

Багаева Ю.С.<sup>1</sup>, Топоркова М.Г.<sup>1</sup>, Волкова Л.И.<sup>2</sup>

УДК 616.832-004.5

DOI 10.25694/URMJ.2018.11.11

## Болезнь Крейтцфельдта-Якоба. Случай из клинической практики

1 – ООО МО «Новая больница», г. Екатеринбург, 2 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург

Bagaeva Yu.S., Toporkova M.G., Volkova L.I.

### Creutzfeldt-Jakob disease. Case from clinical practice

#### Резюме

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба – редко встречающееся дегенеративное, прионное заболевание головного мозга. Возбудителем прионных болезней является инфекционный прионный белок Prion Protein – scrapie (PrPSc), образующийся в результате изменений нормального (неинфекционного) клеточного белка Prion Protein 2– cellular (PrPc). Накопление патологической формы PrPSc ведет к массовой гибели нервных клеток. К основным клиническим проявлениям заболевания относятся: быстро прогрессирующие когнитивные нарушения, миоклонус, дистония, акинетико-ригидный синдром, спастичность, гиперрефлексия, атаксия, зрительные расстройства, на поздних этапах заболевания 2– акинетический мутизм. Примерно в трети случаев отмечаются эпилептические припадки. Средняя продолжительность жизни составляет около 5 мес. Более 90% пациентов умирают в течение 1 года из-за аспирационной пневмонии в состоянии акинетического мутизма. Сложности диагностики БКЯ связывают с редкостью заболевания, клиническим полиморфизмом и недостаточной информированностью врачей.

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

#### Summary

Creutzfeldt-Jakob disease is a rare degenerative, prion disease of the brain. The causative agent of prion diseases is an infectious prion protein Prion Protein-scrapie (PrPSc), formed as a result of changes in the normal (non - infectious) cell protein Prion Protein-cellular (PrPc). Accumulation of the pathological form of PrPSc leads to mass death of nerve cells. The main clinical manifestations of the disease include rapidly progressive cognitive impairment, myoclonus, dystonia, kinetically syndrome, spasticity, hyperreflexia, ataxia, visual disturbances, in the later stages of the disease akinetic mutism. About a third of the cases are epileptic seizures. The average life expectancy is about 5 months. More than 90% of patients die within 1 year due to aspiration pneumonia in the state of akinetic mutism. The complexity of diagnosis of CDR is associated with the rarity of the disease, clinical polymorphism and lack of awareness of doctors.

**Keywords:** sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, diagnostic criteria, prion

#### Введение

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ) относится к одной из четырех известных редких человеческих прионных болезней и по информации ФГБУ «Научного центра неврологии» является наиболее частой из них. Данное заболевание было описано в 1920-х годах Г.Г. Крейтцфельдом и А.М. Якобом.

Согласно этиологической классификации выделяют спорадические (идиопатические), приобретенные и наследственные формы. Возбудителем прионных болезней является инфекционный прионный белок (PrPSc), образующийся в результате конформационных изменений нормального (неинфекционного) клеточного белка PrPc.

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

Клинические проявления БКЯ достаточно широко известны и суммарно могут быть представлены следующим образом. Спорадическая БКЯ характеризуется прогрессирующей деменцией, зрительными или мозжечковыми нарушениями, экстрапирамидной или пирамидной дисфункциями, миоклонусом, на поздних стадиях 2– акинетическим мутизмом. Продолжительность заболевания (в большинстве случаев менее 2-х лет) обычно составляет 3-6 месяцев. Болезнь чаще начинается в возрасте 60-65 лет, однако возможно более раннее и более позднее начало [3, 4].

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% [5].

Международным Консорциумом по БКЯ были предложены определенные критерии для диагностики БКЯ [6]. В данных критериях учитываются:

I. Клинические симптомы:

- деменция;
- мозжечковые или зрительные;
- пирамидные или экстрапирамидные;
- акинетический мутизм.

