

III КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616.899-0539:616.8-07

Г.П. Пасічник, В.М. Орел, В.А. Панасюк, Ю.М. Мартенчук, Г.Я. Білик,
В.М. Безвенюк

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА – ЯКОБА. КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Резюме. В роботі представлено клінічні випадки з практики. Особливу увагу приділено клініко-лабораторним, інструментальним методам та диференційній діагностиці хвороби Крейтцфельда – Якоба.

Ключові слова: хвороба Крейтцфельда – Якоба, пріон.

Вступ. Хвороба Крейтцфельда – Якоба (ХКЯ) є пріонною хворобою людини, що являє собою нейродегенеративне захворювання зі швидким прогресуванням і завжди летальним результатом.

Причина пріонних хвороб людини і тварин – білок, названий пріоном, – конформер (конформаційна форма) нормального клітинного білка, виявленого в організмі всіх ссавців і людини. В організмі людини ген, що кодує синтез клітинного пріонного білка, позначають як PRNP. Неінфекційний, «клітинний» пріонний білок прийнято позначати як PrP^{Sc}. Він бере участь у передачі фізіологічних сигналів, взаємодіючи з компонентами синапсів, тобто у функціонуванні сигнальних систем клітин, зокрема нейронів. Напівперіод життя PrP^{Sc} становить 4–6 годин. Для конформаційної форми клітинного пріонного білка, що має інфекційні властивості, використовують позначення PrP^{Sc}. Інфекційні форми пріонів – низькомолекулярні (молекулярна маса 27–30 кДа) білкові частки, іноді позначаються як PrP^{27–30}, довжина їх поліпептидного ланцюга становить 253–254 амінокислотні залишки.

Процес накопичення інфекційного пріонного білка обумовлено контактом двох молекул – вихідного білка PrP^C та інфекційного пріонного білка PrP^{Sc}. У процесі взаємодії з нормальним клітинним білком PrP^C інфекційний білок індукує в ньому структурні (конформаційні) зміни і перетворює його в собі подібний незворотньо інфекційний білок. Таким чином, процес накопичення інфекційного пріонного білка відбувається не в результаті синтезу в зараже-

ному організмі молекул PrP^{Sc}, а внаслідок конформаційних змін вже присутніх в організмі нормальних молекул PrP^C. Процес накопичення інфекційного пріонного білка має лавиноподібний характер. Якщо клітини інфікуються поодинокими інфекційними молекулами, кількість молекул PrP^{Sc}, що утворюються протягом доби, досягає 500–1000, протягом року – до півмільйона. Це незмірно менше порівняно зі швидкістю розмноження бактерій і вірусів, що пояснює більшу тривалість інкубаційного періоду пріонових хвороб.

Пріони різних видів тварин мають серйозні відмінності в первинній структурі. Оскільки інфекційний пріон тільки ініціює процес конверсії нормального клітинного гомолога в PrP^{Sc}, в результаті інфекційного процесу з'являються пріони з властивою тільки цьому виду первинною структурою. Отримано молекулярно-біологічні докази подолання пріонами міжвидових бар'єрів і здатності адаптуватися до нового хазяїна, тобто доведено можливість передачі збудника пріонних інфекцій від тварин до людини.

За даними ВООЗ ХКЯ зустрічається в усьому світі з частотою 1: 1 000 000 населення. Ризик ХКЯ збільшується з віком, захворюваність у людей старше 50 років становить приблизно 3,4 випадка на мільйон. Приблизно 85% випадків ХКЯ є спорадичними, без чіткої схеми передачі агента та джерела зараження. Менша частина (від 5 до 15%) виникає в результаті успадкованих мутацій генів пріонових протеїнів. Ці успадковані форми включають синдром Герст-

манна – Штраусслера – Шейнкера і фатальне сімейне безсоння.

ХКЯ не передається від людини до людини при побутовому контакті або через забруднення навколишнього середовища, не поширюється повітряно-крапельним шляхом, трансмісивно або через статевий контакт. Передачі ХКЯ може статися під час інвазивних медичних процедур, пов'язаних з центральною нервовою системою в результаті впливу забрудненої тканини головного мозку. Ятрогенна передача збудника ХКЯ спостерігалася в більш ніж 250 пацієнтів у всьому світі. Ці випадки були пов'язані з використанням забрудненого людського гормону росту, твердої мозкової оболонки і рогівкових трансплантатів або нейрохірургічного обладнання. З шести випадків, пов'язаних з використанням зараженого обладнання, чотири були пов'язані з нейрохірургічними інструментами і два – із стереотаксичними ЕЕГ електродами. Це становить менше 1% від усіх випадків ХКЯ.

