

Болезнь Крейтцфельда – Якоба: роль современных методов обследования в прижизненной диагностике заболевания

Мазуренко Е.В.¹, Соловей Н.В.², Данилкович Л.С.³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

³2-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Mazurenko E.V.¹, Solovey N.V.², Danilkovich L.S.³

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

²Belarusian State Medical University, Minsk

³2nd City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Creutzfeldt – Jakob disease: the role of modern methods of examination in the life-time diagnosis of the disease

Резюме. Обобщены данные об эпидемиологии, механизмах развития и классификации прионных заболеваний. Представлены клинические особенности болезни Крейтцфельда – Якоба, типичные изменения, выявляемые при МРТ головного мозга, которая с использованием режимов DWI и FLAIR имеет чувствительность 91% и специфичность 95%, предоставляя наибольшие возможности прижизненной диагностики заболевания. Проведен анализ современных лабораторных биомаркеров заболевания, описаны типичные ЭЭГ-характеристики болезни, а также используемые в настоящее время диагностические критерии 2017 года. Представлен клинический опыт прижизненной диагностики болезни Крейтцфельда – Якоба у двух пациентов с использованием современных методов нейровизуализации и электроэнцефалографии.

Ключевые слова: прионы, трансмиссивные спонгиозные энцефалопатии, болезнь Крейтцфельда – Якоба, нейродегенеративное заболевание.

Медицинские новости. – 2019. – №4. – С. 35–41.

Summary. The article summarizes the data on epidemiology, mechanisms of development and classification of prion diseases. Clinical features and typical MRI findings of Creutzfeldt – Jakob disease are presented. MRI brain with DWI and FLAIR imaging has a sensitivity of 91% and specificity of 95%, providing the greatest opportunities for in vivo diagnosis of the disease. The analysis of modern laboratory biomarkers of the disease was carried out, typical EEG characteristics were described, as well as 2017 update diagnostic criteria. The clinical experience of life-time diagnosis of Creutzfeldt – Jakob disease in two patients using neuroimaging and electroencephalography is presented.

Keywords: prions, transmissible spongiform encephalopathies, Creutzfeldt – Jakob disease, neurodegenerative disorder.

Meditsinskie novosti. – 2019. – N4. – P. 35–41.

Болезнь Крейтцфельда – Якоба (БКЯ) – быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, относящееся к группе прионных инфекций. Данная нозология впервые описана в 1920 году немецким неврологом Альфонсом Якобом, опубликовавшим серию из трех пациентов с расстройством поведения, зрения, нарушением координации движений, эпилептиками, ассоциированными с нейрональной дегенерацией. Независимо от своего соотечественника в 1921 году Ганс Герхард Крейтцфельдт на основании анализа одного клинического случая показал, что им выявлено новое заболевание, характеризующееся прогрессирующими психическими нарушениями, поражением экстрапирамидной, пирамидной систем и быстрой смертью. С 1922 года термин «болезнь Крейтцфельда – Якоба» вошел в неврологическую практику.

В основе заболевания лежит гибель нейронов, индуцированная прионными белками. Инфекционный прионный белок

впервые выделен в 1982 году американским неврологом Стенли Прузинером как возбудитель скрепи (заболевание овец) и назван PrP^{Sc} (от английского scrapie). Прузинер показал, что инфекционный прион – это не новая форма жизни, а аномальная изоформа нормального клеточного белка [1]. Инфекционный прионный белок PrP^{Sc} отличается от нормального клеточного белка PrP^C (от английского cellular) измененной вторичной и третичной структурой. Проникновение инфекционного прионного белка PrP^{Sc} в организм вызывает конформацию, то есть изменение структуры нормального гомологичного прионному белку PrP^C. Белок меняет свою форму с α-спиральной на β-листовую, становится нерастворимым и склонным образовывать агрегаты в виде нитевидных включений (скрепи-ассоциированные фибриллы), препятствующих нормальной жизнедеятельности клетки. Белковые агрегаты вначале накапливаются внутри клетки, а затем высвобождаются во внеклеточное пространство, формируя амилоидные бляшки.

Конформационные изменения белка с образованием β-листовой формы делают его инфекционным. Он становится способным запускать цепь дальнейших конформационных перестроек еще не измененных нормальных клеточных белков PrP^C.

Нормальный белок PrP^C является мембранным белком, функция которого до настоящего времени остается недостаточно понятной. Предполагается, что он участвует в обновлении стволовых клеток, обмене меди. Идентифицирован ген PRNP кодирующий нормальный PrP^C белок, находящийся на коротком плече 20-й хромосомы.

Мутации гена PRNP вызывают наследственные формы прионных заболеваний. Приобретенные формы прионных заболеваний вызываются попаданием инфекционного прионного белка PrP^{Sc} в организм извне. Для запуска процесса конформации и полного изменения нормального клеточного белка достаточно попадания в организм минимального следового количества прионного белка.

При этом возможна передача инфекции от животных к человеку, поэтому прионные болезни относятся к группе трансмиссивных медленных инфекций.

Необходимо отметить, что в патологии человека преобладают спорадические формы прионных заболеваний, обусловленные спонтанным переходом PrP^C в PrP^{Sc}. Пусковой механизм такой перестройки остается неясным, предполагается соматическая мутация гена PRNP или структурные изменения белка PrP^C [2]. Изменив свою конформацию независимо от ее причин (вследствие наследственной, приобретенной или спорадической форм прионного заболевания), прионный белок, как уже указывалось, становится контагиозным. Степень контагиозности выше при приобретенных формах прионных инфекций [3].