II. Данные дополнительных исследований:

- типичный волновой комплекс (феномен PSWC) на ЭЭГ;
- определение белка 14-3-3 в ЦСЖ (у пациентов с длительностью заболевания менее 2 лет);
- повышение интенсивности сигнала от хвостатого ядра и скорлупы или, по меньшей мере, от 2 корковых регионов (темпорально-париетально-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.

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. [7], данный тест, который является выполнимым и достоверным, вошел в рутинную практику в диагностике этого заболевания [8]. Согласно опубликованным данным чувствительность и специфичность данного теста составляет 94% и 84-86% соответственно [9, 5].

Доказанные способы передачи: трансплантация донорской зараженной роговицы и твердой мозговой оболочки, лечение препаратами человеческого гормона роста и гонадотропинов, использование инфицированных инструментов и внутримозговых электродов при нейрохирургических операциях. Описаны единичные случаи БКЯ среди нейрохирургов, патологоанатомов и ветеринарных работников. Инкубационный период колебался от 4 до 30 лет. Способов лечения не существует. Болезнь быстро прогрессирует, 80% пациентов со спорадической формой БКЯ умирают в течение 1 года после постановки диагноза.

Клиническое наблюдение спорадического случая вероятной болезни Крейтцфельда – Якоба

Больной С., 64 лет, находился на лечении в неврологическом отделении с 23.08.18 г. по 10.09.18 г.

Анамнез заболевания: Со слов супруги пациента, поведенческие реакции по типу необоснованной повторной покупки продуктов, конфабуляций, частичной дезориентации появились в начале августа 2018 года. С 16.08.18г. – выраженные поведенческие, легкие ста-то-координаторные нарушения, расстройство цикла сна – бодрствования, снижение памяти, конфабуляции. 22.08.18 г. родственники вызвали психиатра на дом, который с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) порекомендовал госпитализацию в профильное отделение. 23.08.18 г. бригадой СМП пациент доставлен в приемное отделение ГКБ №33, госпитализирован в неврологическое отделение.

Анамнез жизни: образование среднее, работал по обслуживанию кислородных установок, в последние годы подрабатывал доставкой мороженой рыбы. Со слов жены, в 2006-2007 гг. злоупотреблял алкоголем, в связи с чем был «закодирован», в последующем алкоголь не употреблял, был адекватен, исправно выполнял свои служебные обязанности. Наследственность неотягощена. Гипертоническая болезнь в течение нескольких лет, гипотензивные препараты не принимает. Инфаркты, инсульты отрицаются. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость (НСТ) в течение последних 5 лет. Аллергоанамнез спокоен. Гемотрансфузии отрицает.

Неврологический статус при поступлении 23.08.18 г.: Сознание ясное. Общемозговой, менингеальной симптоматики нет. Дезориентирован в месте, времени, на вопросы отвечает не по существу, отмечается снижение критики, просьбы выполняет частично. ЧН: Глазные щели, зрачки равные, движения глазных яблок в полном объеме, мелкоамплитудный нистагм в горизонтальной плоскости, диплопия отсутствует, асимметрия носогубных складок, двусторонняя НСТ, бульбарных нарушений нет, речь не нарушена. Парезов, чувствительных нарушений не выявлено. Рефлексы живые, равные. Симптомы орального автоматизма с 2-х сторон. В позе Ромберга устойчив, пальценосовая проба с легкой интенцией с 2-х сторон. Тазовые функции контролирует.

Неврологический статус в динамике от 29.08.18 г. – Сознание ясное. Общемозговая, менингеальная симптоматика не выявлена. Состояние делириозного нарушения сознания с конфабуляциями, сохранено узнавание лиц, отмечаются остроумные высказывания согласно контексту беседы, не критичен. ЧН: Глазные щели, зрачки равные, горизонтальный двусторонний мелкоамплитудный нистагм, не доводит глазные яблоки кнаружи с 2-х сторон, ослаблен акт конвергенции, межъядерный офтальмопарез, диплопия в крайних отведениях, асимметрия носогубных складок, двусторонняя НСТ, бульбарных нарушений нет, речь не нарушена. Рефлекторный левосторонний гемипарез. Координационные пробы с атаксией, грубее слева. Тазовые функции контролирует.