Класичну форму ХКЯ, що є ендемічним захворюванням у всьому світі, не слід плутати з епідемічним варіантом (вХКЯ). Класична ХКЯ була описана на початку 1920-х років, варіант ХКЯ (вХКЯ) виник у 1990-х і напямую пов'язаний з губчастою енцефалопатією великої рога тої худоби.

Характерний невропатологічний профіль ХКЯ включає в себе ураження головного мозку та мозочка з численними амілоїдними бляшками, оточеними вакуолями та пріонними білками (PRP), котрі визначаються при імуногістологічному аналізі.

Лікарі підозрюють діагноз ХКЯ на підставі типових ознак і симптомів прогресування захворювання. У більшості хворих ХКЯ повідомлялося про присутність 14-3-3 білка в спинномозковій рідині та типові моделі електроенцефалограми (ЕЕГ). І все ж «золотим стандартом», що підтверджує діагноз ХКЯ, є імунодіагностичне дослідження мозкової тканини, отриманої при біопсії або аутопсії.

Приблизно у 70% хворих виявляють порушення пам'яті, уваги і зміну поведінки, які в кінцевому рахунку розвиваються у всіх пацієнтів; у 15–20% відзначають розлад координації та атаксію, які часто з'являються на ранніх ста-

діях захворювання. На пізніших стадіях можуть приєднатися міоклонічні судоми, викликані гучним звуком або іншими сенсорними стимулами. Крім найбільш характерних для ХКЯ деменції, атаксії і міоклонічних судом можуть з'явитися й інші неврологічні розлади (галюцинації, епілептиформні напади, нейропатія). Часто зустрічаються зорові порушення (дефекти полів зору, диплопія, зорова агнозія). Смерть настає через 6–12 міс., зазвичай через приєднання бактеріальних ускладнень (найчастіше пневмонії).

Діагноз ХКЯ може бути підтверджено за наявності таких ознак.

Спорадичні випадки ХКЯ

Абсолютні: діагноз підтверджено стандартними невропатологічними методами; та/або імуноцитохімічними; та/або Вестернблот підтвердив стійкі протеази PrP; та/або наявність скрепі-асоційованих фібрил.

Відносні: швидко прогресуюче слабоумство; принаймні дві з таких чотирьох клінічних ознак:

- міоклонус;
- зорові або мозочкові розлади;
- пірамідні/екстрапірамідні розлади;
- акінетичний мутизм.

А також позитивний результат щонайменше одного з таких лабораторних тестів:

- типова ЕЕГ (періодичні гострі хвилі комплекси) під час хвороби будь-якої тривалості;
- позитивний 14-3-3 протеїн спинномозкової рідини;
- магнітно-резонансна томографія (МРТ) високого сигналу з відхиленням у хвостатому ядрі на DWI та FLAIR режимах.

Ятрогенна форма ХКЯ. Синдром прогресуючих мозочків у реципієнтів гормонів гіпофіза, отриманих з трупного матеріалу; або спорадичні випадки ХКЯ з визнаним ризиком експозиції, наприклад нейрохірургічні втручання з трансплантацією трупної твердої оболонки; або офтальмологічні із застосуванням трупної рогівки.

Спадкова форма ХКЯ. Підтверджені випадки ХКЯ у сім'ї при виникненні схожої мозкової симптоматики або генетично підтверджений дефект гена PRP.

Стандартні процедури дезінфекції не ефективні проти пріонних агентів. Проте дослі-

дження показують, що хімічні розчини (гідроксид натрію, гіпохлорид) або автоклавування можуть інактивувати пріони.

Всесвітня організація охорони здоров'я розробила керівні принципи інфекційного контролю для персоналу та інших працівників системи охорони здоров'я, що беруть участь у догляді за пацієнтами з ХКЯ.

