

# Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба: клиническое наблюдение

А.В. Переседова, Н.И. Стойда, В.В. Гнездицкий, Р.Н. Коновалов, О.С. Корепина, И.А. Завалишин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

*Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ) относится к прионным болезням человека – группе фатальных нейродегенеративных заболеваний. Согласно этиологической классификации выделяют спорадические (идиопатические), приобретенные и наследственные формы. Возбудителем прионных болезней является инфекционный прионный белок (PrP<sup>Sc</sup>), образующийся в результате конформационных изменений нормального (неинфекционного) клеточного белка PrP<sup>C</sup>. В статье приведены современные диагностические критерии спорадической БКЯ. Представлено клиническое наблюдение вероятной спорадической БКЯ. В экспериментальных условиях (культура клеток и экспериментальные животные) разрабатываются различные терапевтические подходы при прионных заболеваниях, однако в клинической практике проведено либо проводятся лишь несколько исследований.*

**Ключевые слова:** спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба, диагностические критерии, прион

**Б**олезнь Крейтцфельдта-Якоба – вариант прионной болезни человека, возбудителем которой является инфекционный прионный белок (PrP<sup>Sc</sup>), образующийся в результате конформационных изменений третичной или четвертичной структуры нормального (неинфекционного) клеточного белка PrP<sup>C</sup>. Несмотря на идентичную первичную аминокислотную последовательность, инфекционная форма отличается от нормального прионного белка физико-химическими и биологическими свойствами.

Согласно этиологической классификации при БКЯ выделяют спорадические (идиопатические), приобретенные и наследственные формы. Приобретенная БКЯ включает ятрогенную форму, обусловленную центральной или периферической инокуляцией при медицинских вмешательствах (нейрохирургия; использование интракраниальных глубоких электродов; трансплантация твердой мозговой оболочки, роговицы; применение гормонов гипофиза – гормона роста или гонадотропина, полученных от человека), а также вариант БКЯ – при употреблении в пищу мяса коров, страдающих спонгиозной энцефалопатией.

Эпидемиологические данные в Европе свидетельствуют о том, что заболеваемость спорадической БКЯ составляет примерно 1,5–2 случая на 1 млн в год [8].

Хорошо известно, что спорадическая БКЯ характеризуется значительным разнообразием клинических и гистопатологических фенотипов. Одним из важных факторов в данном случае является генетический полиморфизм 129 кодона, кодирующего метионин и/или валин. Предполагается также наличие различных прионных штаммов, которые, в отличие от классических патогенных штаммов, отличаются не последовательностью аминокислот в геноме, а различными конформационными состояниями PrP, включая и различную кинетику расщепления протеазой К [6, 10]. Также идентифицировано 2 типа участка аминокислотной последовательности PrP<sup>Sc</sup>, устойчивых к действию протеаз (PrP<sup>res</sup>), которые отличаются своей молекулярной массой. Помимо этого описано по меньшей мере 15 полиморфиз-

мов PRNP. По мнению ряда авторов, четкое влияние показано только для 129 кодона; по данным других исследователей, иные генетические вариации регуляторного региона PRNP также могут ассоциироваться с повышенным риском развития спорадической БКЯ [7, 11].

Классическими гистопатологическими признаками прионных заболеваний являются спонгиозные изменения вещества мозга, нейрональная гибель, астро- и микроглиоз. Спонгиозные изменения распределены локально или диффузно с редкими сливающимися вакуолями в нейропиле. Амилоидные бляшки отмечены при определенных подтипах спорадической БКЯ, а также при особом варианте болезни [6].

Основными клиническими проявлениями спорадической БКЯ являются прогрессирующая деменция, зрительные или мозжечковые нарушения, экстрапирамидная или пирамидная дисфункция, миоклонус, на поздних стадиях – акинетический мутизм. Продолжительность заболевания в большинстве случаев – менее 2 лет, обычно она составляет 3–6 месяцев. Болезнь чаще начинается в возрасте 60–65 лет, однако более раннее и более позднее начало также возможно [6].

