

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИОННЫХ
И НЕПРИОННЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Научный руководитель канд. биол. наук, доц. С. П. Капитулец

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье даны современные представления о клинике и патогенезе нейродегенеративных болезней человека прионной и неприонной природы, представлены данные об этиологии и специфических методах прижизненной диагностики заболеваний, предложена схема дифференциальной диагностики этих нозоформ.

Ключевые слова: прион, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, амиотрофический лейкоспонгиоз.

Resume: The article presents modern concepts of clinic and pathogenesis of human neurodegenerative diseases of prion and non-prion nature, presents data on the etiology and specific methods for diagnosis of diseases in vivo, the scheme of the differential diagnosis of these nozoforms.

Keywords: prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, amyotrophic leukospongiosis.

Нейродегенеративные болезни - большая группа заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся повреждением нервных клеток и межклеточного вещества головного и спинного мозга [1].

Среди всех болезней ЦНС особое место занимают прионные инфекции (синоним - губчатые энцефалопатии). Все губчатые энцефалопатии могут быть переданы инфекционным путем, что делает их наиболее опасными из всех нейродегенеративных заболеваний и свидетельствует о необходимости своевременной и точной дифференциации, поскольку инфицированный человек представляет угрозу для окружающих. Однако на сегодняшний день нет надежной и объективной дифференциальной диагностики многих прионных (болезнь Крейтцфельдта-Якоба, амиотрофический лейкоспонгиоз, заболевание эндемичное для Республики Беларусь) и неприонных болезней (болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз) [2,3].

Целью настоящей работы была разработка схемы дифференциальной диагностики нейродегенеративных болезней человека прионной и неприонной природы.

Амиотрофический боковой склероз (АБС)

Этиология спорадических случаев АБС неизвестна. Возможно, гибель нейронов обусловлена действием возбуждающих медиаторов. Поражаются только мотонейроны, как периферические, так и корковые, в отсутствие воспалительной реакции (Рисунок 1). В результате гибели мотонейронов, соответствующие мышечные волокна денервируются и атрофируются [4].

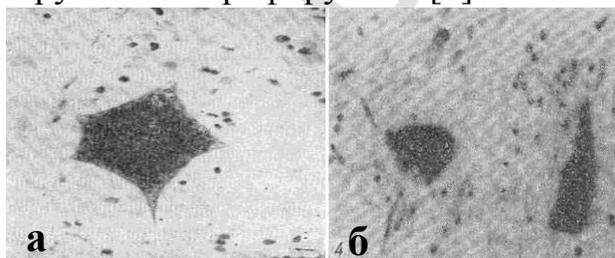


Рисунок 1 - Клетки передних рогов спинного мозга: (а) нормальные и (б) дегенеративно измененные (окраска тионином).

Клиническая картина амиотрофического бокового склероза:

Начальные симптомы зависят от того, какие мотонейроны поражены.

1. При гибели спинальных нейронов: исподволь возникшая слабость мышц конечностей, болезненные спазмы при движениях. Слабость сопровождается нарастающей атрофией мышц и фасцикуляциями.

2. При поражении стволовых нейронов: затруднения жевания, глотания, движения мимических мышц и языка. Поражение дыхательных мышц.

3. При поражении корковых нейронов: повышаются сухожильные рефлексы. повышается тонус мышц соответствующих конечностей. Беспокоит скованность мышц, а не слабость.

4. При поражении кортиконуклеарных путей: признаки псевдобульбарного паралича – дизартрия, насильственный смех, плач[4].

Болезнь Альцгеймера (БА)

Этиология спорадических случаев БА неизвестна. Подтверждается роль генетических факторов в развитии болезни. По данным ПЭТ метаболические изменения начинаются в коре теменной доли (Рисунок 2). При аутопсии наибольшие изменения находят в гиппокампе, коре височной доли и базальных ядрах. Характерные находки при микроскопическом исследовании – амилоидные бляшки и нейрофибриллярные включения, количество которых при БА значительно увеличено[4].

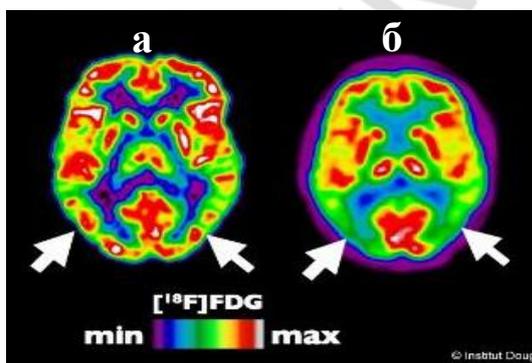


Рисунок 2 – ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. У больного БА (б) снижена активность в теменных долях с обеих сторон (отмечено стрелками), по сравнению со здоровым (а).

Клиническая картина болезни Альцгеймера:

1. Начало заболевания: снижение памяти, когнитивные нарушения ограничивают повседневную активность, больные теряются в новой обстановке, могут заблудиться во время прогулки.