При дальнейшем наблюдении в неврологическом статусе прогрессирует межъядерный офтальмопарез, левосторонний гемипарез преимущественно выявляется при скрытых пробах (положительная проба Барре слева), элементы апраксии слева, рефлекторно 2-х сторонняя пи-

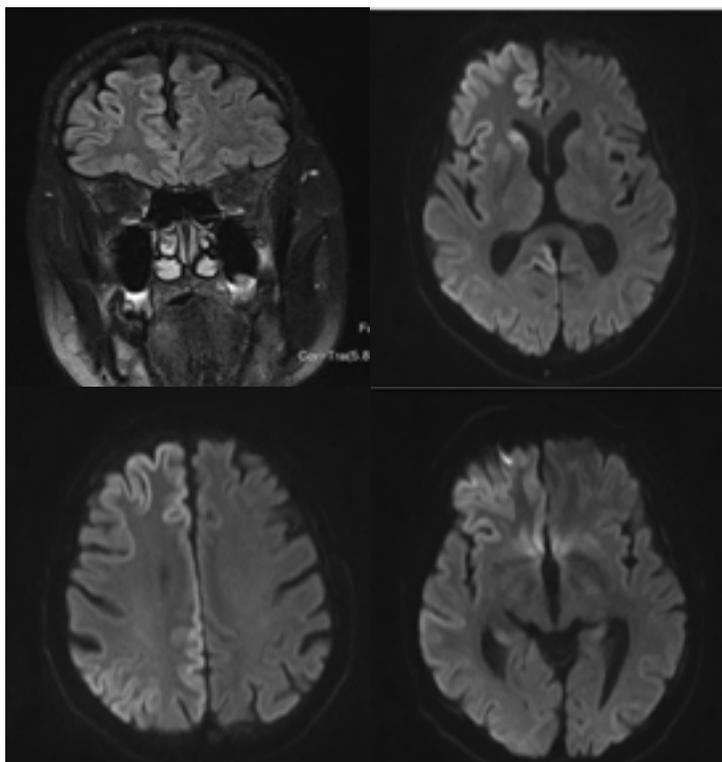


Рисунок 1. МРТ головного мозга от 25.08.18г

рамидная недостаточность с акцентом слева, задержка мочи, снижение глоточного рефлекса с 2-х сторон, поперхивание при глотании твердой, жидкой пищи, нарушение самообслуживания.

Проводилась дифференциальная диагностика с энцефалопатией паранеопластического характера и подострым вирусным энцефалитом.

Лабораторные, инструментальные методы обследования, консультации специалистов:

ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови: выявлена железодефицитная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 78 г/л, железо сыворотки крови 4,58 ммоль/л). Остальные показатели в пределах нормы.

ИФА на ВИЧ, сифилис, ВКЭ: результаты отрицательные.

ИФА крови на группу герпес вирусных инфекций: выявлены низкие уровни циркулирующих поздних антигенов к вирусам герпетической группы.

КТ головного мозга: без патологии.

ФГДС: катаральный гастрит, эрозивный бульбит, без признаков кровотечения.

УЗИ органов малого таза: признаки хронического простатита, киста семявыбрасывающего протока.

КТ брюшной полости: долихоsigmoid, конкремент левой почки, простая киста левой почки, передняя вентральная грыжа, незначительная передняя клиновидная компрессия L3 без признаков свежей деструкции.

Рентген органов грудной клетки: без патологии.

МРТ головного мозга от 25.08.18 г. (рисунок 1): определяется ограничение диффузии с легким повышением интенсивности сигнала на T2W, FLAIR в коре медиальных и конвексиальных отделов лобной и теменной

долей справа, головке хвостатого ядра справа. Точечные, округлые очаги, повышенной интенсивности на T2W, FLAIR субкортикально в белом веществе лобных и теменных долей. Полосовидное повышение интенсивности сигнала на T2W, FLAIR белого вещества перивентрикулярно.

ЭЭГ от 04.09.2018 г.: на протяжении всей записи в правых лобно-центральных отведениях регистрируется эпилептиформная активность в виде серии вспышек комплексов ОВ-МВ в лобно-теменных отделах, больше справа.

