



С. А. МАКАРОВ¹, Ю. В. БУКРЕЕВА¹,
В. И. ПАШКОВСКИЙ², А. В. ПОГОРЕЛОВ¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

²Днепропетровская обласная клиническая больница
имени И. И. Мечникова, Днепр

Классический тип спорадической болезни Крейтцфельда—Якоба (клинический случай)

Описан клинический случай пациентки, находившейся на стационарном лечении в отделении неврологии № 1 Днепропетровской областной клинической больницы имени И.И. Мечникова, у которой был прижизненно достоверно верифицирован диагноз одного из редких заболеваний центральной нервной системы — болезни Крейтцфельда—Якоба. Это прионное нейродегенеративное заболевание, также известное как трансмиссивная спонгиформная энцефалопатия, поражающее млекопитающих и в частности людей, характеризующееся быстро прогрессирующей деменцией, двигательными нарушениями и приводящее к летальному исходу. Обобщены данные литературы относительно прионных заболеваний головного мозга, прионных белков, их роли в организме человека, в частности как возбудителей группы заболеваний. Приведены сведения об эпидемиологии болезни Крейтцфельда—Якоба, которая встречается чаще других прионных болезней, современные взгляды на патогенез этих заболеваний, рассмотрена их классификация, детально описана клиническая картина болезни Крейтцфельда—Якоба. Освещены методы дополнительного исследования, которые могут быть использованы для диагностики данного заболевания, и изменения, которые могут быть выявлены с помощью этих методов. Особое внимание уделено исследованию ликвора с целью выявления определенных протеинов, которые могут быть маркерами прионного поражения головного мозга, и их роли в диагностике этих болезней. На примере клинического случая освещены характерное течение, клиническая картина заболевания и применение упомянутых лабораторных диагностических методик, позволивших верифицировать заболевание при жизни пациента.

Ключевые слова: прионные заболевания, белок, протеин 14—3-3, деменция, миоклонии.

Больная Крейтцфельда—Якоба (БКЯ) — прионное нейродегенеративное заболевание, также известное как трансмиссивная спонгиформная энцефалопатия, поражающее как людей, так и других млекопитающих, характеризующееся быстро прогрессирующей деменцией, двигательными нарушениями и приводящее к летальному исходу [10, 15, 22].

Термин «прион» был введен S. B. Prusiner в 1982 г. и происходит от понятия «белковоподобная инфекционная частица». Человеческий прионный белок преимущественно экспрессируется в нервной системе, однако также встречается во многих других тканях организма [8, 9]. Он кодируется геном *PrP*, который расположен на коротком плече

20-й хромосомы, и до посттранскрипционной модификации состоит из 253 аминокислот [8, 17]. Функция прионов на данном этапе развития науки окончательно не ясна, однако они могут принимать участие в процессах долгосрочной памяти [10, 16]. Человеческий прионный белок существует в разных изоформах: нормальный прионный белок обозначают как PrP^C, а патологический — как PrP^{Sc}.

Прионы — единственные известные патогенные микроорганизмы, лишенные нуклеиновых кислот. PrP^C содержит большое количество α -спиралей и немного — β -спиралей, а PrP^{Sc} состоит из небольшого количества α -спиралей и большого числа β -структур. Причиной прионных заболеваний является накопление PrP^{Sc}, конформационно отличающегося от своего предшественника PrP^C. Штаммы прионов проявляют разные эпигенетиче-

© С. О. Макаров, Ю. В. Букреева, В. И. Пашковский, О. В. Погорелов, 2019

ски унаследованные биологические свойства. Иными словами, PrP^{Sc} может существовать в виде большого количества конформаций, большинство из которых определяют фенотип болезни [9, 16].

Прионные заболевания у людей встречаются крайне редко: в 1—2 случаях на 1 млн населения в год [17]. БКЯ — наиболее частое прионное заболевание у людей. Выделяют спорадические, инфекционные и наследственные формы болезни [16].

Классификация прионных заболеваний у людей

Спорадические (идиопатические) прионные заболевания — возникают спонтанно, факторы риска не известны.

- Спорадическая БКЯ
- Спорадическая фатальная инсомния
- Вариабельная протеазо-чувствительная прионопатия

Приобретенные (инфекционные) прионные заболевания — передающиеся путем контакта с зараженными тканями или хирургическими инструментами, зачастую ассоциированы с хирургическими вмешательствами или другими медицинскими процедурами.

- Антропогенного происхождения:
 - ятрогенная БКЯ (в результате медицинских процедур);
 - Куру
- Животного происхождения (от крупного рогатого скота):

Семейные (наследственные или генетические) прионные заболевания — имеются случаи заболевания у родственников или у заболевших определяют мутации в генах, ассоциированных с развитием БКЯ.

- Генетически обусловленная БКЯ;
- Синдром Gerstmann — Sträussler — Scheinker;
- Фатальная семейная инсомния.