Один з найсуворіших методів хімічної обробки і стерилізації в автоклаві при 132 °С протягом 1 години має бути використаний для обробки термостійких інструментів, які вступають в контакт з високоінфікованими тканинами (мозку, спинного мозку і очей) і низькоінфікованими (спинномозкової рідини, нирки, печінки, легенів, лімфатичних вузлів, селезінки, нюхового епітелію і плаценти) пацієнтів з підозрою або підтвердженою ХКЯ. Крім того, інструменти мають бути вологими, вони не повинні висохнути на повітрі протягом всього хірургічного втручання, що досягається шляхом занурення їх у воду або дезінфікуючий розчин.

Всі одноразові інструменти, матеріали та відходи, які вступають в контакт з високоінфікованими тканинами (головного мозку, спинного мозку і очей) і низькоінфікованими (спинномозкової рідини, нирки, печінки, легенів, лімфатичних вузлів, селезінки і плаценти), слід утилізувати шляхом спалювання. Поверхні й термочутливі багаторазові інструменти повинні піддаватися дезактивації миттям або замочуванням в 4% розчині гідроксиду натрію або 10% розчині гіпохлориту натрію протягом години. При попаданні зараженого матеріалу на шкіру спочатку проводять її дезінфекцію 4% розчином гідроксиду натрію протягом 5–10 хвилин, потім промивають під проточною водою. Стандартні методи стерилізації (наприклад, обробка формаліном) є неефективними.

Основна частина. За період 2015–2016 років у КЛ «Феофанія» ДУС було діагностовано та клінічно підтверджено три випадки хвороби Крейтцфельда – Якоба.

Хворий А., 67 років, поступив до КЛ «Феофанія» з підозрою на гострий лейкоенцефаліт.

З анамнезу було відомо, що погіршення стану хворого виникло близько 2 місяців тому, після епізоду ГРВІ. Лікувався у неврологічному

відділенні за місцем проживання, незважаючи на лікування стан прогресивно погіршувався.

У відділенні хворому було проведено весь спектр клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. За даними МРТ виявлені зміни могли бути проявом поліоенцефаліту та потребували клініко-лабораторного зіставлення результатів.

Було вирішено провести імунологічне дослідження, отримані результати показали підвищення рівня антитіл до вірусу кору (більш ніж у 7 разів).

Негайно було розпочато комбіновану противірусну та антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії. Після закінчення курсу терапії стан хворого – без суттєвої динаміки.

Для виключення проліферативного генезу змін головного мозку хворому було проведено комп'ютерну томографію з контрастним підсиленням – ознак об'ємного утворення не виявлено.

Неврологічно у хворого звертав на себе увагу наростаючий спастичний мязевий гіпертонус та періодично виникаючі сумнівні менінгальні знаки.

При контрольному ЯМРТ дослідженні було виявлено підвищення сигналу від хвостатого ядра та кори у режимі FLAIR.

Отримані дані, а також неефективність лікування дозволили запідозрити пріонну природу ураження.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень були направлені в Університетську клініку м. Фрайбург (Німеччина) для підтвердження діагнозу. Паралельно було проведено забір спінальної рідини для визначення протеїну 14-3-3.

Отримані позитивні результати протеїну 14-3-3 та консультація німецьких колег дали можливість остаточно підтвердити діагноз.

Хвора Б., 66 років, поступила до КЛ «Феофанія» з підозрою на гострий вірусний енцефаліт.

З анамнезу відомо, що хвора лікувалася в неврологічному відділенні за місцем проживання з приводу порушення ковтання та м'язевої слабкості. Стан хворої різко погіршився, переведена до відділення інтенсивної терапії, звідки транспортована до КЛ «Феофанія».

За даними первинного ЯМРТ картина відповідала хворобі Крейтцфельда – Якоба (обме-

ження дифузії від хвостатих ядер з обох сторін та кори передніх відділів лобних часток).

Враховуючі ці дані та схожу з попереднім випадком анамнестичну та клінічну картину, було проведено забір спинномозкової рідини на протеїн 14-3-3.

Отримано позитивний результат, що дало можливість підтвердити хворобу Крейтцфельда – Якоба.

Хворий В., 60 років, поступив до Центру загальної нейрохірургії КЛ «Феофанія» для проведення біопсії новоутворення головного мозку.