Нейропсихологическое обследование от 24.09.2018 г.: В ходе первичного исследования, в вербальный контакт вступает неохотно. Дезориентирован во времени (неверно называет текущий месяц, год), в собственной личности (неверно называет свой возраст), приблизительно ориентирован в месте нахождения. На вопросы, отвечает не по существу, не в плане заданного. При общении анамнестических сведений наблюдаются конфабуляции. Инструкции к заданиям усваивает с трудом, либо не усваивает вообще, требуется существенное упрощение и деление на короткие этапы, при этом забывает смысл задания в процессе выполнения, «соскальзывает» на актуальные для себя темы, требуется направляющая помощь. Большинство заданий не выполняет. Темп работы замедлен, очень быстро истощается, демонстрирует негативно-протестные реакции. В процессе исследования часто отвлекается на сторонние раздражители, поведение по типу «полевого». Критика в отношении своего состояния и деятельности отсутствует. По результатам проведенного исследования (познавательная сфера, внимание, мышление, восприятие) выявляются выраженные

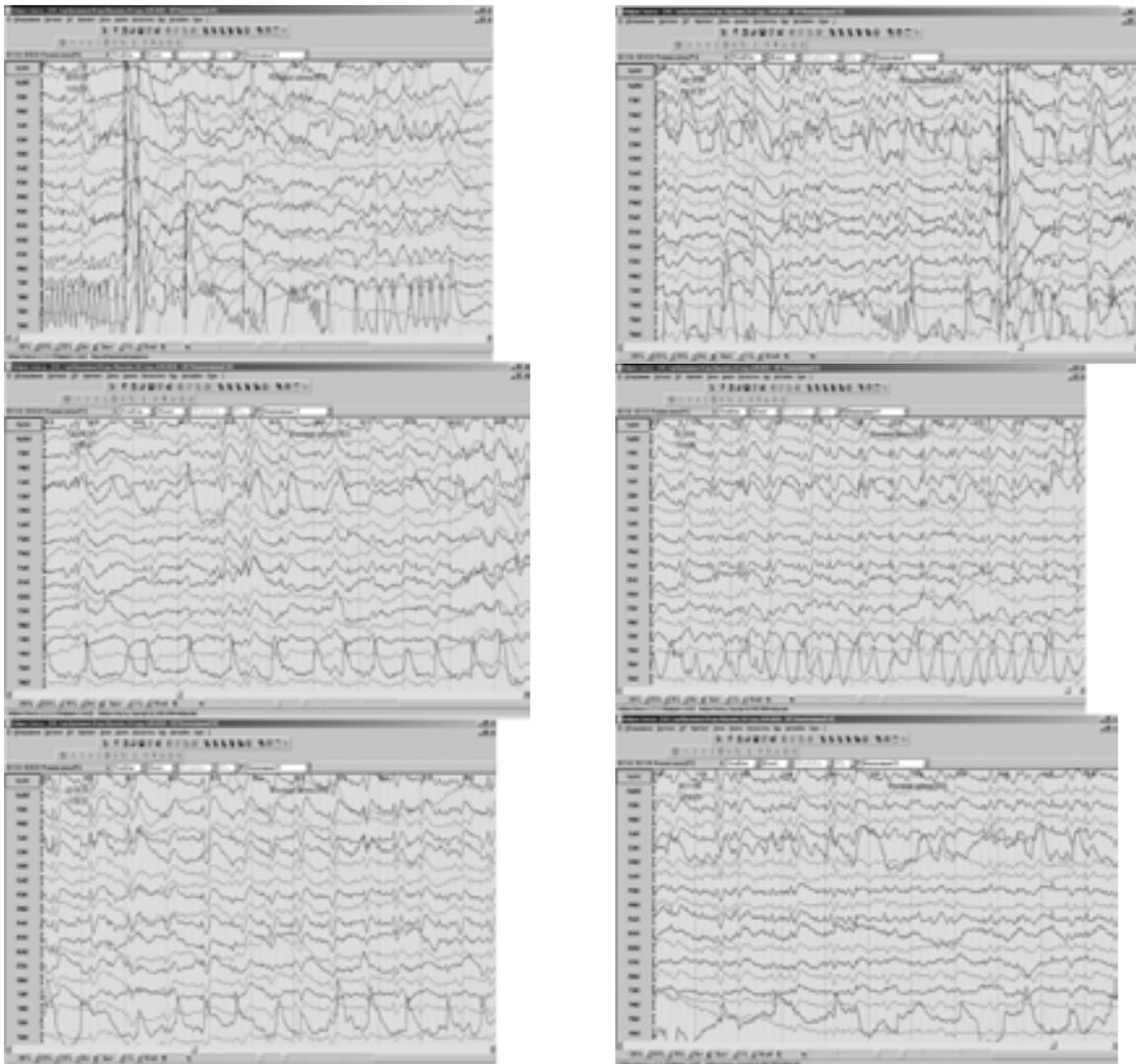


Рис 2. ЭЭГ от 04.09.2018г.

нарушения в когнитивной сфере, возможно в структуре патопсихологического симптомокомплекса нарушений. MMSE – 9, FAB – 5.

При повторном исследовании 04.10.2018 г., отмечается отрицательная динамика со стороны ВПФ до состояния распада. MMSE – 0, FAB – 0.

При динамическом наблюдении отмечалось прогрессирование психоорганического синдрома с заторможенностью, сонливостью, возникновение зрительного галлюцинаторного синдрома (разговоры про террористов, о наличии оружия, попытки «защитить всех от взрыва бомбы», выраженные нарушения цикла сон – бодрствование, эпизоды агрессивного поведения (3.09.18 г. ударил медицинскую сестру бутылкой), нарастало нарушение функции ходьбы, появление бульбарного синдрома, нарушились контроль за функций тазовых органов, самообслуживание.

Лечение: конвулекс до 1500 мг в день, карбомазепина 600 мг, ацикловир 1000 мг в сутки, циклоферон 250 мг в сутки, мальтофер 200 мг/сутки, бетагистин 48 мг в сутки, гипотензивная терапия, седация при возбуждении.