В 85 % случаев прионных заболеваний у людей имеют место спорадические формы, в 10—15 % — наследственные [10]. Наиболее распространенными наследственными прионными заболеваниями являются семейная БКЯ и фатальная инсомния, обусловленные мутациями в гене PrP. Менее 1 % случаев прионных заболеваний у людей имеют инфекционную природу [1, 16].

Эпидемиология

БКЯ встречается в разных странах [16, 24]. Количество смертей от данного заболевания составляет примерно 1 случай на 10 тыс. смертей [11, 20]. Средний возраст начала заболевания — от 55 до 75 лет. У большинства заболевших (около 90 %) летальный исход наступает в течение года после начала заболевания [13, 16, 23]. Средняя продолжительность жизни после дебюта БКЯ составляет 4,5 мес [13].

Патогенез

Путем ограниченного протеолиза PrP^{Sc} продуцируется небольшая протеаза-резистентная молекула PrP 27-30, состоящая приблизительно из 142 аминокислот. PrP^C полностью гидролизруется при тех же условиях. При наличии детергента PrP 27-30 полимеризуется в амилоид. Прионные стержни, сформированные путем ограниченного протеолиза и экстракции детергента, неотличимы от филаментов, создающих амилоидные бляшки в центральной нервной системе (ЦНС) [5, 16].

Все прионные белки самореплицируются и являются протеазо-резистентными, что делает их стойкими к разрушению. Попадая в клетки мозга, PrP^{Sc} меняет структуру PrP^C, который также приобретает свойства патологического, становится нефункциональным и заразным для других нормальных белков. Этот процесс протекает с неуклонной прогрессией. Погибшие нейроны являются источниками PrP^{Sc}, что вызывает поражение все большего количества нормальных мозговых клеток. Совокупность накапливающегося PrP^{Sc} приводит к атрофии мозговой ткани и спонгиформной энцефалопатии [10, 16].

Клиническая картина

БКЯ была впервые описана немецким неврологом Hans Gerhard Creutzfeldt в 1920 г.. Вскоре после этого заболевание также описал Alfons Maria Jakob. Клиническая картина классической БКЯ характеризуется быстро прогрессирующим течением и уже через нескольких месяцев после дебюта заболевания у пациентов развивается акинетический мутизм [2, 5]. В настоящее время БКЯ классифицируют по молекулярным, фенотипическим и клиническим признакам. Классический тип болезни проявляется характерной триадой симптомов: когнитивная дисфункция, миоклонии и периодические островолновые комплексы на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [12, 22]. Разные типы заболевания имеют патогномичные клинические и ЭЭГ-признаки.

Клинические и электроэнцефалографические признаки типов болезни Крейтцфельда — Якоба

Классический тип/Миоклонический тип:

- острая прогрессирующая когнитивная дисфункция;
- в течении нескольких месяцев после манифестации заболевания развивается акинетический мутизм;
- на ранних стадиях заболевания появляются миоклонии и периодические островолновые комплексы на ЭЭГ.

Тип Гейденгайна:

- характеризуется зрительными нарушениями, такими как *visus defigurata*, нарушением цветовосприятия, корковой слепотой и синдромом Антона (отсутствие осознания слепоты);

- острая когнитивная дисфункция и другие нейропсихологические нарушения с прогрессирующими впоследствии миоклониями;
- периодические островолновые комплексы на ЭЭГ, более выраженные в затылочной коре.

Тип Броунелла — Оппенгеймера/атактический вариант:

- характеризуется в дебюте заболевания мозжечковыми симптомами, в последующем развивается прогрессирующая деменция;
- в большинстве случаев на ЭЭГ не отмечались периодические островолновые комплексы.

Таламическая дегенерация/Спорадическая фатальная инсомния:

- характеризуется психиатрическими симптомами, вегетативной дисфункцией и расстройствами сна;
- на ЭЭГ отмечается медленный основной ритм без периодических островолновых комплексов и без выраженных клинически миоклоний.

Амиотрофическая форма:

- характеризуется выраженными мышечными атрофиями. Встречается очень редко.

Ранними признаками заболевания являются изменения психики и поведения, потеря памяти, неустойчивость при ходьбе, миоклонии и зрительные расстройства [22].

Миоклонии, характерный признак БКЯ, представляют собой нерегулярные кратковременные судорожные подергивания мышц. Поражение моторной коры или пирамидных путей в первую очередь вовлекает в патологический процесс мышцы с большим корковым представительством, в частности мышцы конечностей и лица, с течением патологического процесса, миоклонии затрагивают все группы мышц [14].

В течении классического типа БКЯ выделяют три стадии [5, 10, 15]. На первой стадии у пациентов отмечают неспецифические симптомы, такие как утомляемость, неустойчивость, головокружение, снижение повседневной активности, тревожность, депрессия, зрительные нарушения и расстройства памяти. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) на данном этапе могут быть выявлены гиперинтенсивные участки в области коры больших полушарий и стриатума [7].