Таким образом, БКЯ относится к конформационным болезням, связанным с изменением структуры белковой молекулы, меняющей свою форму с α -спиральной на β -листовую, склонную к агрегации в токсичные для клеток амилоидные бляшки. Список конформационных болезней, в основе развития которых лежит образование амилоидных агрегатов, достаточно широк. Это болезнь Альцгеймера, при которой происходит образование β -амиоида и тау-белка, болезнь Паркинсона, при которой образуются агрегаты α -синуклеина, и болезнь Гентингтона с агрегацией белка гентингина.

С патоморфологической точки зрения прионные заболевания представляют собой спонгиозные энцефалопатии, для которых характерна типичная триада: спонгиозная дегенерация нейронов с образованием множественных внутриклеточных вакуолей, астроглиоз и уменьшение численности нейронов [4]. Данные изменения наиболее выражены в коре, полосатом теле, таламусе и мозжечке. В результате массовой гибели клеток и образовании вакуолей пораженный мозг приобретает губчатую структуру.

В настоящее время известно 6 болезней животных (скрепи у овец, спонгиозная энцефалопатия у крупного рогатого скота, норок, оленей, кабанов и др.) и 4 болезни человека, вызываемых прионами: БКЯ, синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера, фатальная инсомния и куру.

В целом, прионные заболевания являются редкой патологией: заболеваемость

составляет 1–2 случая на 1 миллион населения. Однако эпидемия трансмиссивной губчатой энцефалопатии коров (так называемое коровье бешенство) в 90-х годах XX века в Англии нанесла огромный экономический ущерб и поставила под угрозу здоровье людей, употреблявших в пищу зараженную говядину. В частности, было зарегистрировано около 40 случаев БКЯ у лиц молодого возраста. Линии прионов, выделенные от этих людей и от коров с коровьим бешенством, оказались идентичными. Этот вариант был назван «новый вариант» или «вариант БКЯ».

В Беларуси проблема спонгиозных энцефалопатий человека разрабатывается уже свыше 40 лет [5–7]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в 90-х годах прошлого века, заболеваемость БКЯ в Беларуси составила 0,5–0,7 случая на 1 миллион населения [6].

По механизму возникновения прионные болезни классифицируются на приобретенные, спорадические и наследственные. К приобретенным прионным болезням, составляющим не более 1%, относится куру, «новый вариант» БКЯ и ятрогенная БКЯ. Куру – прионное заболевание аборигенов одного из племен Папуа-Новой Гвинеи, где был ранее распространен каннибализм с употреблением мозга умерших соплеменников. Каннибализм был запрещен в 1956 году, и в настоящее время это заболевание практически не регистрируется. Ятрогенная БКЯ возникает вследствие применения человеческого гонадотропина (гормона роста), трансплантации твердой мозговой оболочки или роговицы, единичные случаи отмечались при использовании интракраниальных глубоких электродов.

Спорадические прионные заболевания встречаются наиболее часто и составляют до 85–90% всей прионной патологии человека. Они включают спорадическую БКЯ и спорадическую фатальную инсомнию. Наследственные формы, составляющие 10–15% прионных заболеваний, включают аутосомно-доминантные формы БКЯ, синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера и семейную фатальную инсомнию.

БКЯ начинается обычно на седьмом десятилетии жизни (средний возраст начала – 68 лет). Случаи заболевания в 20–40 лет и старше 80 лет крайне редки. В дебюте характерны нарушения памяти, изменение настроения, по-

теря интереса к окружающему миру. Симптоматика быстро прогрессирует, заболевание заканчивается смертельным исходом в течение года от начала появления первых симптомов, в типичных случаях – в течение 5–6 месяцев от начальных клинических проявлений болезни. Диагностика заболевания достаточно трудна в связи с редкостью патологии и полиморфностью клинических проявлений.

Диагностика болезни Крейтцфельда – Якоба

Типичными клиническими проявлениями заболевания являются когнитивные нарушения с быстро развивающейся деменцией, расстройства поведения, мозжечковые нарушения, сочетание пирамидной и экстрапирамидной симптоматики, миоклонус, зрительные нарушения, чаще в виде корковой слепоты. Нередко отмечаются расстройства речи, эпилептиформные приступы, галлюцинации и акинетический мутизм на конечных стадиях заболевания. Установление диагноза БКЯ основывается на клинических данных и результатах дополнительных методов исследования. В течение последних лет были предложены новые диагностические тесты, что повысило эффективность диагностики и повлекло за собой изменение диагностических критериев заболевания, последняя модификация которых была предложена в 2017 году.

Магнитно-резонансная томография головного мозга

В настоящее время наибольшее значение в прижизненной диагностике заболевания придается МРТ головного мозга. При использовании режимов DWI (диффузно-взвешенные изображения) и FLAIR (изображения с подавлением сигнала от свободной жидкости) чувствительность и специфичность метода в диагностике БКЯ достигают 91% и 95% соответственно [8].

Типичными изменениями на МРТ при БКЯ являются ограничение диффузии на DWI и/или повышение интенсивности сигнала на FLAIR в области скорлупы, хвостатого ядра и/или коры, которое обнаруживается у 80% пациентов, страдающих спорадической БКЯ [9] (рис. 2–5). Необходимо отметить, что диагностическое значение имеют как сочетание описанных характеристик, так и изолированное выявление изменения сигнала только от коры или только от базальных ядер. Изменения сигнала в области коры должны отмечаться как

минимум в двух областях (височная, теменная, затылочная). Гиперинтенсивный сигнал от корковых извилин является одним из легко узнаваемых симптомов при БКЯ, в литературе он называется *cortical ribbon sign* – симптом кортикальной ленты. Наиболее четко виден на DWI (лучше, чем на FLAIR) в виде лентовидного свечения извилин с соответствующим ему гипоинтенсивным сигналом на ADC-карте (рис. 5в) [10].