Диагностика БКЯ на современном этапе включает как клинические, так и лабораторно-инструментальные данные. Из инструментальных методов исследований диагностическое значение при БКЯ имеет электроэнцефалография (ЭЭГ). Типичные изменения на ЭЭГ наблюдаются в развернутой стадии заболевания в виде двух- или трехфазных острых волн (PSWC – periodic sharp wave complex) с частотой 1–2 в секунду, которые обычно накладываются на общий сниженный уровень активности. По данным ряда авторов, при БКЯ чувствительность определения PSWC составляет 66%, специфичность – 74% [13].

Из лабораторных тестов общепринятым является исследование цереброспинальной жидкости с определением белка 14-3-3. Данный протеин является достоверным маркером быстрой нейрональной деструкции. С момента описания

возможности его использования в диагностике БКЯ в 1996 г. [5] данный тест, который является выполнимым и достоверным, вошел в рутинную практику в диагностике этого заболевания [3]. Согласно опубликованным данным чувствительность и специфичность данного теста составляет 94% и 84–86% соответственно [1, 13].

В настоящее время, согласно рекомендованным ВОЗ стандартам и стратегиям по надзору, предотвращению и контролю за инфекционными заболеваниями [<http://www.who.int/zoonoses/diseases/Creutzfeldt.pdf>], предложены следующие диагностические критерии спорадической БКЯ.

#### **Возможная спорадическая БКЯ:**

- прогрессирующая деменция **и**
- атипичная картина на ЭЭГ (либо исследование не проводилось) **и**
- продолжительность болезни < 2 лет **и**
- наличие по меньшей мере двух из следующих клинических проявлений: миоклонус, зрительные или мозжечковые нарушения, пирамидная, экстрапирамидная дисфункция, акинетический мутизм.

**Вероятная спорадическая БКЯ** (при отсутствии данных за альтернативный диагноз при обычном обследовании):

- прогрессирующая деменция;
- по меньшей мере два следующих клинических проявления: миоклонус, зрительные или мозжечковые нарушения, пирамидная/экстрапирамидная дисфункция, акинетический мутизм, **вместе с**
- типичными изменениями на ЭЭГ (генерализованные трехфазные периодические комплексы приблизительно с частотой 1 в сек) при любой клинической длительности заболевания **и/или**
- положительный анализ цереброспинальной жидкости на белок 14-3-3 и клиническая длительность болезни, приводящей к летальному исходу, < 2 лет.

#### **Достоверная спорадическая БКЯ:**

- нейropатологическое подтверждение (см. ниже) **и/или**
- подтверждение наличия протеаза-резистентного прионного протеина (PrP) (иммуноцитохимия или Western Blot) **и/или**
- наличие скрепи-ассоциированных фибрилл.

**Нейropатологические критерии БКЯ:** спорадической, ятрогенной (установленный риск) или наследственной (аналогичное заболевание у родственников первой степени родства или ассоциированная с заболеванием PRNP мутация):

- спонгиозформная энцефалопатия в церебральной и/или мозжечковой коре и/или субкортикальном сером веществе;
- и/или**
- энцефалопатия с PrP иммунореактивностью (бляшки и/или диффузный синаптический и/или пятнистый/перивакуолярный типы).

В последние годы большое значение в диагностике и спорадической БКЯ приобретают нейровизуализационные методы. При МРТ-исследовании у 436 пациентов со спорадической БКЯ был выделен наиболее специфичный и чувствительный при дифференциальной диагностике БКЯ паттерн изменений: повышение интенсивности сиг-

нала от хвостатого ядра и скорлупы или, по меньшей мере, от двух корковых регионов (темпоральный, парietальный или окципитальный) в режиме DWI или FLAIR [12]. Согласно данному исследованию при сравнительном анализе различных методов диагностики (наличие феномена PSWC на ЭЭГ, повышение уровня белка 14-3-3 в ЦСЖ или изменений при МРТ) чувствительность и специфичность для указанного МРТ-паттерна составили соответственно 83% и 83%, для ЭЭГ – 44% и 92% (наибольшая специфичность), для определения белка 14-3-3 в ЦСЖ – 86% и 68%.