2. Разгар заболевания: возможны расстройства речи, особенно понимание чужой речи и называние предметов. Различные формы апраксии: затруднено одевание, больные не могут самостоятельно есть, решать простые головоломки, считать, определить время по часам, не способны работать, легко дезориентируются. Изредка развивается корковая слепота.

3. Поздняя стадия: возможна полная утрата способности к суждениям и умозаключениям и др. когнитивным функциям. Часто возникают галлюцинации и бред. Сухожильные рефлексы могут повышаться, появляются сосательный и хоботковый рефлексы. Иногда возникают миоклонические подергивания отдельных групп мышц или всего тела. Возможны генерализованные эпилептические припадки. Болезнь характеризуется затяжным течением [4,5].

Амиотрофический лейкоспонгиоз (АЛ)

Причина - прионный белок PrP^{AL}. Происходит атрофия передних рогов спинного мозга с избирательным поражением мотонейронов преимущественно грудных сегментов. Наблюдается изменение белого вещества, напоминающее «status spongiosus» при сохранности миелиновых волокон в передних столбах, путях Флексига и Говерса, пучках Голля боковых и задних канатиков спинного мозга. (Рисунок 3). Выраженный периваскулярный отек и периваскулярные кровоизлияния в спинном мозге.

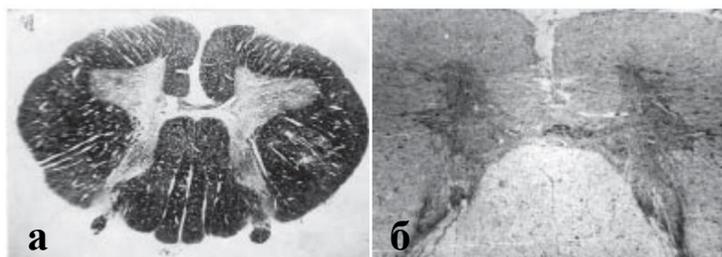


Рисунок 3 – а — спинной мозг (грудной отдел). Выраженная атрофия передних рогов при сохранности миелиновых оболочек. Окраска на миелин по Шпильмейеру. б — спинной мозг. Почти полное выпадение мотонейронов. Окраска гематоксилином и эозином.

Клиническая картина амиотрофического лейкоспонгиоза зависит от типа заболевания: нисходящего и восходящего [6].

1. Начало заболевания: исподволь развивающаяся слабость, небольшая боль и отсутствие движений в руках или ногах. Гипотрофия мышц плечевого пояса и проксимальных мышц рук, атрофия кистей по типу «когтистой лапы». Отмечается снижение сухожильно-надкостничных рефлексов на руках.

2. Разгар заболевания: развивается атрофический тетрапарез верхних конечностей или фибриллярные подергивания и нарастающая гипотрофия и слабость мышц ног. Отмечается атрофия мышц туловища, угасание глубоких рефлексов. Одышка, усиливающаяся в горизонтальном положении.

3. Поздние стадии: речь, жевание и глотание не изменены. Язык подвижен. Чувствительность не нарушена. Дыхание затруднено из-за слабости межреберной мускулатуры. Кахексия и атрофия мышц туловища и конечностей. Сухожильно-надкостничные рефлексы не вызываются. Смерть наступает от асфиксии в течении 1-3 лет.

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ)

Причина - прионный белок PrP^{Sc}. Ятрогенная БКЯ передается при хирургических манипуляциях, введении СТГ и гонадотропина, полученных из экстракта гипофиза, содержащего прионы, патологоанатомическом вскрытии. Семейные случаи связывают с мутацией гена PRNP. Спорадические случаи связывают с употреблением в пищу продуктов, содержащих прионы, а также с существованием генетической предрасположенности. Инкубационный период от 1,5 до 17 лет.[4]

Патоморфологическим маркером БКЯ выступает спонгиформная дегенерация нейронов, гипертрофия и пролиферация клеток глии в отсутствии воспаления [3]. Изменения наиболее выражены в коре большого мозга, базальных ядрах, таламусе, мозжечке. Белое вещество полушарий, ствол мозга и спинной мозг страдают редко.

Клиническая картина Болезни Крейтцфельдта-Якоба

1. Начало заболевания: начинается исподволь; в 10% начало острое. В зависимости от преимущественной локализации поражения в дебюте могут доминировать: 1) Психические нарушения: расстройства внимания, памяти, мышления в итоге с развитием деменции. 2) Зрительные нарушения: диплопия, нечеткость зрения, ограничение полей зрения, зрительная агнозия. 3) Мозжечковые расстройства: нарушение ходьбы, дискоординация в конечностях, нистагм, тремор, дизартрия [5].

2. Разгар заболевания: у 90% больных развивается мультифокальная корковая миоклония с подергиванием различных групп мышц, которые провоцируются

сенсорными стимулами, но могут возникать и спонтанно. Типичны подергивания отдельных пальцев. Экстрапирамидные нарушения представлены тремором, хореоатетозом; у 2/3 больных развивается акинетико-ригидный синдром. У части больных выявляются признаки поражения центральных и периферических мотонейронов, спастичность, гиперрефлексия, патологические разгибательные рефлексы. Надъядерная офтальмоплегия, атрофия зрительных нервов.