Для «нового варианта» БКЯ характерными нейровизуализационными симптомами считаются симптом «подушки таламуса» и симптом «хоккейной клюшки». Симптом «подушки таламуса» характеризуется повышением интенсивности сигнала от задних отделов таламуса (подушки таламуса). Симптом хоккейной клюшки представляет собой сочетание гиперинтенсивности подушки таламуса с гиперинтенсивностью медиобазальных ядер таламуса, располагающихся в периакведуктальном сером веществе [11]. При осмотре аксиальных изображений на уровне III желудочка и таламусов гиперинтенсивный сигнал в области таламуса действительно напоминает хоккейную клюшку (рис. 5а, б). Несмотря на то, что симптом хоккейной клюшки и подушки таламуса считаются индикаторами «нового варианта» БКЯ, они могут отмечаться и при других формах БКЯ. В проведенных исследованиях выявлено, что при МРТ «нового варианта» БКЯ изолированная гиперинтенсивность периакведуктального серого вещества отмечалась наиболее часто (83% случаев), в то время как гиперинтенсивность хвостатых ядер и скорлупы – менее чем в половине случаев (40% и 23% соответственно) в отличие от спорадической БКЯ, где она является одним из наиболее характерных симптомов [2, 11].

Электроэнцефалография

С появлением новых диагностических тестов и возможностей, которые предоставляет нейровизуализация, данные ЭЭГ в настоящее время рассматриваются как менее значимые [2]. На начальных стадиях заболевания ЭЭГ не специфична. На развернутой стадии болезни могут выявляться различные типы периодической пароксизмальной активности: двухфазные или трехфазные периодические комплексы, полиспайковые разряды, а также ком-

плексы с мультифазной конфигурацией. Классическими ЭЭГ-признаками БКЯ считаются комплексы в виде трехфазных волн с частотой 1–2 в секунду. По данным проведенных исследований, они выявляются практически у 2/3 пациентов со спорадической БКЯ, могут также отмечаться при ятрогенной БКЯ с латерализацией в сторону инокуляции трансмиссионного агента. При генетических формах БКЯ ЭЭГ изменения отмечаются крайне редко (не более чем в 10% случаев) и отсутствуют при «новом варианте» БКЯ [12].

Несмотря на то, что комплексы в виде трехфазных волн демонстрируют высокую специфичность для БКЯ (до 90%), они не являются патогномичными для данного заболевания и могут отмечаться также на поздней стадии болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, при метаболической и токсической энцефалопатии [13].

Согласно исследованиям, эпилептические приступы отмечались при БКЯ не так часто (в 15–25% случаев) и были чувствительны к терапии мидазоломом [14].

Лабораторные методы диагностики

С конца 90-х годов протеины ЦСЖ, которые отражают быстрое повреждение нейронов, использовались как диагностические маркеры БКЯ. Белок 14-3-3 был одним из первых предложенных биомаркеров, однако его определение по данным различных исследований, имеет ограниченную диагностическую ценность [15, 16]. В 2012 году Американская академия неврологии провела систематический обзор, который объединил данные 1849 пациентов с подозрением на спорадическую БКЯ; определение протеина 14-3-3 обладало суммарной чувствительностью 92% и специфичностью 80% [17]. Определение данного биомаркера позволяло с высокой достоверностью прогнозировать БКЯ только в случае наличия характерной для заболевания клинической симптоматики. Важно понимать, что белок 14-3-3 в ЦСЖ повышается и при ряде других патологических состояний, сопровождающихся быстрым разрушением нейронов, в частности при ОНМК, рассеянном склерозе, опухолях головного мозга, ряде нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, фронтотемпоральной деменции), часть из которых клинически могут имитировать БКЯ [18, 19]. Таким образом, исследова-

ние данного белка должно выполняться в контексте с клиникой и результатами других параклинических исследований. Другие неспецифические биомаркеры ЦСЖ (нейронспецифическая энолаза (NSE), общий тау-протеин (t-tau), S100β) обладают лучшими диагностическими характеристиками по сравнению с белком 14-3-3. T-tau-белок в ЦСЖ демонстрирует чувствительность и специфичность около 90% [20, 21]. Чувствительность и специфичность для NSE варьируются от 53 до 80% и от 92 до 98% соответственно [22, 23]. Для S100β чувствительность колеблется от 65 до 94%, но специфичность более вариабельна – от 40 до 85% [16, 24]. Несколько исследований позволяют предположить, что соотношение фосфорилированного тау-белка и общего тау-белка обладает наилучшей диагностической точностью в качестве суррогатного маркера БКЯ, позволяющего дифференцировать БКЯ и отличать от болезни Альцгеймера [25, 26].

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные биомаркеры являются не прямыми, а суррогатными для диагностики БКЯ, так как отражают лишь дегенерацию нейронов. Относительно новый тест – индуцированная вибрацией конверсия в режиме реального времени (RT-QuIC) – позволяет осуществлять определение непосредственно прионного белка путем амплификации смеси исследуемого биологического образца и субстрата, содержащего нормальный вариант PrP^C (получен либо рекомбинантным путем, либо из мозга здоровых грызунов) [25, 27]. Путем продолжительного встряхивания PrP^{Sc} в анализируемом образце пациента контактирует с PrP^C, конвертируя его в PrP^{Sc}; последний в итоге агрегирует в амилоидные фибриллы. Фибриллы амилоида PrP^{Sc} могут быть обнаружены с использованием тиофлавина Т, который связывает амилоид и излучает флуоресцентный сигнал [28, 29]. В качестве образцов для поиска PrP^{Sc} в данной методике может использоваться головной мозг, ЦСЖ, слизистая оболочка обонятельных путей и кожа. Чувствительность индуцированной вибрацией конверсии в режиме реального времени при тестировании ЦСЖ варьируется в зависимости от молекулярного субтипа спорадической БКЯ, но обычно находится в пределах 80% со специфичностью около 98%

[25, 30]. Таким образом, отрицательный результат исследования ЦСЖ данным методом не исключает заболевания, в то время как положительный результат практически всегда достоверно его подтверждает.