На второй стадии БКЯ когнитивная дисфункция быстро усугубляется. Контакт с пациентом становится затруднительным, появляются миоклонии. Прогрессирует нарушение походки, пациент становится прикованным к постели. При неврологическом осмотре выявляют разные нарушения (параличи, афазия, апраксия, чувствительные нарушения, оживление сухожильных рефлексов, появление патологических рефлексов, мозжечковая атаксия, мышечная ригидность, дистония, паратония). При проведении ЭЭГ отмечают периодические островолновые комплексы.

Третья стадия заболевания характеризуется прогрессированием симптомов до развития акинетического мутизма. У пациента развиваются декортикационная ригидность и тетраплегия со сгибательными контрактурами. Миоклонии, периодические островолновые комплексы на ЭЭГ и очаги гиперинтенсивности на МР-снимках постепенно уменьшаются и со временем исчезают [7, 10, 14]. Пациенты в большинстве случаев погибают от инфекции, аспирационной пневмонии, дыхательной недостаточности или полиорганной недостаточности. Термин «акинетический мутизм», применяемый для характеристики клинической картины при БКЯ, отличается от аналогичного термина, используемого при других неврологических расстройствах. Акинетический мутизм при БКЯ характеризуется отсутствием произвольных движений и способности к продуктивной речи, однако это состояние может быть ассоциировано с наличием у пациента непроизвольных движений, таких как миоклонии, вздрагивание, дистония и судороги, а также с продукцией невнятных, бессмысленных звуков по типу стоны [7, 9, 11, 12].

Диагностика

БКЯ не имеет четкой типической клинической картины, поэтому постановка диагноза часто вызывает трудности у клиницистов. В первую очередь необходимо исключить другие неврологические расстройства и заболевания, которые могут сопровождаться схожими симптомами (субарахноидальное кровоизлияние, энцефалит, менингит, ишемический инсульт, сосудистая деменция, опухоли мозга, паранеопластические неврологические нарушения), и неприонные формы деменции, такие как болезнь Альцгеймера [5, 6, 13].

В настоящее время гистологическое исследование биоптата мозга признано золотым стандартом диагностики БКЯ [15, 22]. Тем не менее своевременно выполнить биопсию мозга удастся не всегда. К тому же, учитывая, что результат исследования биоптата мозговой ткани не влияет на течение заболевания и тактику лечения, риски могут превысить ожидания. Как правило, диагноз БКЯ устанавливают на основании клинических признаков, данных ЭЭГ, МРТ и анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на наличие характерного белка 14-3-3 [14].

Методика определения в ЦСЖ протеина 14-3-3 разработана Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (NINDS). Чувствительность метода для подтверждения классического типа БКЯ составляет 92—96 % [2, 4]. Однако повышенный уровень протеина 14-3-3 может быть признаком острого нейронального поражения, не обязательно обусловленного прионной инфекцией [6]. Следовательно, наличие белка 14-3-3 в ЦСЖ само по себе не является достоверным критерием установления диагноза БКЯ. Некото-

рые исследователи [3, 4] рекомендуют проводить анализ ЦСЖ на наличие τ -протеина, который также является лабораторным критерием диагностики БКЯ. Чувствительность наличия τ -протеина при классическом типе БКЯ составляет 81 %, специфичность — 86 % [2, 4]. Комбинация в ликворе белка 14-3-3 и τ -протеина позволяет в 91 % случаев прогнозировать наличие БКЯ [2]. Лабораторные тесты, как правило, выполняют после того, как у пациента выявляют клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные признаки БКЯ [3, 7, 13]. С учетом клинических, электроэнцефалографических, нейровизуализационных и лабораторных признаков БКЯ выделены диагностические критерии БКЯ [2, 15].

Диагностические критерии болезни Крейтцфельдта — Якоба (WHO, 1998)

Возможная болезнь

- *Клинические признаки*
Прогрессирующая деменция и как минимум два из четырех признаков:
 - миоклонии;
 - зрительные или мозжечковые нарушения;
 - пирамидные или экстрапирамидные нарушения (тонус по типу зубчатого колеса);
 - акинетический мутизм (невозможность движений и речевого контакта, минимальная ответная реакция на раздражение, глаза при этом открыты)
- *Инструментальные и лабораторные методы исследования*
Отсутствие положительного результата в трех дополнительных исследованиях (ЭЭГ, МРТ, анализ ликвора)
- *Дополнительные критерии*
 - длительность заболевания более двух лет;
 - при проведении рутинных исследований не выявлено признаков иного альтернативного заболевания, проявляющегося схожими симптомами

