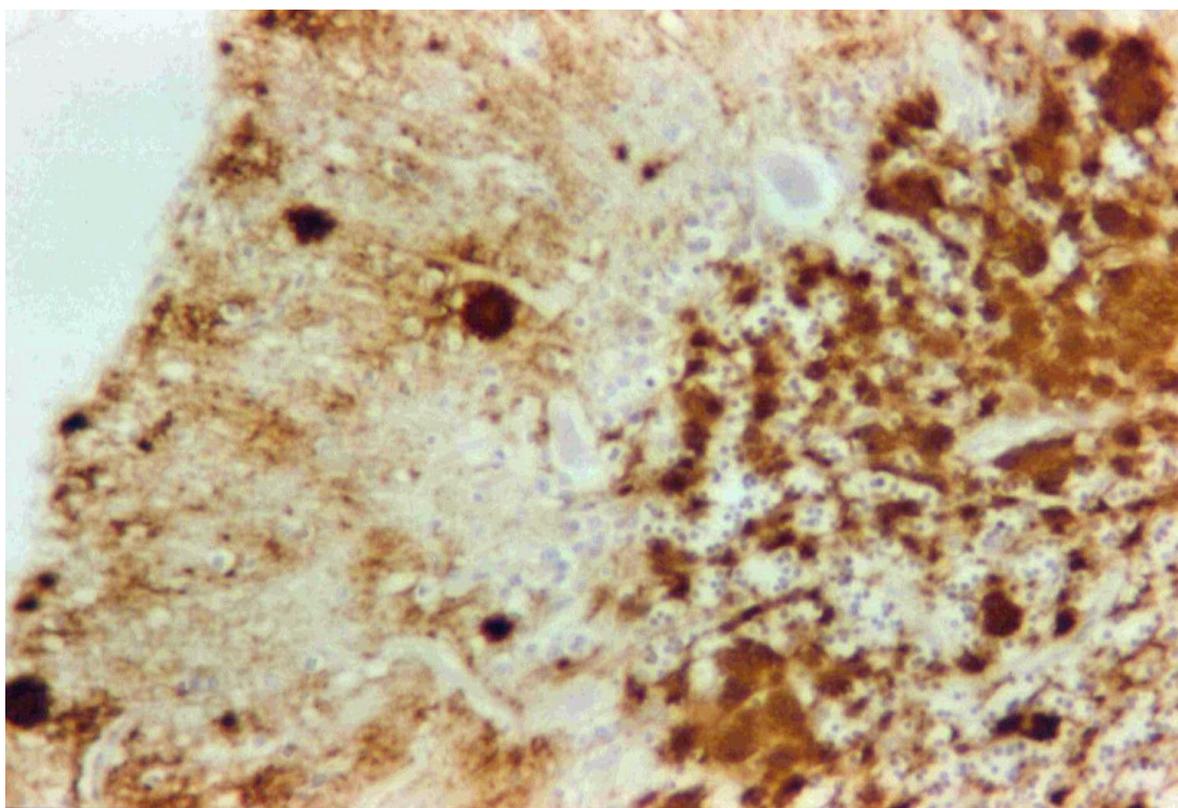


Рис. 1. Болезнь Крейтцфельдта-Якоба. Микропрепарат. Бляшки (стрелки) в коре головного мозга и ее спонгиозные изменения. Окраска гематоксилином и эозином, х 400 (препарат Т.С.Гулевской)



а б

Рис. 2. Болезнь Крейтцфельдта-Якоба. Микропрепарат. Скопление инфекционного прионного белка (PrPSc) в коре мозжечка. Иммуногистохимическая реакция с антителами к PrPSc, x 200 (препарат Т.С.Гулевской)

Лабораторные диагностические исследования

Пациентам как при подозрении на прионные заболевания центральной нервной системы, так и при установленном диагнозе рекомендуется проведение общего анализа крови с исследованием лейкоцитарной формулы, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, натрий, калий) до начала лечения, в процессе лечения и на этапе наблюдения. [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: результаты лабораторных исследований необходимы для оценки функционального состояния организма пациента с ПЗ перед проведением лечения, а также для своевременной коррекции выявленных изменений на этапе лечения и наблюдения.

Пациентам при подозрении на прионные заболевания центральной нервной системы рекомендуется проведение исследования состава спинномозговой жидкости.

Комментарии: при прионных болезнях состав спинномозговой жидкости не изменен или изменен незначительно.

Пациентам при подозрении на прионные заболевания центральной нервной системы рекомендуется выявление в крови патологического прионного белка методом вестерн-блоттинга.

Комментарии: идентификация в спинномозговой жидкости белковых маркеров возбудителя (в частности, белка 14-3-3) с помощью иммуноблоттинга, нового метода вибрационно-индуцированной конверсии в режиме реального времени (RT-QUIC), посредством которого обнаруживается минимальное количество прионного белка [21, 26].