3. Поздняя стадия: могут возникать эпилептические припадки. Акинетический мутизм. Кома. Смерть наступает в течение года [2,3,4,5].

Получив четкую картину клинических проявлений каждого из исследуемых заболеваний, мы обобщили полученные данные в одной таблице и выделили ряд отличительных признаков для каждой нозоформы (Таблица 1).

Таблица 1. Дифференциальная диагностика

Критерий	БА	АБС	АЛ	БКЯ
Атрофия коры головного мозга	+++	-	-	+++
Атрофия базальных ядер	+++	-	-	+++
Дегенерация корковых мотонейронов	+	+++	-/+	+
Дегенерация периферических мотонейронов	-	+++	+++	-
Спонгиформная дегенерация нейронов ГМ	-	-	+	+++
Спонгиоз СМ	-	-	+++	-
Течение	Затяжное	Затяжное	Инкубационный период до 10 лет. Острое и подострое	Инкубационный период до 17 лет. Острое и подострое
Бульбарные расстройства	-	+++	-	-
Зрительные нарушения	-/+	-	-	+++
Мозжечковые нарушения	-	-	-	+++
Когнитивные нарушения	+++	-	-	+++
Паралич скелетных мышц	-	+++	+++	-

Атрофия скелетных мышц	-	+++	+	-
Пирамидные знаки	++	++	-	+++
Нарушение речи	+++	++	-	++
Апраксия	+++	-	-	-
Рефлексы	гиперрефлексия	гиперрефлексия	гипорефлексия	гиперрефлексия
Миоклонии	+	-	-	+++
Фасцикуляции	-	++	++	-
ПЭТ	Снижение активности теменных долей	норма	Норма	Повышение активности стриатум
КТ, МРТ	Вторичное расширение желудочков, уменьшение объема гиппокампа	Атрофия предцентральной извилины	Норма	Генерализованная атрофия коры
ЭЭГ	норма	норма	Норма	высокоамплитудные трехфазные или полифазные острые волны (1-2 Гц)
ЭМГ	норма	Признаки денервации	Норма	норма

Примечание: +++ - сильно выражен

++ - умеренно выражен

+ - слабо выражен

+/-; - - присутствует редко или отсутствует

Таким образом, исследованием установлено, что дегенеративные заболевания прионной (БКЯ, АЛ) и неприонной природы (АБС, БА) характеризуются разнообразием клинического течения и своим симптомокомплексом.

1. Так болезни неприонной этиологии характеризуются затяжным течением, с возможными периодами ремиссий. В то же время прионные инфекции проявляют себя по истечении инкубационного периода, который может достигать 20 лет, после чего течение болезни приобретает злокачественный характер и неуклонно прогрессирует, приводя к смерти в течении 1-3 лет.

2. При болезни неприонной этиологии в первую очередь нарушаются когнитивные функции человека, в то время как при прионной инфекции люди до поздних стадий болезни остаются в ясном уме. Первыми симптомами прионной инфекции выступают нарушения функции скелетных мышц (миоклонус,

фасцикуляции), зрительные и мозжечковые нарушения.

3. При прионной инфекции наблюдаются пирамидные знаки, может возникать расстройство речи, но не отмечаются бульбарные расстройства.

4. При прионной инфекции дегенерации могут быть подвержены все участки головного и спинного мозга, в то время как при болезнях неприонной этиологии поражения обнаруживают в характерных для каждой участка ЦНС (поражены исключительно мотонейроны при АБС, поражение теменных долей при БА).

V. R. Gejker

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRION AND NON- PRION
NEURODEGENERATIVE DISEASES**

Tutor Associate professor S. P. Kapitulets

*Department of microbiology, virology, immunology
Belarusian state medical university, Minsk*

Литература

1. Педаченко Е. Г., Малышева Т. А. Прионы в нейрохирургии / Е. Г. Педаченко, Т. А. Малышева // Украинський нейрохірургічний журнал - 2011 - №2 – С. 15-22.
2. Зуев В. А. Многоликий вирус. Тайны скрытых инфекций / В. А. Зуев. М.: АСТ-Пресс, 2012. – 272 с.
3. Тимаков В. Д., Зуев В. А. Медленные инфекции./ В. Д. Тимаков, В. А. Зуев. М.: Медицина, 1977 - 279 с.
4. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера, Дж. Уилсона, Дж. Мартина, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонго. В 2 Т. Пер. с англ. – М.: Практика – Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2002. – 1536 с.
5. Болезни нервной системы: руководство для врачей. / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. В 2 Т.—2е изд., перераб и доп. – М.: Медицина, 2001 — 744 с.
6. Новые доказательства прионной природы амиотрофического лейкоспонгиоза / С.П. Капитулец, И.И. Протас, М. К. Недзьведь и др. // Журнал неврологии и психиатрии – 2010. - №8 - С. 65-71.