Вероятная болезнь

- *Клинические признаки*
Быстро прогрессирующая деменция и как минимум два из четырех признаков:
 - миоклонии;
 - зрительные или мозжечковые нарушения;
 - пирамидные или экстрапирамидные нарушения (тонус по типу зубчатого колеса);
 - акинетический мутизм
- *Инструментальные и лабораторные методы исследования*
Положительный результат как минимум одного из приведенных ниже исследований:
 - ЭЭГ: периодические островолновые комплексы;
 - исследование ликвора: положительный анализ на Р 14-3-3;
 - МРТ: патологический повышенный сигнал от

хвостатого ядра и/или скорлупы в режиме FLAIR

- *Дополнительные критерии*
 - при проведении рутинных исследований не выявлено признаков иного альтернативного заболевания, проявляющегося схожими симптомами

Достоверная болезнь

- Исследование образцов мозговой ткани стандартными нейропатологическими техниками и/или иммунохимическими методами и/или методом Вестерн-блоттинга с подтверждением наличия протеаза-резистентной PrP и/или прион-ассоциированных фибрилл

Индукционная вибрацией конверсия в режиме реального времени (RT-QuIC) — недавно описанная лабораторная методика для определения в ликворе PrP^{Sc} [1]. Чувствительность теста составляет 80—90 %, специфичность теста — 100 %, что дает ему явное преимущество перед методами определения τ -протеина и протеина 14-3-3 [1, 18].

Использование методики RT-QuIC на субстрате мазков из слизистой носа выявило чувствительность 97 % и специфичность 100 % [18]. Поскольку данная методика не является инвазивной по сравнению с люмбальной пункцией, в ближайшее время она должна стать частью стандарта для диагностики БКЯ.

Лечение

Несмотря на достижения в понимании этого заболевания, прогноз остается неутешительным: БКЯ — неизлечимая болезнь. Основные направления лечения — симптоматическое и поддерживающее, например, применение клоназепама для уменьшения миоклоний. Статистически существенное улучшение когнитивных функций в группе из 28 пациентов с БКЯ наблюдали при применении флупиртина, но это единственное исследование, описанное в литературе, сообщающее об улучшении у пациентов с БКЯ на фоне медикаментозного лечения [19]. Цель терапии в будущем — предотвращение преобразования PrP^C в PrP^{Sc}.

В настоящее время проводят исследования применения медикаментозной терапии при БКЯ, в частности, доксицилина, такролимуса, пентозан полисульфата, хлорпромазина и флупертина. Продолжаются исследования по разработке вакцины от БКЯ [6, 10, 24].

Важным ресурсом для пациентов и семей, столкнувшихся с БКЯ, является Организация по борьбе с БКЯ (Creutzfeldt-Jakob Disease Foundation), созданная для поддержки пациентов, их родственников и для медицинских работников и исследователей.

Клинический случай

Пациентка О., 1954 года рождения, поступила на лечение в отделение неврологии № 1 Днепро-

петровской областной клинической больницы имени И. И. Мечникова 01.12.2015 г. с жалобами на головокружение, шаткость при ходьбе, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания. Согласно анамнестическим данным, собранным со слов пациентки и родственников, известно, что первые признаки заболевания начали отмечать в ноябре 2015 г. (за месяц до госпитализации) в виде рассеянности, ухудшения памяти, трудностей в выполнении ежедневных бытовых функций, ухудшения общего самочувствия, которые связывали с повышением артериального давления на фоне перенесенного психоэмоционального стресса. Значительное ухудшение состояния зафиксировано 24.11.2015 г., когда возникло интенсивное головокружение, шаткость при ходьбе, отмечена дезориентация в пространстве. Обратилась за медицинской помощью.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. Перенесенные черепно-мозговые травмы, инфекции, передающиеся половым путем, туберкулез и ВИЧ-инфекцию отрицает. Вредных привычек нет. На производстве контакт с вредными веществами отрицает (работает врачом-кардиологом). Из перенесенных заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции (не чаще 2 раз в год). Состоит на учете у кардиолога по поводу гипертонической болезни 2 стадии III степени. Регулярно принимает гипотензивную и дезагрегантную терапию.

При поступлении в соматическом статусе обращало внимание повышение цифр артериального давления (до 150/100 мм рт. ст.). Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована в месте, времени и собственной личности, снижена критика к своему состоянию, речевых расстройств нет; черепно-мозговые нервы: обоняние сохранено, острота зрения и зрительные поля не нарушены; глазные щели D = S, зрачки D = S, фотореакции не изменены. Объем активных движений глазных яблок не ограничен; недостаточность конвергенции с обеих сторон; отмечается стойкий горизонтальный нистагм в крайних отведениях, диплопии нет; лицо симметричное; язык по средней линии, *Uvula* не отклонена, мягкое небо фонировано; глоточный рефлекс, рефлекс с мягкого неба сохранены; рефлекс орального автоматизма отрицательны; точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны при пальпации; объем активных движений в конечностях не ограничен; мышечная сила в конечностях D = S и равна 5 баллам; сухожильные и периостальные рефлексы с конечностей D = S, живые; патологические стопные и кистевые рефлексы с конечностей, клonusы не вызываются; мышечный тонус D = S, не изменен; координаторные пробы выполняет неточно, с мимоподпаданием с обеих сторон; в позе Ромберга отмечается шаткость; расстройств чувствительности не выявлено; менингеальные симптомы отрицательны; функции

тазовых органов не нарушены; оценка когнитивного статуса по MMSE — 26 баллов, Монреальская когнитивная оценка (MoCA) — 25 баллов.