Исходя из полученных данных, Международным Консорциумом по БКЯ были предложены определенные критерии для диагностики спорадической БКЯ [12]. В данных критериях учитываются:

#### **I. Клинические симптомы:**

1. Деменция.
2. Мозжечковые или зрительные.
3. Пирамидные или экстрапирамидные.
4. Акинетический мутизм.

#### **II. Данные дополнительных исследований:**

1. Типичный волновой комплекс (феномен PSWC) на ЭЭГ.
2. Определение белка 14-3-3 в ЦСЖ (у пациентов с длительностью заболевания менее 2 лет).
3. Повышение интенсивности сигнала от хвостатого ядра и скорлупы или, по меньшей мере, от 2 корковых регионов (темпорально-парietально-окципитальный) в режиме DWI или FLAIR.

Согласно этой схеме для постановки вероятного диагноза БКЯ необходимо наличие двух критериев из пункта I и, по меньшей мере, одного критерия из пункта II. Для постановки возможного диагноза БКЯ необходимы два критерия из пункта I при длительности болезни менее 2 лет.

В качестве иллюстрации приводим следующее собственное наблюдение спорадического случая БКЯ.

Больная К., 63 лет, находилась в VI неврологическом отделении НИИ неврологии РАМН с 16.06. по 04.07.2003 г. **Анамнез заболевания:** В первых числах мая 2003 г. отмечалось несколько эпизодов неадекватного поведения с элементами агрессивности, конфликтовала с родственниками. 09.05.2003 г. появились шаткость при ходьбе и скованность в пальцах правой кисти. Однократно отмечался приступ потери сознания с тоническими судорогами, были зрительные галлюцинации. 12.05.2003 г. при консультации невролога предъявляла жалобы на нарушение зрения (двоение предметов и мелькание «мушек» перед глазами), замедленность речи, трудности с подбором слов, нарушение ходьбы. При осмотре: контактна, ориентирована, речь скандированная, элементы моторной афазии на фоне дизартрии; повышение мышечного тонуса в правой руке по смешанному типу, патологические синкинезии; дискоординация при выполнении пальце-носовой пробы слева и пяточно-коленной пробы справа; статическая атаксия; вычурные движения в руках, установочные положения пальцев обеих кистей. Проводилась сосудисто-метаболическая терапия. Состояние пациентки постепенно ухудшалось: нарастали нарушения речи, из-за шаткости при ходьбе нуждалась в поддержке.

16.06.2003 г. госпитализирована в НИИ неврологии РАМН для уточнения диагноза. При поступлении со стороны внутренних органов патологии не отмечено.

*В неврологическом статусе:* в сознании, в месте и времени ориентирована не полностью, контакт с больной затруднен из-за речевых нарушений (сенсомоторная афазия), инструкции выполняет не всегда; смешлива. Менингеальных знаков нет. Мелкоамплитудный горизонтальный нистагм, больше влево; повышен глоточный рефлекс; дизартрия с элементами скандированной речи. Легкий тетрапарез (сила снижена до 4-х баллов); мышечный тонус в руках повышен по пластическому типу, в ногах – мышечная гипотония; гипотрофии мышц обеих кистей. Гиперкинезы в проксимальном отделе правой руки (по типу гемибаллизма) и в правой кисти (по типу сжимания и разжимания). Сухожильные рефлексы повышены на правых конечностях; клонويد правой стопы. Пальце-носовую пробу выполняет с дискоординацией с 2-х сторон; проверка выполнения пяточно-коленной пробы затруднена из-за сложности контакта с пациенткой; в пробе Ромберга падает, ходит мелкими шагами, с поддержкой. Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп. Функция тазовых органов сохранена.

*Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на онкомаркеры (СА-72-4, СА-125), ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов – без патологии.*

*Анализ крови на RW и ВИЧ отрицательный.*

*Заключение психолога:* выраженное интеллектуально-мнестическое снижение.