Морфологическое и гистологическое исследование тканей мозга

Проведение прижизненной биопсии мозга не нашло широкого применения в клинической практике из-за инвазивности исследования, а также сложностей последующей обработки инструментария. Прионы способны абсорбироваться на поверхностях из нержавеющей стали и необыкновенно резистентны к общепринятым химическим и физическим способам стерилизации, в частности, для полного уничтожения прионного белка необходима температура не менее 1000 градусов. Было показано, что абсорбированные к металлическим поверхностям прионы выдерживали многократную стерилизацию. Кроме того, небольшой объем биоптата мозговой ткани может быть причиной ложноотрицательного исследования, поскольку не все области мозга оказываются пораженными. Подтверждение диагноза БКЯ не меняет клинического исхода болезни, поэтому биопсия показана только в случаях проведения дифференциального диагноза с обратимым неврологическим заболеванием. При этом рекомендуется предварительный осмотр нейрохирургом данных нейровизуализации для увеличения возможностей получения биоптата с пораженной мозговой тканью.

Морфологическое и гистологическое исследование тканей головного мозга (кора, подкорковые ядра) при биопсии и аутопсии (посмертное исследование) позволяет выявлять характерные изменения мозга в виде мелких вакуолей, а при проведении иммуногистохимического исследования – скрепи-ассоциированных фибрилл, являющихся патогномичным признаком заболевания.

Диагностические критерии БКЯ (EU, 2017) [2]

Определенная БКЯ:

- характерная неврологическая симптоматика;
- морфологическое или иммуногистохимическое подтверждение.

Вероятная БКЯ:

- прогрессирующая деменция;
- не менее 2 признаков из нижеперечисленных:

- a) миоклонус;
- b) нарушение зрения или мозжечковая симптоматика;
- c) пирамидные или экстрапирамидные симптомы;
- d) акинетический мутизм;
 - типичные изменения при МРТ, или характерный ЭЭГ-паттерн, или позитивная цереброспинальная жидкость (14-3-3).

Возможная БКЯ:

- прогрессирующая деменция;
- не менее 2 признаков из нижеперечисленных:
- a) миоклонус;
- b) нарушение зрения или мозжечковая симптоматика;
- c) пирамидные или экстрапирамидные симптомы;
- d) акинетический мутизм;
 - продолжительность заболевания – менее 2 лет.

В качестве иллюстрации приводим собственные наблюдения болезни Крейтцфельда – Якоба.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка И., 52 года. Жалобы при поступлении на слабость, периодические головные боли, забывчивость, неловкость движений в конечностях, непостоянное дрожание рук, шаткость походки, нарушение речи. Считает себя больной с конца декабря 2017 года, когда появились головные боли, головокружение, общая слабость, впоследствии присоединилась шаткость походки, неловкость в конечностях, смазанность речи. В январе-феврале 2018 года находилась на госпитализации в отделениях неврологии районного, а затем областного стационара, где был выставлен диагноз «Энцефалит неуточненный с выраженными координаторными нарушениями». 20.02.2018 г. госпитализирована в Городскую клиническую инфекционную больницу Минска.

Анамнез жизни, семейно-наследственный анамнез, аллергологический анамнез – без особенностей. Эпидемиологический анамнез: в течение года за пределы Республики Беларусь не выезжала. До недавнего времени работала на ферме животноводом. Около 2 лет назад до появления признаков текущего заболевания отмечалось несколько случаев присасывания клещей без развития в последующем каких-либо клинических проявлений. Употребление в пищу сырого мяса отрицает.

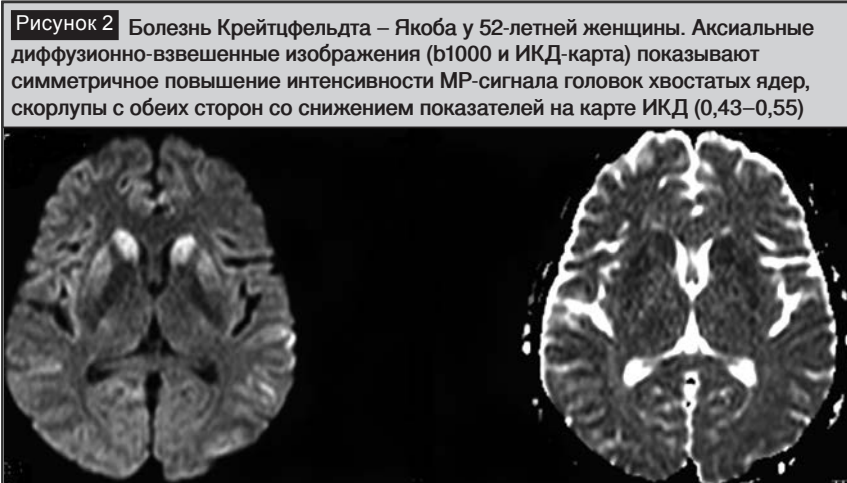
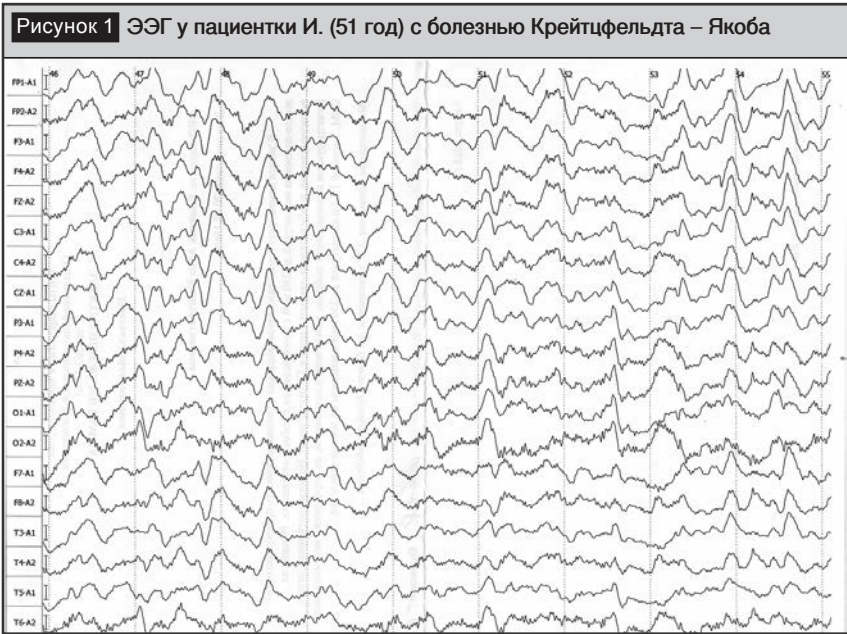
При объективном осмотре: общее состояние среднетяжелое, обусловлено имеющимися неврологическими нарушениями. Телосложение