10.09.18 г. пациент переведен в отделение паллиативной помощи, где 16.09.18 г. скончался. Вскрытие не производилось.

### Заключение

Таким образом, клинический случай демонстрирует сочетание прогрессирующей деменции, зрительных, глазодвигательных, мозжечковых нарушений, признаков пирамидной дисфункции с типичными изменениями на ЭЭГ (эпилептиформная активность в виде серии вспышек комплексов ОВ-МВ с генерализацией в правых лобно-центральных отведениях), изменениями на МРТ головного мозга (ограничение диффузии с легким повышением интенсивности сигнала на T2W, FLAIR в коре медиальных и конвексиальных отделов лобной и теменной долей справа, головке хвостатого ядра справа), быстрое прогрессирование заболевания в течение двух месяцев, приведшее к летальному исходу, позволили поставить данному пациенту диагноз вероятной спорадической БКЯ (согласно критериям БКЯ-Консорциума). ■

*Багаева Юлия Станиславовна* – врач-невролог неврологического отделения ООО МО «Новая больница», Екатеринбург, *Топоркова Марина Георгиевна* – заведующая неврологическим отделением ООО МО «Новая больница», Екатеринбург, *Волкова Лариса Ивановна* – заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ. Адрес для переписки: 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Тел. 8-912-24-50-311, e-mail: lar-volkova@mail.ru

---

---

## Литература:

1. Переседова А.В., Завалишин И.А. Болезнь Крейтцфельдта-Якоба: современные аспекты проблемы (обзор литературы). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 1: 57-63.
2. Ludewigs H., Zuber C, Vana K. Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2007; 5: 613-30.
3. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999; 192.
4. Kovacs G.G., Budka H. Molecular pathology of human prion diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10: 976-99.
5. Zerr I., Pocchiari M., Collins S. et al. Analysis of EEG and CSF 14-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811-5.
6. Zerr I., Kallenberg K., Summers D.M. et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659-68.
7. 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: 924-30.
8. Cuadrado-Corrales N., Jimenez-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.
9. 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.