На момент поступления выполнено обследование: МРТ головного мозга (24.11.2015), по данным которого выявлено мелкоочаговое диффузное поражение вещества головного мозга. Данную МР-картину трактовали как поражение головного мозга сосудистого генеза. Учитывая вышеизложенное, пациентке был установлен диагноз «Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», начато соответствующее лечение. 04.12.2015 г. пациентке было повторно проведено МРТ головного мозга, по результатам которого не было обнаружено динамики в радиологической картине, однако было рекомендовано проведение дифференциальной диагностики между сосудистым и воспалительным характером процесса.

На 7-й день нахождения в стационаре отмечена отрицательная динамика в состоянии пациентки, проявляющаяся ухудшением когнитивных функций (MMSE — 20 баллов, MoCA — 18 баллов) с присоединением миоклоний. Учитывая стремительное нарастание симптоматики, принято решение продолжить диагностический поиск с целью проведения дифференциальной диагностики с энцефалитом (вероятно, вирусной либо аутоиммунной природы). Также было принято решение о начале терапии *ex juvantibus* ацикловиром в дозе 750 мг в виде внутривенных инфузий каждые 8 ч, метилпреднизолоном в дозе 125 мг в виде внутривенных инфузий и внутривенными иммуноглобулинами 5 % раствор по 500 мл.

Выполнены следующие обследования: анализ крови для определения антител *Toxoplasma gondii* (11.12.2015), титр антител — меньше 0,013 (отрицательный результат), антинуCLEARные антитела (03.12.2015) — не выявлены, антитела к кардиолипину (03.12.2015) — отрицательные, уровень гомоцистеина (03.12.2015) — 15,86 мкмоль/л (результат, незначительно превышающий верхнюю границу нормы), определение ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (03.12.2015): ДНК ЦМВ не выявлены, ДНК ВЭБ — выявлены, меньше двух копий (клинически незначимый результат). В общем анализе СЦЖ не обнаружено отклонений. Анализ крови на антитела к ВИЧ — отрицательный. Исследование СЦЖ методом ПЦР (16.12.2015) с целью обнаружения ДНК *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis complex*, *M. pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, вируса простого герпеса 1 и 2 типа, ВЭБ, ЦМВ, энтеровирусов — не выявлено. Выполнение ЭЭГ не представлялось возможным из-за постоянных миоклонических подергиваний и, как следствие, наличия артефактов на пленке. Несмотря на проводимую терапию, в состоянии пациентки наблюдали отрицательную динамику: усугубление когни-

тивного дефіцита (MMSE — 19 баллов, MoCA — 16 баллов), присоединение умеренного тетрапареза по центральному типу, усиление выраженности миоклоний.

30.12.2015 г. отмечено резкое значительное ухудшение состояния пациентки: на фоне нарастания неврологической симптоматики присоединилось нарушение витальных функций (дыхания), развился генерализованный эпилептический приступ, в связи с чем пациентка была переведена в отделение анестезиологии и интенсивной терапии № 2. Имеющиеся МРТ-снимки были проанализированы радиологами Института нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины и клиники неврологии «Висбаден» (Германия). По результатам обсуждения на основании выявленных зон гиперинтенсивного сигнала от определенных областей коры и базальных ядер в T2-режиме (рисунок) была заподозрена воспалительно-инфекционная природа поражения, предположительно, вызванная *Legionella pneumophila* и *Listeria*. В связи с этим было рекомендовано дальнейшее обследование (бактериальный посев гемокультуры, анализ на антитела к *Legionella pneumophila* и *Listeria*, а также коррекция терапии (антибактериальная терапия — левофлоксацин в дозе 500 мг внутривенно капельно).

