

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: «Болезнь Крейтцфельдта – Якоба:»

Выполнила:
ординатор 2 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Гамидова Д.М.

Содержание

- I. Введение
- II. Патоморфология
- III. Клинические проявления
- IV. Диагностика и дифференциальная диагностика
- V. Лечение
- VI. Прогноз
- VII. Литература

I. Введение

Болезнь Крейтцфельдта – 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 Крейтцфельдта – Якоба» вошел в неврологическую практику.

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба очень редкое заболевание. Ранее в литературе указывалось, что частота его встречаемости примерно 1 случай на 1 млн. человек населения. Однако в 90-х годах прошлого века начали отмечаться случаи так называемого нового варианта болезни Крейтцфельдта-Якоба, связанного с заражением от крупного рогатого скота и названного «коровьим бешенством». Только в Англии за 5 лет от этого заболевания умерло 86 человек. Наиболее распространена болезнь Крейтцфельдта-Якоба среди людей в возрасте 65-70 лет и старше. Однако в новом варианте болезнь Крейтцфельдта-Якоба зачастую поражает лиц молодого возраста. Относительно высокий уровень заболеваемости отмечается в Англии, Израиле, Чили и Словакии.

II. Патоморфология

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. 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 (скрепиассоциированные 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 PrPC. Нормальный белок PrPC 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 PrPC 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 PrPSc 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 PrPC в PrPSc. Пусковой механизм такой перестройки остается неясным, предполагается соматическая мутация гена PRNP или структурные изменения белка PrPC. 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.

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 -амилоида 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. 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, норка, оленей, кабанов и др.) и 4 болезни человека, вызываемых прионами: БКЯ, синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера, фатальная инсомния и куру. 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.

III. Клинические проявления

В большинстве случаев болезнь Крейтцфельдта-Якоба характеризуется постепенным развитием, однако возможно подострое или острое начало. Примерно в 30% случаев болезнь Крейтцфельдта-Якоба начинается с продромальных симптомов: раздражительности, рассеянности, головных болей, нарушений сна, головокружения, ухудшения памяти, снижения зрения, безынициативности, снижения либидо, изменения поведенческих реакций. Возможно эпизодическое возникновение эйфории и/или беспричинного страха, отрывистые бредовые или галлюцинаторные переживания. Из неврологических нарушений в продромальном периоде наблюдаются: шаткость во время ходьбы, парестезии, расстройство высших функций коры головного мозга (алексия, акалькулия и пр.). Описаны несколько случаев, когда болезнь Крейтцфельдта-Якоба дебютировала с появления корковой слепоты.

В стадии развернутых клинических проявлений болезнь Крейтцфельдта-Якоба характеризуется прогрессирующим спастическим параличом (параплегией или гемиплегией), атаксией, эпилептическими припадками. Возникают экстрапирамидные нарушения: мышечная ригидность, атетоз, тремор. Практически у всех больных наблюдаются миоклонии — быстрые неритмичные сокращения отдельных мышц. Чаще всего отмечается миоклонус губы и века. Наблюдаются вторично генерализованные миоклонические приступы. Появляется и нарастает ярко выраженная деменция, сопровождающаяся нарушениями речи вплоть до ее полного распада. Новый вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба отличается преобладанием психиатрической симптоматики и расстройств чувствительности. В 100% случаев он сопровождается мозжечковыми нарушениями, в то время как при спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба расстройства функции мозжечка наблюдаются лишь в 40% случаев.

В терминальной стадии болезнь Крейтцфельдта-Якоба характеризуется глубокой деменцией. Пациенты не контактны, находятся в состоянии прострации, утрачен контроль над функцией тазовых органов. Наблюдаются гиперкинезы, выраженные мышечные атрофии, нарушения глотания, пролежни. Возможна гипертермия и эпилептические приступы. Смерть наступает в коматозном состоянии на фоне децеребрационной ригидности и выраженной кахексии.

IV. Диагностика и дифференциальная диагностика

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, эпилептики, 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. 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. 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. Для «нового варианта» БКЯ характерными нейровизуализационными симптомами считаются симптом «подушки таламуса» и симптом «хоккейной клюшки». Симptom «подушки таламуса» характеризуется повышением интенсивности сигнала от задних отделов таламуса (подушки таламуса). Симptom хоккейной клюшки представляет собой сочетание гиперинтенсивности подушки таламуса с гиперинтенсивностью медиобазальных ядер таламуса, располагающихся в периакведуктальном сером веществе. При осмотре аксиальных изображений на уровне III желудочка и таламусов гиперинтенсивный сигнал в области таламуса действительно напоминает хоккейную клюшку.

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

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. 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. 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%. 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). В качестве образцов для поиска PrP^{Sc} в данной методике может использоваться головной мозг, ЦСЖ, слизистая оболочка обонятельных путей и кожа.

Диагностические критерии БКЯ (EU, 2017).

Определенная БКЯ:

- характерная неврологическая симптоматика;
- морфологическое или иммуногистохимическое подтверждение.

Вероятная БКЯ

- прогрессирующая деменция
- не менее 2 признаков из нижеперечисленных:
 - а) миоклонус;
 - в) нарушение зрения или мозжечковая симптоматика;
 - с) пирамидные или экстрапирамидные симптомы;
 - д) 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:
 - а) миоклонус;
 - в) нарушение зрения или мозжечковая симптоматика;
 - с) пирамидные или экстрапирамидные симптомы;
 - д) акинетический мутизм;
- продолжительность заболевания – менее 2 лет.

В качестве иллюстрации приводим собственные наблюдения болезни Крейтцфельдта – Якоба

V. Лечение

В современной медицине подходы к лечению болезни Крейтцфельдта-Якоба находятся в стадии активной разработки. Общепринятые противовирусные препараты, а также пассивная иммунизация и вакцинация людей и животных выявились неэффективными. Отмечено, что блокирующее действие на синтез патологических прионов в инфицированных нейронах оказывает Брефелдин А, а блокаторы кальциевых каналов продлевают жизнь инфицированных клеток. Обычно пациенты, имеющие болезнь Крейтцфельдта-Якоба, получают симптоматическое лечение. Оно направлено на купирование миоклонических приступов и экстрапирамидных нарушений, в связи с чем применяются антиэпилептические и противопаркинсонические лекарственные средства.

VI. Прогноз

Болезнь Крейтцфельда-Якоба является фатальным заболеванием. Продолжительность жизни большинства больных не превышает 1 год с момента начала клинических проявлений; а средняя длительность составляет 8 месяцев. Лишь 5-10% заболевших живут в течение 2 и более лет. Наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба в среднем длится около 26 месяцев

VII. 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 Крейтцфельдта – Якоба в Республике Беларусь / И.И. Протас, М.К. Недзведь, Н.Н. По-лещук, С.П. Капитулец, Е.Н. Пономарева, и др. // Здравоохранение. – 2006. – №6. – С.29–34.
6. Милькаманович Э.К. Клиника и лабораторная диагностика подострых спонгиозных энцефа-лопатий человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1992. – 21 с.
7. Недзведь М.К., Гузов С.А. // Медицинский жур-нал. – 2018. – №1. -- С.26–29