нормостеническое. Кожные покровы обычной окраски, сыпи нет. Язык влажный, не обложен. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧД – 16 в минуту. Ритм сердца правильный, ЧСС – 72 в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, пальпаторно безболезненный. Стул без особенностей. Мочеиспускание свободное, без дизурических явлений.

Неврологический статус: в сознании, частично ориентирована в месте и времени, полностью – в собственной личности. Снижена память, ослаблено внимание. На вопросы отвечает выборочно, долго думает. Не конвергирует, движения глазных яблок – в полном объеме, в крайних отведениях – легкий мелкоамплитудный горизонтальный нистагм. Прямая и обратная реакции зрачков на свет – без особенностей. Лицо симметрично. Язык – по средней линии. Речь умеренно дизартрична, доступна пониманию. Объем активных и пассивных движений в конечностях сохранен. Тонус в верхних конечностях несколько повышен по экстрапирамидному типу (больше в правой руке). Глубокие рефлексы оживлены, симметричны. Силовых парезов не определяется. Патологических знаков (верхний Россолимо, нижние сгибательные и разгибательные) нет. В позе Ромберга и при ходьбе пошатывается. Пальценосовую пробу выполняет с трудом с грубым интенционным тремором, усиливающимся при закрытии глаз. Поверхностная, глубокая чувствительность не нарушены. Менингеальные знаки не определяются. Признаков НФТО нет.

Лабораторные данные: общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови – без особенностей. Исследование цереброспинальной жидкости (люмбальная пункция с примесью путевой крови и подсчетом истинного плеоцитоза): кровянистая, мутная, после центрифугирования надосадочная жидкость бесцветная, прозрачная, в осадке – неизменные эритроциты, истинный цитоз – 6/мкл, нейтрофилы – 50%, лимфоциты – 50%, белок – 1,1 г/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л. ИФА ВИЧ – отрицательный.

Инструментальные исследования. Электроэнцефалограмма (рис. 1): в записи доминирует генерализованная медленно волновая активность преимущественно дельта-диапазона с амплитудой до 250 мкВ с преобладанием в лобных отведениях. Реакции на фотостимуляцию, пробу открыть/закрыть глаза и гипервентиляцию отсутствуют. На всем протяжении записи регистрируются периодические выбросы дельта-волн и комплексов, по морфологии напоминающие ОБМ, частотой



1,5 μ с с амплитудой до 350 мкВ с акцентом на лобные отведения. Заключение: изменения ЭЭГ характерны для БКЯ.

МРТ головного мозга: отмечается симметричное повышение интенсивности МР-сигнала головок хвостатых ядер, скорлупы с обеих сторон на DWI, FLAIR, T2W, и фрагментарно – гиперинтенсивные участки повышения интенсивности сигнала коры лобно-теменной доли справа, теменной доли слева на DWI с рестрикцией диффузии в проекции вышеописанных зон. В остальном релаксационные характеристики головного мозга не изменены. Боковые желудочки мозга не расширены, симметричны; третий желудочек – до 3,5 мм. Срединные структуры не смещены. Акцентированы периваскулярные пространства. Кортикальные борозды, цистерны, щели полушарий мозжечка нормальных размеров. Краниоспинальный переход, ММУ – без особенностей. Вну-

тренние слуховые проходы не расширены, симметричны. Гипофиз нормальной формы и размеров. В пинеальной области – кистоподобное образование до 3 мм. Воздушность ППН снижена за счет гиперпластических изменений слизистой оболочки с наличием в гайморовых пазухах кист до 33 мм. Носовая перегородка искривлена. После введения контрастного препарата убедительных зон его патологического накопления не выявлено. Выборочные МР-сканы представлены на рисунках 2–4.

За время наблюдения пациентки в стационаре в течение 3 недель постепенно нарастали когнитивные нарушения, экстрапирамидная симптоматика в виде ригидности, брадикинезии, постуральной неустойчивости, когнитивные нарушения, появились миоклонии рук. Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания, по решению родственников выписана для паллиативной терапии и ухода

в амбулаторных условиях. В дальнейшем заболевание прогрессировало до терминальной стадии в течение 2 месяцев. Окончательный диагноз: Болезнь Крейтцфельда – Якоба с выраженными когнитивными и координаторными нарушениями, экстрапирамидным синдромом, миоклониями.