Анализ крови на выявление антител к NMDA-рецепторам (04.01.2016) — отрицательный. Анализ крови на определение антинейрональных антител паранеопластического генеза (04.01.2016) — не выявлены. Однако обнаружен повышенный

уровень τ -протеина (49,3 нг/л), β -амилоида (649 нг/л) и белка S-100 (10,5 мг/л). в связи с чем был сделан вывод о наличии у пациентки деменции альцгеймеровского типа, обусловленной, предположительно, деменцией с тельцами Леви. Учитывая такую трактовку диагноза, терапия была скорректирована: отменена противовирусная терапия (ацикловир), уменьшена доза глюкокортикостероидов до 12 мг дексаметазона в сутки, продолжена антибактериальная терапия. С целью купирования миоклоний вводили диазепам. Несмотря на коррекцию лечения в состоянии пациентки наблюдали отрицательную динамику: отмечено снижение уровня сознания, выросла ригидность, присоединились генерализованные эпилептические тонико-клонические приступы и нарушение дыхания. Учитывая неуклонное прогресирование неврологического дефицита, неоднозначные результаты дополнительных исследований, а также отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной, противовирусной и иммуномодулирующей (внутривенные иммуноглобулины) и иммуносупрессивной (глюкокортикостероиды) терапии, было принято решение о проведении телемедицинской конференции с участием профессора, доктора медицинских наук У. Майдинг-Ламаде (больница Нордвест, клиника неврологии, г. Франкфурт-на-Майне, Германия). По итогам конференции выдвинуто предположение о прионной природе поражения головного мозга, в связи с чем диагностический поиск был продолжен: принято решение о проведении анализа ЦСЖ на определение уровня протеина 14-3-3 (маркер прионного поражения головного мозга), нейронспецифической энолазы (в г. Геттинген, Германия). По результатам упомянутых обследований (17.02.2016) установлен повышенный уровень протеина 14-3-3 и нейронспецифической энолазы (96,9 нг/мл). Учитывая клиническую картину заболевания и результаты исследования установлен клинический диагноз «Губчатая энцефалопатия Крейтцфельда — Якоба». В дальнейшем пациентка получала симптоматическое лечение и респираторную поддержку.

03.03.2018 г. в состоянии отмечена резкая отрицательная динамика: возникли проявления острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия в тот же день была зарегистрирована смерть пациентки.

Патологоанатомическое и патогистологическое исследования не проводили по настоянию родственников пациентки из-за религиозных убеждений.

Обсуждение

В описанном случае имели место типичное для БКЯ начало заболевания, его клиническая картина и течение. Заболевание манифестировало явлениями когнитивных расстройств, которые не беспокоили пациентку, но были замечены родст-

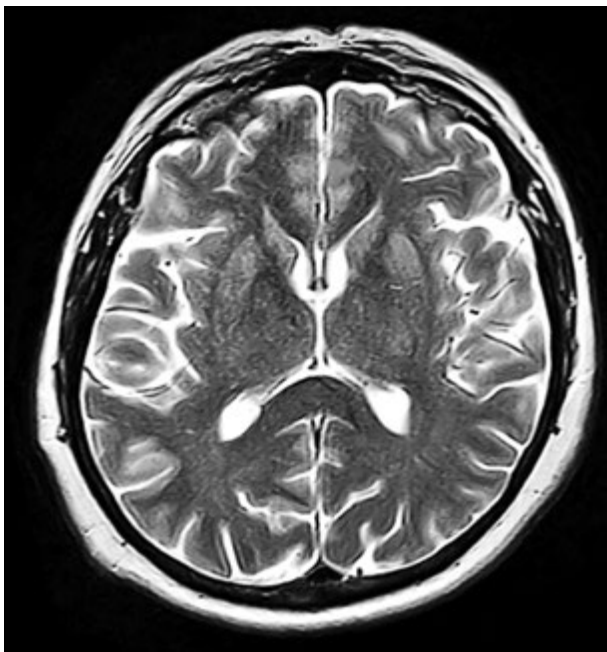


Рисунок. МР-томограмма в режиме T2-взвешенного изображения. Отмечаются зоны гиперинтенсивного сигнала в теменно-затылочной области коры с двух сторон, хвостом ядре и скорлупе с двух сторон

венниками. Суб'єктивно пацієнтка пред'являла скарги лише на головокружіння несистемного характеру та загальну слабкість. На момент поступлення в клініку в клінічній картині пацієнтки преобладала когнітивна дисфункція, що в поєднанні з виявленою соматичною патологією (пацієнтка довго час страдала гіпертонічною хворобою) та результатами на момент госпіталізації магнітно-резонансного дослідження головного мозку, згідно з яким було виявлено мелкоочагове ураження білого речовини півкуль, дало підставу трактувати стан пацієнтки як проявлення хронічної ішемії головного мозку.