Пациентам при подозрении на прионные заболевания центральной нервной системы рекомендуется выполнение генетических исследований.

Комментарии: при прионных болезнях генетические исследования позволяют выявить аномалии в структуре генов, кодирующих прионные белки.

Инструментальные и диагностические исследования

Пациентам при подозрении на прионные заболевания центральной нервной системы рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ПЭТ КТ головного мозга.

Комментарии: при диффузионно-взвешенной МРТ или в режиме FLAIR, при ПЭТ КТ обнаруживаются характерные, но не специфические изменения сигнала на уровне хвостатого ядра, бледного шара, кортикальных зон.

Пациентам при подозрении на прионные заболевания центральной нервной системы рекомендуется проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Комментарии: типичны, но не специфичны периодические комплексы острых волн на более медленном и низкоамплитудном фоне.

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

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

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

В настоящее время для большинства видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с ПЗ. Объем реабилитационных мероприятий определяется степенью выраженности неврологического дефицита и проводится в специализированных лечебно-реабилитационных отделениях по общим принципам реабилитации пациентов с неврологической патологией с учетом типа и особенностей заболевания.

Рекомендуется информировать пациентов о заболевании, психических реакциях; зоне ответственности в процессе лечения; способах коммуникации с родственниками, медицинским персоналом; способах получения дополнительной информации о своем заболевании или состоянии; способах получения социальной поддержки, что приводит к улучшению качества жизни и исхода заболевания [4, 30]

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуются психообразовательные мероприятия и психологическая поддержка (самодиагностика патологических психических реакций; способы совладания со стрессом; отслеживание взаимовлияния психических реакций и физического состояния), что может рассматриваться как основной механизм трансформации стрессовых событий в личный опыт, способствующий социальной и психической адаптации в условиях заболевания и лечения [30].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется проводить прицельные психокоррекционные мероприятия психических реакций, ассоциированных с метастатическим поражением головного мозга (реакции по астено-тревожно-депрессивному типу, нарциссические реакции и пр.), что приводит к уменьшению тревожности, расстройств, связанных со здоровьем, а также приводит к положительным изменениям [30].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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

Заражение прионами может произойти при использовании нестерильных хирургических инструментов. Прионы не восприимчивы к стандартным методам дезинфекции, поэтому могут представлять опасность для других пациентов и хирургов, патологоанатомов или лаборантов, которые контактируют с зараженными тканями или инструментарием. Медицинские работники, контактирующие с биологическими жидкостями и тканями больных с подозрением на ПЗ, должны работать в средствах индивидуальной защиты, позволяющих полностью исключить контакт зараженного материала со слизистыми оболочками.

Прионы устойчивы к воздействию протеаз, высокой температуры, радиации и обработке формалином, хотя эти меры и снижают их инфективность [40]. Проводятся исследования с применением генно-модифицированных организмов, в частности дрожжевых грибов, а также ряда бактериальных штаммов для ферментированной биотрансформации органических пищевых отходов (в том числе содержащих прион — возбудитель скреппи овец) с эффектом редуцирования прионной активности и, как следствие, профилактики повторного заражения животных и людей [42].

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

фармакологические продукты, предназначенные для человека и использования в ветеринарии [43].

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. От 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- в соответствии с порядком оказания помощи по профилям «неврология», «психиатрия», обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями на основе настоящих клинических рекомендаций.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь пациентам с ПЗ оказывается врачом-неврологом и иными врачами-специалистами в поликлинике по месту жительства.

В случае манифестации неврологической симптоматики или в случае ее развития в процессе лечения пациент должен быть осмотрен врачом-неврологом (нейрохирургом) с последующим направлением на проведение МРТ головного мозга с контрастированием (или КТ головного мозга с контрастированием в случае наличия противопоказаний к проведению МРТ).

В случае клиничко-рентгенологического подозрения или подтверждения ПЗ пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам по профилю «неврология», «психиатрия», для определения тактики лечения и необходимости применения дополнительно других методов диагностики и лечения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь пациентам с ПЗ оказывается врачами: неврологом, психиатром в медицинских организациях, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в условиях стационара (дневного или круглосуточного) и амбулаторных условиях и включает в себя диагностику, паллиативное

и/или симптоматическое лечение неврологических расстройств у пациентов с ПЗ, а также медицинскую реабилитацию.