З анамнезу було відомо, що захворів близько 3 місяців тому, коли відчув головні болі та виникло порушення зору, лікувався за місцем проживання – без суттєвого ефекту. При проведенні ЯМРТ було виявлено множинне ураження головного мозку, ймовірно проліферативного генезу. Для проведення стереотаксичної біопсії та визначення подальшої тактики лікування звернувся до КЛ «Феофанія».

При контрольній ЯМРТ на тлі вогнищового ураження мозку не можна було виключити також менінгоенцефаліт. Було розпочато противірусну та антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії – без суттєвого ефекту.

Результати ЯМРТ, відсутність ефекту від лікування та клінічні симптоми дали змогу підозрювати наявність у пацієнта хвороби Крейтцфельда – Якоба, що було підтверджено імуногістохімічним методом.

Незважаючи на прижиттєве встановлення діагнозу, усі три випадки закінчилися летально.

Заклучна частина. На сьогодні ефективного етіотропного лікування ХКЯ не існує. Симптоматична терапія зводиться до лікування ускладнень, найчастіше з боку дихальної системи (пневмонії) та трофічних уражень шкіри.

На жаль, ми не знайшли чітких даних про захворюваність хворобою Крейтцфельда – Якоба в Україні, але світові дані підтверджують зростання кількості випадків, зумовлених, перш за все, продовженням тривалості життя та погіршенням стану навколишнього середовища, що призводить до спонтанних мутацій в геномі людини.

Враховуючи відсутність в Україні лабораторно-діагностичної бази та слабку забезпеченість лікарень нейровізуалізаційним обладнанням, постановка діагнозу ХКЯ є проблематичною і може бути швидше діагнозом виключення за наявності клінічних ознак захворювання.

Список використаних джерел

1. Will R.G., Alpers M.P., Dormont D., Schonberger L.B. Infectious and sporadic prion diseases // Prion Biology and Diseases/ed. S.B. Prusiner. – New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004:629-71.
2. Maddox R.A., Belay E.D., Schonberger L.B. Reply to Singletary. Re: Monitoring the occurrence of emerging forms of Creutzfeldt – Jakob disease in the United States (Letter). 2003.
3. Belay E.D., Schonberger L.B. The public health impact of prion diseases // Annu Rev Public Health. – 2005; 26:191–212.
4. Huang N., Marie S.K., Livramento J.A. et al. 14-3-3 Protein the CSF patients with rapidly progressive dementia // Neurology. – 2003; 61:354–7.
5. National Prion Disease Pathology Surveillance Center. Available at: <http://www.cjdsurveillance.com/>. Accessed 20 May 2005.

БОЛЕЗНЬ КРЕЙТЦФЕЛЬДА – ЯКОБА. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Г.П. Пасечник, В.Н. Орел, В. А. Панасюк, Ю.Н. Мартенчук, Г.Я. Билык, В.Н. Безвенюк

Резюме. В работе представлены клинические случаи из практики. Особое внимание уделено клинико-лабораторным, инструментальным методам и дифференциальной диагностике болезни Крейтцфельда – Якоба.

Ключевые слова: болезнь Крейтцфельда – Якоба, прион.

CREUTZFELD – JAKOB DISEASE. CLINICAL CASES

G. Pasichnyk, V. Orel, V. Panasyuk, Yu. Martenchuk, G. Bilyk, V. Bezvenyuk

***Abstract.** Presents clinical cases from practice. Particular attention is paid to the clinical laboratory, instrumental methods and differential diagnosis of Creutzfeldt – Jakob disease.*

***Key words:** Creutzfeldt – Jakob disease, prion.*

Рекомендовано до публікації:
кандидат медичних наук, доцент **О.М. Возняк**

Дата надходження рукопису: 02.05.2019

Орел Володимир Миколайович – лікар-анестезіолог другої категорії
відділення анестезіології та інтенсивної терапії (неврологічне)
КЛ «Феофанія» ДУС.

Адреса: 03062, м. Київ, вул. Невська, б. 45, кв. 205.

E-mail: vm_orel@ukr.net.

Контактні телефони: +38 (050) 334 52 33, для кореспонденції: (044) 259 65 49.