Однак швидкість наростання когнітивного дефіциту, а також результати повторного МР-дослідження головного мозку стали приводом для більш глибокого діагностичного пошуку для виключення запального характеру ураження головного мозку інфекційного або аутоімунного (в тому числі паранеопластичного) генезу. В подальшому в стані пацієнтки відзначено негативну динаміку (наростання когнітивних розладів до ступеня важкої деменції, приєднання гіперкінетичного синдрому в формі міоклоній, генералізованих епілептичних приступів, порушення життєвих функцій та зниження рівня свідомості), що в поєднанні з відсутністю ефекту від проведеної терапії та негативними результатами обстеження (за виключенням підвищеного рівня β-амілоїда, білка S-100 та τ-протеїну) привело до версії про прионну патологію. Для верифікації даного діагнозу було проведено дослідження ЦСЖ методом імуноферментного аналізу, по результатам якого виявлено підвищення рівня нейронспецифічного

ендолази та протеїну 14-3-3. Однак зазначені маркери не є патогномічними для БКЯ, оскільки можуть бути виявлені в ЦСЖ та при інших захворюваннях головного мозку (цереброваскулярних та запальних). Вирішальним в даному випадку було поєднання характерної клінічної картини, перебігу захворювання та підвищеного рівня протеїну 14-3-3 та τ-протеїну, що є специфічними для БКЯ.

Висновки

Прионні захворювання ЦНС є виключно рідким явищем в неврологічній практиці в світі та в Україні зокрема. Однак, незважаючи на низьку поширеність, неврологам слід бути обережними в плані даної патології в разі швидкопрогресуючої деменції, яка супроводжується ознаками мультисистемного ураження головного мозку. В нашій країні, де існує місце гіпердіагностики цереброваскулярних захворювань загалом, рідкісні випадки хвороби Крейтцфельда—Якоба перебігають частіше зазвичай швидкопрогресуючої судинної деменції або хвороби Альцгеймера. Цьому також сприяє відсутність специфічних для хвороби Крейтцфельда—Якоба ознак на магнітно-резонансній томограмі головного мозку. Виявлені зміни можуть трактуватися як осередки судинного походження. Слід пам'ятати також про можливість виконання аналізу ліквору для визначення рівня протеїну 14-3-3 та τ-протеїну, поєднання яких на фоні характерної клінічної картини та даних нейровізуалізаційного дослідження дозволяють говорити про достовірний діагноз хвороби Крейтцфельда—Якоба.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу — С. М., Ю. Б., В. П.; написання тексту — С. М., Ю. Б.; редактування — А. П.

Література

- Atarashi R., Satoh K., Sano K. et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion // *Nat. Med.* — 2011. — Vol. 17. — P. 175—178.
- Brown P., Brunk C., Budka H., Cervenakova L., Collie D., Green A. WHO Manual for Surveillance of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies including Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. — Geneva: World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Response, 2003.
- Bucelli R. C., Ances B. M. Diagnosis and evaluation of a patient with rapidly progressive dementia // *Mo Med.* — 2013. — Vol. 110(5). — P. 422—428.
- Castellani R. J., Colucci M., Xie Z. et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63. — P. 436—442.
- Caverzasi E., Mandelli M. L., DeArmond S. J. et al. White matter involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *Brain.* — 2014. — Vol. 137 (Pt 12). — P. 3339—3354.
- Chitravasi N., Jung R. S., Kofskey D. M. et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease // *Ann. Neurol.* — 2011. — Vol. 70(3). — P. 437—444.
- Gao T., Lyu J. H., Zhang J. T. et al. Diffusion-weighted MRI findings and clinical correlations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *J. Neurol.* — 2015. — Vol. 262. — P. 1440—1446.
- Head M. W. Human prion diseases: molecular, cellular and population biology // *Neuropathology.* — 2013. — Vol. 33. — P. 221—236.
- Head M. W., Ironside J. W., Ghetti B. et al. Prion disease. Greenfield's // *Neuropathology.* — 2015. — Vol. 2. — P. 1016—1086.
- Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease // *Neuropathology.* — 2017. — Vol. 37. — P. 174—188. Doi:10.1111/neup.12355.
- Iwasaki Y., Akagi A., Mimuro M., Kitamoto T., Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *J. Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 357. — P. 63—68.
- Iwasaki Y., Tatsumi S., Mimuro M. et al. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: proposed staging of cerebral cortical pathology // *J. Neurol. Sci.* — 2014. — Vol. 341. — P. 97—104.13. Mader E. C., El-Abassi R., Villemarette-Pittman