После завершения каждого этапа специализированного лечения пациент направляется с рекомендациями на амбулаторный этап.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

- прогрессирование неврологического дефицита с соответствующей клинической симптоматикой, требующей оказания медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- появление психотической симптоматики, требующей оказания медицинской помощи в экстренной и неотложной форме

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

- необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационаров;
- наличие показаний к специализированному лечению (лекарственное), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

- завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационаров при условиях отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в условиях стационара (круглосуточного или дневного);
- документально зарегистрированный отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационаров, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь
- необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или данным предварительного осмотра пациента

врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

Медицинские процедуры, которые могут быть оказаны в рамках первичной специализированной медицинской помощи (т. е. амбулаторно) под контролем врача-невролога: организация консультаций профильных врачей-специалистов; направление на проведение КТ, МРТ, ПЭТ при наличии показаний.

При отсутствии в медицинской организации возможности проведения рекомендуемого объема медицинской помощи пациентам с ПЗ, рекомендуется воспользоваться системой маршрутизации в другие медицинские организации, в том числе за пределы субъекта федерации, в том числе в федеральные центры, имеющие соответствующую оснащенность и кадры.

Клинические рекомендации не позволяют описать все многообразие реальной клинической практики и охватывают лишь наиболее частые и типовые клинические ситуации. Если практикующий врач или медицинская организация сталкивается с клинической ситуацией, не имеющей соответствующего отражения в настоящей клинической рекомендации, рекомендуется воспользоваться системой телемедицинских консультаций или маршрутизации в федеральные и национальные медицинские исследовательские центры для уточнения тактики лечения.

Выявление клинических ситуаций или обострение сопутствующей патологии, не относящейся к профилю учреждения, которая препятствует проведению данного этапа лечения, требует маршрутизации в профильные медицинские организации.

Список литературы

1. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. М.: ГЭОТАР-медиа; 2010. [Mutovin GR. Clinical genetics. Genomics and proteomics in hereditary diseases. Moscow: GEOTAR-media; 2010. (In Russ.)].
2. Переседова А.В., Завалишин И.А. Болезнь Крейтцфельда—Якоба: современные аспекты проблемы (обзор литературы). Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(1):57-63. [Peresedova AV, Zavalishin IA. Creutzfeldt—Jakob disease: current issues (review). Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2012;(1):57-63. (In Russ.)].
3. Зуев В.А. Прионы — особый класс возбудителей медленных инфекций человека и животных. РМЖ. 2013;30:1559-1566. [Zuev VA. Prions as a particular type of slow infections agents in human and animals. RMJ. 2013;30:1559-1566. (In Russ.)].

4. Araújo AQ. Prionic diseases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9B):731-737.
5. Dameron M. Rapid cognitive and functional decline: Creutzfeldt—Jakob disease. *JAAPA.* 2013;26(9):pii:01720610-201309000-00017
<https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000433963.28385.db>
6. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature.* 1967;214(5090):764-766. <https://doi.org/10.1038/214764a0>
7. Griffith JS. Self-replication and scrapie. *Nature.* 1967;215(5105):1043-1044. <https://doi.org/10.1038/2151043a0>
8. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982;216(4542):136-144.
9. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(23):13363-13383. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13363>
10. Yusa S, Oliveira-Martins JB, Sugita-Konishi Y, Kikuchi Y. Cellular prion protein: from physiology to pathology. *Viruses.* 2012;4(11):3109-3131. <https://doi.org/10.3390/v4113109>
11. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:273-281. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201544>
12. Церр И., Полякова Т.А. Болезнь Крейтцфельда—Якоба: клиникодиагностические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(6, 2):9-16. [Zerr I, Polyakova TA. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic aspects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(6, 2):9-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115629-16>
13. Málaga-Trillo E, Solis GP, Schrock Y, Geiss C, Luncz L, Thomanetz V, Stuermer CAO. Regulation of embryonic cell adhesion by the prion protein. *PLoS Biology.* 2009;7(3):55. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000055>
14. Grassmann A, Wolf H, Hofmann J, Graham J, Vorberg I. Cellular aspects of prion replication in vitro. *Viruses.* 2013;5(1):374-405. <https://doi.org/10.3390/v5010374>
15. Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, Nanda A. Creutzfeldt—Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus.* 2015;39(5):2:1-11. <https://doi.org/10.3171/2015.8.FOCUS15328>
16. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt—Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004;363:417-421. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15486-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15486-X)
17. Shlomchik MJ, Radebold K, Duclos N, Manuelidis L. Neuroinvasion by a Creutzfeldt—Jakob disease agent in the absence of B cells and follicular dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(16):9289-9294. <https://doi.org/10.1073/pnas.161055198>