Клинический случай №2

Пациентка Д., 68 лет, пенсионерка, образование среднее. Поступила в клинику с жалобами на головокружение (по часовой стрелке), усиливающееся при ходьбе, шаткость, частые падения, дрожание рук, снижение памяти, затруднения в самообслуживании. Болеет с мая 2018 года, когда родственники заметили рассеянность, нарастающие расстройства памяти, шаткость при ходьбе. Проведено МРТ головного мозга 04.06.2018: МР-картина церебральной микроангиопатии, умеренно выражены диффузно-атрофические изменения головного мозга, симметричные диффузные изменения МР-сигнала от подкорковых ядер. В течение последнего месяца пациентка перестала справляться с повседневными делами, на улицу не выходила, отмечались частые падения. Госпитализирована в 5-ю ГКБ Минска 12.10.2018 года для уточнения диагноза. При поступлении состояние удовлетворительное, со стороны внутренних органов патологии не отмечено. ЧСС – 72 в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст. Неврологический статус: в сознании, контактна, в месте и времени ориентирована не полностью. Память и фон настроения снижены. Наблюдаются гипомимия, брадилалия, брадикинезия. Черепные нервы: зрачки S=D, реакция на свет живая, содружественная, глазодвигательных нарушений нет, оскал симметричен, повышен глоточный рефлекс, легкая дизартрия, язык – по средней линии. Выражены рефлексы орального автоматизма. Снижена силы в правой руке до 4 баллов, адиадохокinez справа. Мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу. Сухожильные рефлексы оживлены, S=D. Симптом Бабинского – с двух сторон. Коленно-пяточную пробу выполняет с легкой интенцией с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива. В позе Тавенарда неустойчива. Легкая атаксия при ходьбе. Менингеальных симптомов нет. Функция тазовых органов не нарушена.

Обследована: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – без особенностей. Исследование церебро-

Рисунок 3 Изменения на аксиальных FLAIR и T2-взвешенных изображениях также отображают симметричное повышение интенсивности МР-сигнала головок хвостатых ядер, скорлупы с обеих сторон, однако они менее заметны

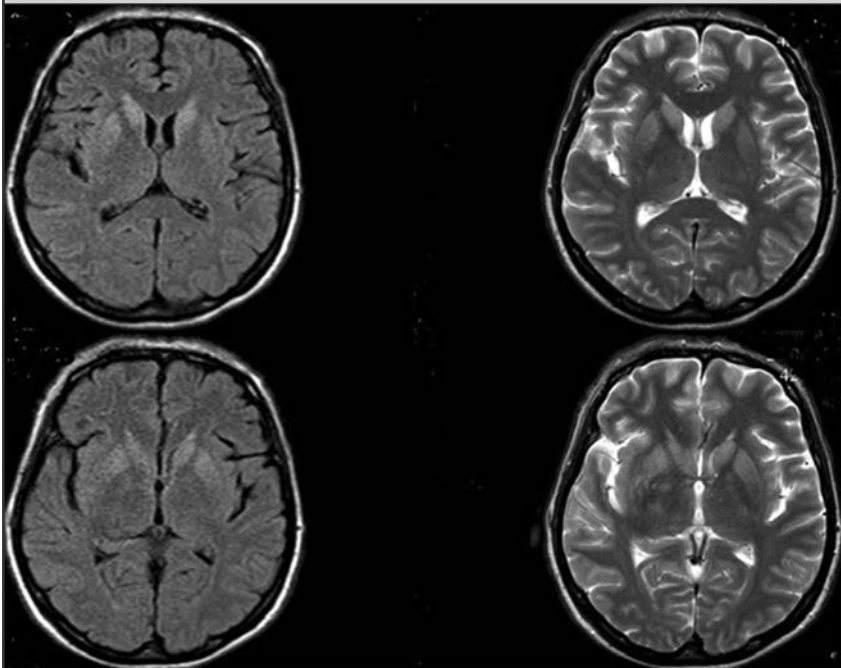
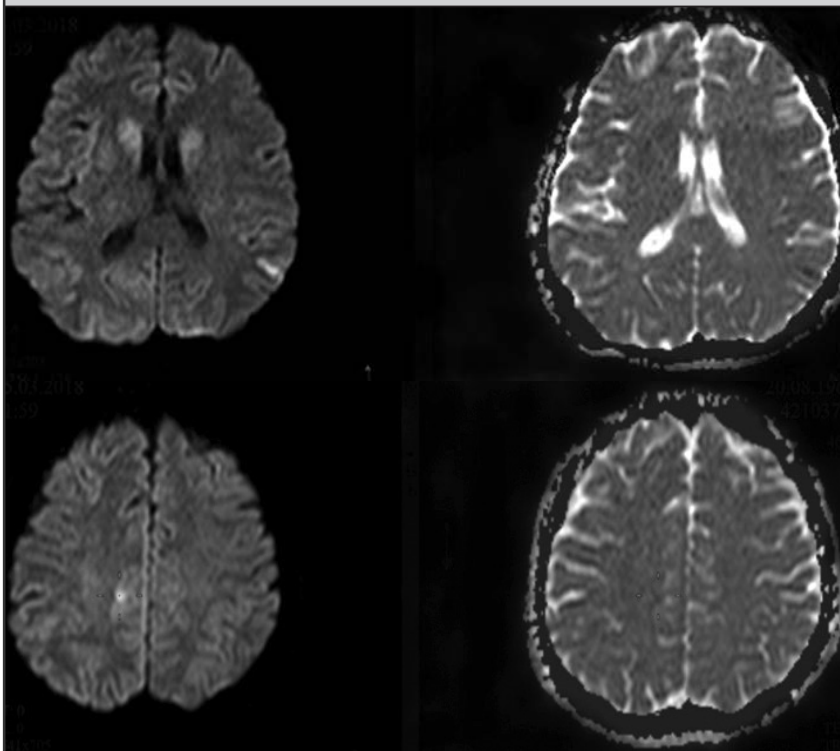