- N. R., Santana-Gould L., Olejniczak P. W. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with focal findings: caveats to current diagnostic criteria // *Neurol. Int.* — 2013. — Vol. 5 (1).
14. Mahale R. R., Javali M., Mehta A. et al. A study of clinical profile, radiological and electroencephalographic characteristics of suspected Creutzfeldt-Jakob disease in a tertiary care centre in South India // *J. Neurosci. Rural Pract.* — 2015. — Vol. 6 (1). — P. 39—50.
 15. Manix M., Kalakoti P., Henry M., Thakur J. et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy // *Neurosurg. Focus.* — 2015 Nov. — Vol. 39 (5). — P. E2. Doi: 10.3171/2015.8.
 16. National Institutes of Health/National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Creutzfeldt-Jakob Disease Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/cjd/detail_cjd.htm.
 17. National Prion Disease Pathology Surveillance Center. <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpssc/index.html>.
 18. Orrù C. D., Groveman B. R., Hughson A. G. et al. RT-QuIC Assays for prion disease detection and diagnostics // *Methods Mol Biol.* — 2017. — N 1658. — P. 185—203.
 19. Otto M., Cepek L., Ratzka P., Doehlinger S. et al. Efficacy of flupir-
 - tine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62 (5). — P. 714—718.
 20. Sandberg M. K., Al-Doujaily H., Sharps B. et al. Prion neuropathology follows the accumulation of alternate prion protein isoforms after infective titer has peaked // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — P. 43—47.
 21. Stoeck K., Sanchez-Juan P., Gawinecka J. et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years // *Brain.* — 2012. — Vol. 135. — P. 3051—3061.
 22. Vacca VM. Jr. CJD: Understanding Creutzfeldt-Jakob disease // *Nursing.* — 2016. — Vol. 46 (3). — P. 36—42
 23. Yang H., Gregori L., Asher D. M., Epstein J. S., Anderson S. A. Risk assessment for transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by transfusion of red blood cells in the United States // *Transfusion.* — 2014. — Vol. 54 (9). — P. 2194—2201.
 24. Zerr I., Kallenberg K., Summers D. M. et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *Brain.* — 2009. — Vol. 132 (Pt 10). — P. 2659—2668.

С. О. МАКАРОВ¹, Ю. В. БУКРЕЄВА¹, В. І. ПАШКОВСЬКИЙ², О. В. ПОГОРЕЛОВ¹

¹ ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

² Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова, Дніпро

Класичний тип спорадичної хвороби Крейтцфельда—Якоба (клінічний випадок)

Описано клінічний випадок пацієнтки, яка перебувала на стаціонарному лікуванні у відділенні неврології № 1 Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І. І. Мечникова, у якій прижиттєво достовірно верифіковано діагноз одного з рідкісних захворювань центральної нервової системи — хвороби Крейтцфельда—Якоба. Це пріонне нейродегенеративне захворювання, також відоме як трансмісивна спонгіформна енцефалопатія, котра вражає ссавців і зокрема людей, характеризується швидким прогресуванням деменції, рухових порушень та призводить до летального наслідку. Узагальнено дані літератури щодо пріонних захворювань головного мозку, пріонних білків, їх ролі в організмі людини, зокрема як збудників групи захворювань. Наведено відомості про епідеміологію хвороби Крейтцфельда—Якоба, яка трапляється частіше за інші пріонні захворювання, сучасні погляди на патогенез цих захворювань, розглянуто їх класифікацію, детально описано клінічну картину хвороби Крейтцфельда—Якоба. Висвітлено методи додаткового дослідження, які можуть бути використані для діагностики цього захворювання, і зміни, котрі можуть бути виявлені за допомогою цих методів. Особливу увагу приділено дослідженню ліквору з метою виявлення окремих протеїнів, які можуть бути маркерами пріонного ураження головного мозку, та їх ролі в діагностиці цих хвороб. На прикладі клінічного випадку висвітлено характерний перебіг, клінічну картину захворювання та використання зазначених лабораторних діагностичних методик, що дало змогу верифікувати захворювання за життя пацієнта.

Ключові слова: пріонні захворювання, білок, протеїн 14-3-3, деменція, міоклонії.

S. O. MAKAROV¹, YU. V. BUKREIEVA¹, V. I. PASHKOVSKIY², O. V. POGORIELOV¹

¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

²Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital n. a. I. I. Mechnikov, Dnipro

Classical type of sporadic Creutzfeldt—Jakob disease (clinical case)

The article describes in detail the clinical case of a patient who was hospitalized in the Department of Neurology N 1 of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital n. a. I. I. Mechnikov. Her diagnosis was verified as one of the rare diseases of the central nervous system, Creutzfeldt—Jakob disease. It is a prion neurodegenerative disease, also known as transmissible spongiform encephalopathy, that affects animals as well as people. Rapidly progressive dementia, motor disorders and lethal outcome are typical for the disease. The literature review is suggested in the paper concerning prion brain disease, prion proteins, their effect on human organism as triggers of some diseases. The paper outlines some information about disease epidemiology, that occurs more often than other prion diseases, modern theories on pathogenesis of these diseases, classification, detailed picture of clinical case of Creutzfeldt-Jakob disease. We identified methods of additional investigation which can be used for the diagnosis of the disease and changes that may arise due to these methods. Particular attention is paid to liquor investigation to identify separate proteins that can be used as markers of prion brain impairment and their role in diagnostics of the disease. By the example of the case we have demonstrated the typical progress, clinics and application of mentioned methods that provides us with verification of the disease when patient is alive.

Key words: prion diseases, protein, protein 14-3-3, dementia, myoclonias.