*Когнитивные вызванные потенциалы (ВП):* сенсорные компоненты ВП (P300) на незначимый стимул выделяются отчетливо, параметры ответа изменены незначительно. При выделении ответов на значимый стимул – резкое увеличение латентности когнитивного комплекса до 527 мс, указывающее на выраженные когнитивные нарушения.

С момента госпитализации состояние больной ухудшалось и приобрело быстро прогрессирующее течение. Стала сонливой, негативно относилась к осмотру, ухудшилось понимание обращенной речи и собственная речь. В дальнейшем присоединились рефлексы орального автоматизма, застывание, вырос пластический тонус в руках, усилились гиперкинезы. Собственная речь снизилась до отдельных звуков. Появилось поперхивание жидкой пищей. Усилились гипотрофии мышц кистей, появились гипотрофии других мышц. Отмечались единичные миоклонии в мышцах рук. Появился хватательный рефлекс с 2-х сторон.

На ЭЭГ от 19.06.2003 г. выявлялись грубые общемозговые изменения с доминированием медленной (дельта-активности) с наличием вспышек острых волн в передних отделах с тенденцией к периодизации, особенно на фоне фотостимуляции. При гипервентиляции – единичные эпилептиформные знаки с миоклонией. Из локальных знаков – неустойчивое преобладание пароксизмов справа (рис. 1).

При МРТ головного мозга от 19.06.2003 г. отмечено повышение интенсивности МР-сигнала в режиме DWI от коры лобных и теменных долей (по типу ленты) обоих полуша-

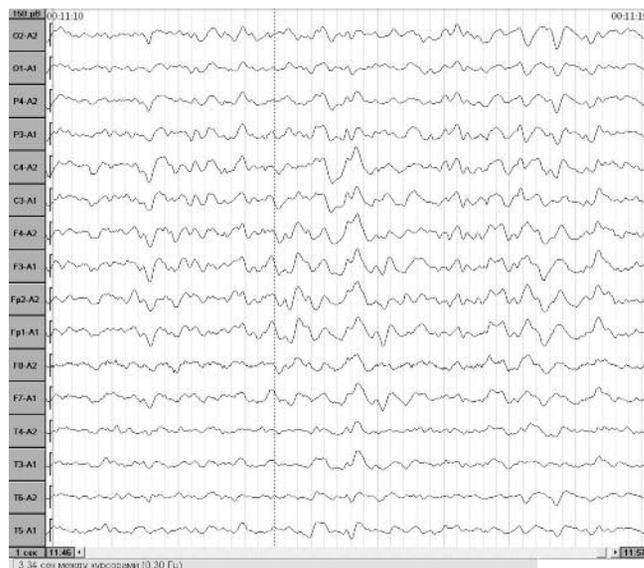


рис. 1: ЭЭГ больной от 19.06.2003 г.

В ЭЭГ наблюдаются грубые общемозговые изменения с доминированием диффузной медленной активности и наличием вспышек острых волн в передних отделах с тенденцией к периодизации.

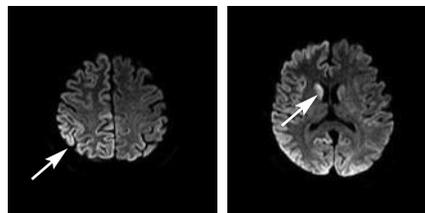


рис. 2: Диффузионно-взвешенная МРТ (режим DWI) с коэффициентом диффузионного взвешивания b1000, аксиальная проекция.

Повышение интенсивности сигнала от серого вещества полушарий большого мозга (преимущественно правого) и головки хвостатого ядра справа (стрелки).

рий мозга и головки хвостатого ядра справа; слабо расширены субарахноидальные пространства конвексимальной поверхности (рис. 2).