Рисунок 4 На аксиальных диффузионно-взвешенных изображениях (b1000 и ИКД-карта) четко видны участки повышения интенсивности МР-сигнала кортикально в лобно-теменной доле справа, теменной доле слева со снижением показателей на карте ИКД (0,3–0,4). Накопления контрастного препарата в описанных зонах не отмечалось (изображения не представлены)



спинальной жидкости: бесцветная, прозрачная, цитоз – 3/мкл, лимфоциты – 67%, моноциты – 33%, белок – 0,42 г/л, глюко-

за – 4,3 ммоль/л. ДНК ВПГ 1,2, ДНК ЦМВ, ДНК ВЭБ не обнаружены, лайм-боррелиоз, клещевой энцефалит – отрицательный.

Проведен ТАР-тест – отрицательный. ИФА ВИЧ – отрицательный, МРП – отрицательная. АТ к ТПО – 20,2, ТТГ – 5,1.

Осмотрена окулистом: начальная возрастная катаракта, ангиосклероз сетчатки ОИ.

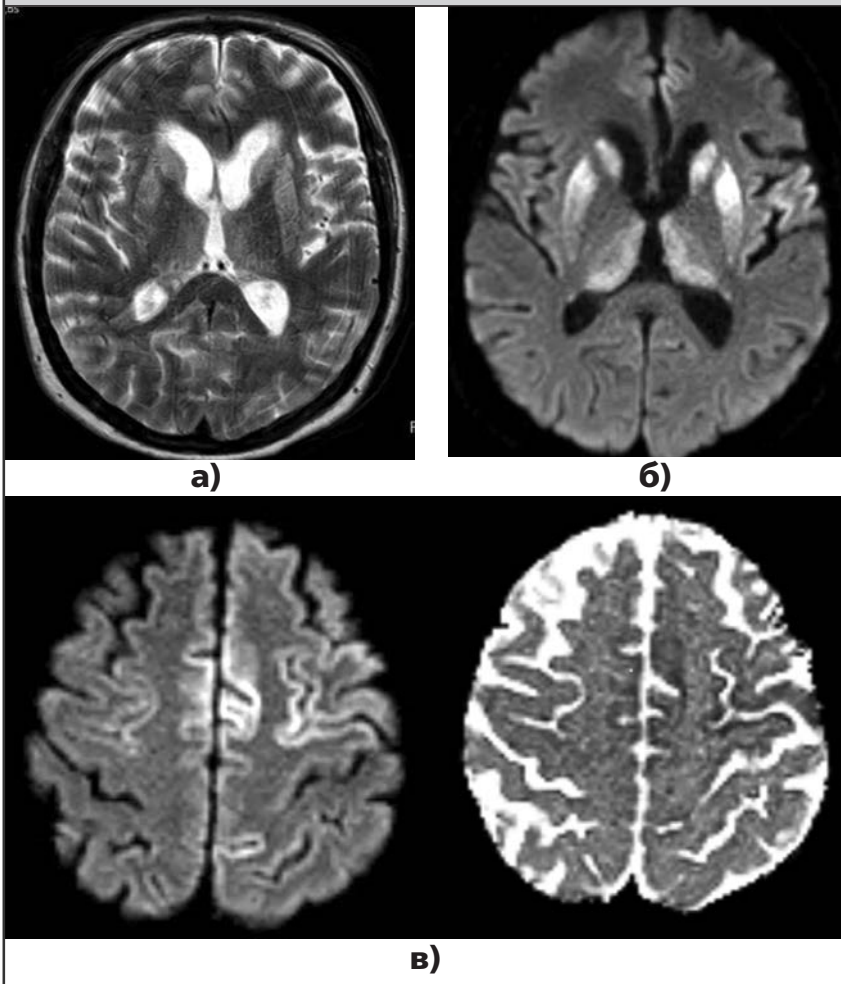
Проведено нейропсихологическое тестирование (3-й день госпитализации): «Краткая шкала оценки психического статуса» (MMSE) – 26 баллов, «Батарея лобной дисфункции» FAB – 7 баллов. Заключение: Выявлена деменция преимущественно подкоркового типа. В последующем степень когнитивных нарушений прогрессивно нарастала.

МРТ головного мозга от 22.10.2018 года: при исследовании головного мозга определяется симметричное повышение интенсивности МР-сигнала головок хвостатых ядер, скорлупы, медиобазальных отделов таламусов с обеих сторон, коры лобной (преимущественно парасагиттально), височной долей на T2W и FLAIR с ограничением диффузии по данным DWI (b1000, ИКД), без признаков накопления контраста. В остальном релаксационные характеристики головного мозга не изменены. Боковые желудочки мозга расширены, симметричны; третий желудочек – до 7 мм. Срединные структуры не смещены. Кортикальные борозды несколько расширены. Краниоспинальный переход, ММУ – без особенностей. Внутренние слуховые проходы не расширены, симметричны. Заключение: МР-картина – в пользу болезни Крейтцфельда – Якоба.

За время госпитализации состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: отмечался однократный эпизод возбуждения, нарастала выраженность когнитивных нарушений, стала мало доступна контакту, дезориентирована, увеличилась выраженность координаторных расстройств вплоть до выраженной атаксии (передвигалась в пределах палаты с поддержкой, затем перестала самостоятельно передвигаться). По настоянию родственников пациентка выписана из стационара под наблюдение невролога.