18. Nicoll AJ, Collinge J. Preventing prion pathogenicity by targeting the cellular prion protein. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9(1):48-57.
19. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. М.: Медицина; 1999. [Zuev VA, Zavalishin IA, Roikhel' VM. Prion diseases of humans and animals. M.: Meditsina; 1999. (In Russ.)].
20. Gough KC, Maddison BC. Prion transmission. *Prion*. 2010;4(4):275-782.
21. Бойченко М.Н., Волчкова Е.В., Пак С.Г. Биопрепараты и прионные болезни: возможна ли этиологическая связь? *Международный неврологический журнал*. 2014;6(68):77-84. [Boychenko MN, Volchkova YeV, Pak SG. Biological preparations and prion diseases: whether etiological relation is possible? *International Neurological Journal*. 2014;6(68):77-84. (In Russ.)].
22. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annual Review of Neuroscience*. 2001;24:519-550. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.519>
23. Mader EC Jr, El-Abassi R, Villemarette-Pittman NR, Santana-Gould L, Olejniczak PW, England JD. Sporadic Creutzfeldt—Jakob disease with focal findings: caveats to current diagnostic criteria. *Neurol Int*. 2013;15:5(1):1. <https://doi.org/10.4081/ni.2013.e1>
24. Maltête D, Maréchal G, Mihout B, Hannequin D. Movement disorders and Creutzfeldt—Jakob disease: a review. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2006;12(2):65-71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.10.004>
25. Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, Zerr I. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt—Jakob disease in Germany. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76(9):1209-1215. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08915>
26. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt—Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79:1499-1506. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826d5fc3>
27. Power B, Trivedi D, Samuel M. What psychiatrists should know about sporadic Creutzfeldt—Jakob disease. *Australasian Psychiatry*. 2012;20(1):61-66. <https://doi.org/10.1177/1039856211430145>
28. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt—Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363:417-421. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15486-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15486-X)
29. Collinge J. Human prion diseases and bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Hum Mol Genet*. 1997;6(10):1699-1705. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.10.1699>

30. Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt—Jakob disease in a 18-year-old in the UK. *Lancet*. 1995; 346(8983):1155-1156.
31. Britton TC, al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt—Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet*. 1995; 346(8983):1155.
32. Soomro S, Mohan Ch. Biomarkers for sporadic Creutzfeldt—Jakob disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016;3(6):465-472. <https://doi.org/10.1002/acn3.304>
33. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virology*. 2011;8:559. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-559>
34. Gambetti P, Puoti G, Zou WQ. Variably protease-sensitive prionopathy: a novel disease of the prion protein. *J Mol Neurosci*. 2011;45(3):422-424. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9543-1>
35. Blase JL, Cracco L, Schonberger LB, Maddox RA, Cohen Y, Cali I, Belay ED. Sporadic Fatal Insomnia in an Adolescent. *Pediatrics*. 2014;133(3):766-770. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1396>
36. Mead S, Whitfield J, Poulter M, Shah P, Uphill J, Campbell T, Al-Dujaily H, Hummerich H, Beck J, Mein CA, Verzilli C, Whittaker J, Alpers MP, Collinge J. A Novel Protective Prion Protein Variant that Colocalizes with Kuru Exposure. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2056-2065. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809716>
37. Mead S, Gandhi S, Collinge J, Caine D, Gallujipali D, Carswell Ch, Hyare H, Joiner S, Ayling H, Lashley T, Linehan JM, Al-Doujaily H, Sharps B, Revesz T, Sandberg MK, Reilly MM, Koltzenburg M, Forbes A, Rudge P, Brandner S, Warren JD, Wadsworth JDF, Wood NW, Holton JL, Collinge J. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1904-1914. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214747>
38. Müller-Schiffmann A, Korth C. Vaccine approaches to prevent and treat prion infection: progress and challenges. *BioDrugs*. 2008;22(1):45-52.
39. Race RE, Raymond GJ. Inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (prion) agents by environ LpH. *Journal of Virology*. 2004;78(4):2164-2165. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.4.2164-2165.2004>
40. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet*. 2004;363(9402):51-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15171-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15171-9)
41. Dinga N, Neumann NF, Priceb LM, Braithwaiteb ShL, Balachandrand A, Mitchelld G, Belosevic M, El-Dina MG. Kinetics of Ozone Inactivation of Infectious Prion Protein. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(8):2721-2730. <https://doi.org/10.1128/AEM.03698-12>

42. Huyben D, Boqvist S, Passoth V, Renström L, Allard Bengtsson U, Andréoletti O, Kiessling A, Lundh T, Vågsholm I. Screening of intact yeasts and cell extracts to reduce Scrapie prions during biotransformation of food waste. *Acta Vet Scand.* 2018;60(1):1-9.

<https://doi.org/10.1186/s13028-018-0363-y>

43. Заваденко Н.Н., Хондкарян Г.Ш., Бембеева Р.Ц., Холин А.А., Саверская Е.Н. Прионные заболевания человека: современные аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(6):88-95.

44. Zavadenko NN, Khondkaryan GSh, Bembeeva RTs, Kholin AA, Saverskaya EN. Human prion diseases: current issues. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(6):88-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181186188>