С 25.06.2003 г. пациентка стала не доступна контакту. Лежала в «утробной» позе; плохо фиксировала взгляд. Усилились гиперкинезы мышц лица и конечностей; отмечалась общая гиперестезия: на уколы реагировала гримасой боли и стоном. Переведена на зондовое питание. Мочевой пузырь катетеризирован (самостоятельно не мочится).

На ЭЭГ от 25.06.2003 г. отмечено нарастание общемозговых изменений: более выраженная диффузная медленная активность, сглаживается ее градиент от затылочных к лобным отделам. Локальные знаки неявные. Отчетливые признаки воздействия на стволовые структуры мозга. Острые волны носят более полиморфный характер, выражены в лобных отделах, к концу записи отмечается некоторое усиление периодичности в их проявлении, усиливаются при ритмической фотостимуляции. Эпилептиформные знаки выражены меньше, чем в предыдущем обследовании, и носят более низкочастотный характер (рис. 3).



рис. 3: ЭЭГ больной от 25.06.2003 г.

При наблюдении ЭЭГ в динамике отмечается нарастание общемозговых изменений, диффузной полиморфной медленной активности, а также усиление периодичности острых волн в лобных отделах.

В динамике на ЭЭГ от 03.07.2003 г. выявлялись грубые общемозговые изменения в виде наличия диффузной медленной активности и наличия *паттерна периодических острых волн* (временами напоминает *ритмическую 3-х фазную активность*). Локальные знаки неотчетливые. По сравнению с предыдущими обследованиями от 19.06. и 25.06. выявлено значительное ухудшение общемозговых изменений, угнетение корковой активности, усиление выраженности периодических острых 3-х фазных волн, отсутствие признаков реакции активации (рис. 4).

По настоянию родственников переведена в больницу по месту жительства, где больная умерла через неделю.

Таким образом, сочетание в данном наблюдении прогрессирующей деменции, миоклоний, зрительных, мозжечковых нарушений, а также пирамидная/ экстрапирамидная дисфункция вместе с типичными изменениями на ЭЭГ (генерализованные трехфазные периодические комплексы приблизительно с частотой 1 в сек) позволили поставить данной пациентке диагноз вероятной спорадической БКЯ (согласно рекомендованным ВОЗ стандартам и стратегиям по надзору, предотвращению и контролю за инфекционными заболеваниями). Этот же диагноз соответствует и критериям БКЯ-Консорциума (см. выше).

До настоящего момента остается открытым вопрос о терапии прионных заболеваний. При БКЯ опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с использованием анальгетика

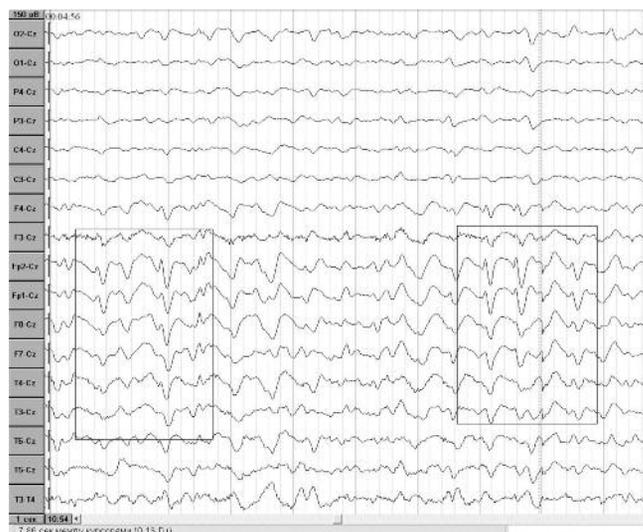


рис. 4: ЭЭГ больной от 03.07.2003 г.

По сравнению с предыдущим исследованием выявляется значительное нарастание диффузных изменений с угнетением корковой ритмики и формированием паттерна периодических трехфазных острых волн (отмечены на рисунке).