На основании клинических и инструментальных данных выставлен диагноз: спонгиозная энцефалопатия (БКЯ) с выраженными когнитивными нарушениями подкорково-коркового типа, выраженными координаторными нарушениями, выраженной постуральной неустойчивостью, умеренным псевдобульбарным синдромом, экстрапирамидным синдромом, двухсторонней пирамидной недостаточностью.

Рисунок 5 На аксиальных T2-взвешенных изображениях выявляется симметричное повышение интенсивности МР-сигнала головок хвостатых ядер, скорлупы с обеих сторон, таламусов (симптом хоккейной клюшки) – а. На диффузионно-взвешенных аксиальных изображениях (b1000, карта ИКД) отмечается ограничение диффузии в области хвостатых ядер, скорлупы, таламусов с обеих сторон, коры лобной (преимущественно парасагиттально), височной долей, больше выраженное слева – б, в



Заключение

Таким образом, в приведенных клинических наблюдениях отмечалось сочетание характерной для БКЯ клинической картины (быстро прогрессирующая деменция, мозжечковая симптоматика, экстрапирамидный синдром, наличие миоклоний в первом случае и пирамидной симптоматики во втором случае) с типичными изменениями на ЭЭГ и МРТ в первом случае и типичными нейровизуализационными данными – во втором. Диагностические критерии 2017 года позволили в обоих случаях поставить диагноз вероятной БКЯ.

Вопрос терапии БКЯ и других прионных заболеваний остается до сих пор не решенным. Этиотропные средства, позволяющие обратить или существенно

замедлить прогрессию болезни, не разработаны. Применяется симптоматическая терапия (антиконвульсанты, противопаркинсонические препараты, метаболическая терапия) для улучшения качества жизни пациентов.

В заключение необходимо отметить, что разработка в последние десятилетия современных критериев диагностики БКЯ на основе доступных неинвазивных методов исследования, к которым относятся МРТ и ЭЭГ, позволила существенно сократить время диагностического поиска. В настоящее время продолжают исследования в области генной инженерии, направленные на разработку новых методов терапии данного до сих пор неизлечимого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prusiner S.B. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1998. – Vol.95, N23. – P.13363–13383.
2. Mackenzie G., Will R. // F1000 Research. – 2017. – Vol.6. – P.2053.
3. Шнайдер Н.А. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – №3. – С.72–78.
4. Переседова А.В., Завалишин И.А. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Том 6, №1. – С.57–63.
5. Болезнь Крейтцфельда – Якоба в Республике Беларусь / И.И. Протас, М.К. Недзведзь, Н.Н. Полещук, С.П. Капитулец, Е.Н. Пономарева, и др. // Здоровоохранение. – 2006. – №6. – С.29–34.
6. Милькаманович Э.К. Клиника и лабораторная диагностика подострых спонгиозных энцефалопатий человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1992. – 21 с.
7. Недзведзь М.К., Гузов С.А. // Медицинский журнал. – 2018. – №1. – С.26–29.
8. Young G.S., et al. // American Journal of Neuroradiology. – 2005. – Vol.26, N6. – P.1551–1562.
9. Zerr I., et al. // Brain: A Journal of Neurology. – 2009. – Vol.132, N10. – P.2659–2668.
10. Abdulmassih R., Min Z. // Internal and Emergency Medicine. – 2016. – Vol.11, N2. – P.281–283.
11. Collie D.A., et al. // AJNR. American journal of neuroradiology. – 2003. – Vol.24, N8. – P.1560–1569.
12. Wieser H.G., Schindler K., Zumsteg D. // Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. – 2006. – Vol.117, N5. – P.935–951.
13. Smith S.J.M. // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2005. – Vol.76, Suppl.2. – P.8–12.
14. Wieser H.G., et al. // Clinical Neurophysiology. – 2004. – Vol.115, N11. – P.2467–2478.
15. Collins S.J., et al. // Brain: A Journal of Neurology. – 2006. – Vol.129, N9. – P.2278–2287.
16. Chohan G., et al. // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2010. – Vol.81, N11. – P.1243–1248.
17. Muayqil T., Gronseth G., Camicioli R. // Neurology. – 2012. – Vol.79, N14. – P.1499–1506.
18. Foutz A., et al. Diagnostic and prognostic value of human prion detection in cerebrospinal fluid // Annals of Neurology. – 2017. – Vol.81, N1. – P.79–92.
19. Geschwind M.D., et al. // Archives of Neurology. – 2003. – Vol.60, N6. – P.813–816.
20. Coulthart M.B., et al. // BMC neurology. – 2011. – Vol.11. – P.133.
21. Van Harten A.C., et al. // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2011. – Vol.49, N3. – P.353–366.
22. Fomer S.A., et al. // Neurology. Clinical Practice. – 2015. – Vol.5, N2. – P.116–125.
23. Beaudry P., et al. // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 1999. – Vol.10, N1. – P.40–46.
24. Rudge P., et al. // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2018. – Vol.89, N5. – P.461–466.
25. Lattanzio F., et al. // Acta Neuropathologica. – 2017. – Vol.133, N4. – P.559–578.
26. Skillbäck T., et al. // JAMA neurology. – 2014. – Vol.71, N4. – P.476–483.
27. Green A.J.E. // Practical Neurology. – 2018.
28. Atarashi R., et al. // Nature Medicine. – 2011. – Vol.17, N2. – P.175–178.
29. McGuire L.I., et al. // Annals of Neurology. – 2012. – Vol.72, N2. – P.278–285.
30. Franceschini A., et al. // Scientific Reports. – 2017. – Vol.7, N1. – P.10655.

Поступила 12.11.2018 г.