флупиртина, который, как было показано в клеточной культуре, защищает нейроны от апоптотической гибели, вызванной фрагментами прионного белка и бета-амилоидным пептидом. Отмечено позитивное влияние данного препарата на когнитивные функции при данной патологии. Однако, по заключению авторов, необходимы дальнейшие исследования [9]. Также, основываясь на экспериментальных данных, проведено исследование эффективности и безопасности противомаларийного препарата квинакрина (мепакрин) при прионных заболеваниях (спорадическая, ятрогенная, наследственная и вариант БКЯ) (PRION-1 исследование). Несмотря на то, что квинакрин (в дозе 300 мг в день) хорошо переносился, значимого влияния на клиническое течение болезни в данном исследовании отмечено не было [2]. В настоящее время открыто исследование II фазы эффективности квинакрина в отношении выживания при спорадической БКЯ ([http:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00183092](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00183092)). Другое исследование антибиотика доксициклина проводится в Италии [4].

К сожалению, несмотря на то что в экспериментальных условиях (культура клеток и экспериментальные животные) разрабатываются различные терапевтические подходы, в клинической практике проведено или проводится лишь несколько исследований, указанных выше. Учитывая определенные сложности проведения клинических исследований при данной патологии (низкая частота встречаемости и быстро прогрессирующее фатальное течение), более ранняя и точная постановка диагноза может явиться необходимым условием для успешной разработки возможных терапевтических подходов.

## Список литературы

1. Chohan G., Pennington C., Mackenzie J.M. et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 1243–1248.
2. Collinge G., Gorham M., Hudson F. et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 334–344.
3. Cuadrado-Corrales N., Jiménez-Huete A., Albo C. et al. Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. *BMC Neurol.* 2006; 6: 25.
4. Geschwind M.D. Clinical trials for prion disease: difficult challenges, but hope for the future. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 304–306.
5. Hsich G., Kenney K., Gibbs C.J. et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 924–930.
6. Kovacs G.G., Budka H. Molecular pathology of human prion diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10: 976–999.
7. Kovacs G.G., Budka H. Prion diseases: from protein to cell pathology. *Am. J. Pathol.* 2008; 172: 555–565.
8. Ludewigs H., Zuber C., Vana K. Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2007; 5: 613–630.
9. Otto M., Ceppek L., Ratzka P. et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714–718.
10. Safar J., Wille H., Itri V. et al. Eight prion strains have PrP(Sc) molecules with different conformations. *Nat. Med.* 1998; 4: 1157–1165.
11. Sanchez-Juan P., Bishop M.T., Croes E.A. et al. A polymorphism in the regulatory region of PRNP is associated with increased risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 73.
12. Zerr I., Kallenberg K., Summers D.M. et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659–2668.
13. Zerr I., Pocchiari M., Collins S. et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811–815.

## Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical observation

A.V. Peresedova, N.I. Stoida, V.V. Gnezdizky, R.N. Konovalov, O.S. Korepina, I.A. Zavalishin

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Key words:** sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, diagnostic criteria, prion

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a form of human prion diseases, fatal neurodegenerative conditions. They can be etiologically divided into sporadic, hereditary and acquired forms. Conformational change of the normal (cellular) form of prion protein (PrP<sup>c</sup>) to a pathological form (PrP<sup>Sc</sup>) is a central event in the formation of an infectious agent. In this article, diagnostic

criteria for sporadic CJD are summarized. Case report of probable sporadic CJD is presented. Many therapeutic strategies (based on cell cultures or animals) have been tested as potential treatments for prion diseases. However, only few clinical trials are in progress now or have been completed.

**Контактный адрес:** Переседова Анастасия Вячеславовна – докт. мед. наук, ст. науч. сотр. VI неврологического отделения НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-44-45; e-mail: a.v.pesedova@mail.ru

Стойда Н.И. – врач VI неврологического отделения НЦН РАМН;

Гнездицкий В.В. – зав. лаб. клин. нейрофизиологии НЦН РАМН;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики НЦН РАМН;

Корепина О.С. – науч. сотр. лаб. клин. нейрофизиологии НЦН РАМН;

Завалишин И.А. – зав. VI неврологическим отделением НЦН РАМН.