

СИНДРОМ ГЕРСТМАННА — ШТРАУССЛЕРА — ШЕЙНКЕРА В СОЧЕТАНИИ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19С. Н. Рябцева¹, М. К. Недзведь², М. А. Корнеева¹, Г. С. Жолнерович³¹ Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь³ Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Республика Беларусь

Актуальность. Синдром Герстманна — Штреусслера — Шейнкера является редким нейродегенеративным заболеванием с фатальным поражением головного мозга и аутосомно-доминантным типом передачи, относится к наследственным прионовым болезням. Причиной развития заболевания считается мутация в гене *PRNP*, самой частой является замена пролина на лейцин в 102-м положении прионового белка (p.P102L) [1–3]. Ранним и наиболее частым клиническим проявлением заболевания является прогрессирующая мозжечковая атаксия с последующим присоединением когнитивных изменений. Следовательно, изучение и описание структурных изменений головного мозга пациентов с данным синдромом является актуальным, так как позволяет расширить познание о данном заболевании.

Целью данного исследования явилось изучение гистологических особенностей головного мозга пациента, страдавшего синдромом Герстманна — Штреусслера — Шейнкера.

Материалы и методы исследования. Постмортальное исследование вещества головного мозга было проведено на секционном материале умершей женщины, 57 лет, с комбинированным заключительным клиническим диагнозом: 1. Ишемическая болезнь сердца. 2. Болезнь Крейтцфельда — Якоба (спорадическая) с выраженными зрительными нарушениями, с выраженным стволовым глазо двигательным синдромом, статодинамической атаксией, когнитивными нарушениями. Длительность заболевания около 3 лет, когда появилось пошатывание при ходьбе. Для гистологического исследования были извлечены наиболее информативные участки коры больших полушарий головного мозга (поля 1, 4, 10, 17, 21, 22, 39), мозжечка, таламуса, гиппокампа, стриопаллидарной системы, спинного мозга, которые фиксировали в 10%-ом растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин. Из парафиновых блоков приготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Также было проведено иммуногистохимическое исследование со следующими первичными антителами: NeuN (маркер зрелых нейронов), Iba-1 (маркер микроглиальных клеток), GFAP (глиальный фибриллярный кислый протеин, маркер астроцитов), CD8 (маркер Т-хелперов), CD4 (маркер цитотоксических Т-лимфоцитов), collagen IV type (маркер коллагена 4 типа базальной мембраны сосудов), SARS-CoV-2 Spike glycoprotein (маркер поверхностного спайк-белка нового штамма коронавируса SARS-CoV-2) и SARS-CoV-2 Nucleocapsid protein (маркер белка нуклеокапсида нового штамма коронавируса SARS-CoV-2). Для получения разноразмерных β -амилоидов из вещества головного мозга пациентки использовали метод Frank O. Bastian, 2001 [4]. Далее образцы разделяли на отдельные аликвоты и хранили при -20 °С до использования. Топографические изображения различных патологических белковых структур, выделенных из ткани ЦНС и иммобилизованных на биочипы, получали на микроскопе Nanoscope IIIa MultiMode (Bruker, США), оборудованном J-сканером.

Полученные результаты. Масса головного мозга пациента была равна 1223 г. Макроскопически: извилины больших полушарий были уплощены, борозды сглажены. Вентрикулярная система умеренно расширена с гладкой эпендимальной выстилкой. Вещество головного мозга было умеренно отечно и полнокровно, без очаговых кровоизлияний и локальных изменений. При микроскопическом исследовании гистологических срезов вещества головного мозга выявлены следующие изменения: в лобной доле послойность коры четко определялась, в 3 и 5–6 молекулярных слоях коры отмечены спонгиозные изменения с поражением нейронов, которые носили как мозаичный характер (очаги спонгиоза располагались среди неизмененных участков 5–6 слоя коры лобной доли) или имели линейный характер в зоне атрофии (на всем протяжении фрагмента данные изменения прослеживались в 5–6 слое неокортекса). В очагах спонгиоза отмечены фокусы выпадения пирамидных и зернистых нейронов указанных слоев неокортекса лобной доли, пирамидные нейроны характеризовались изменением формы, чаще приобретали овальную или округлую, и изменением «полярности» расположения клетки (рисунок 1).

Микроглиальная реакция коры лобной доли головного мозга пациента с линейным распределением спонгиоза характеризовалась увеличением клеточной плотности микроглии в 5–6 слоях неокортекса и белого вещества с нарастанием доли промежуточных форм. Клетки микроглии в промежуточной стадии активации характеризовались увеличением ядра и размеров тела клетки, разветвлением и утолщением отростков. Также выявлены активированные «кустистые» формы микроглиальных клеток. Отростки

промежуточных и активированных микроглиальных клеток плотно контактировали с нейронами 5–6 слоя неокортекса (признаки нейрофагии, рисунок 2).

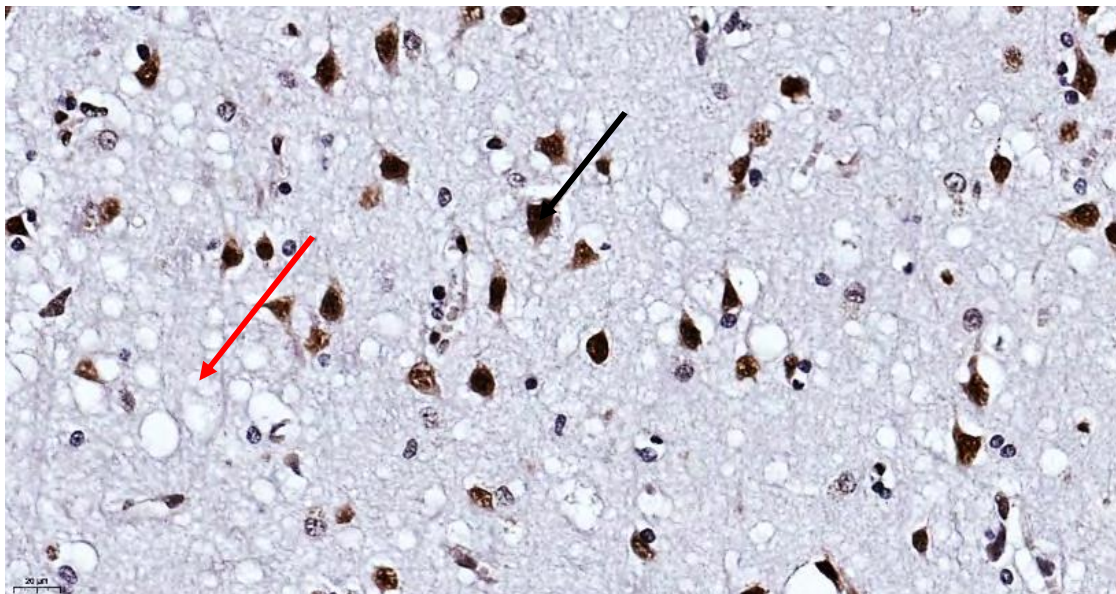


Рисунок 1. Спонгиоз 5–6 слоев неокортекса лобной доли пациента с изменением формы пирамидных нейронов (черная стрелка) и очагами выпадения нейронов (красная стрелка), иммуногистохимия, маркер зрелых нейронов (Neun), шкала — 20 мкм

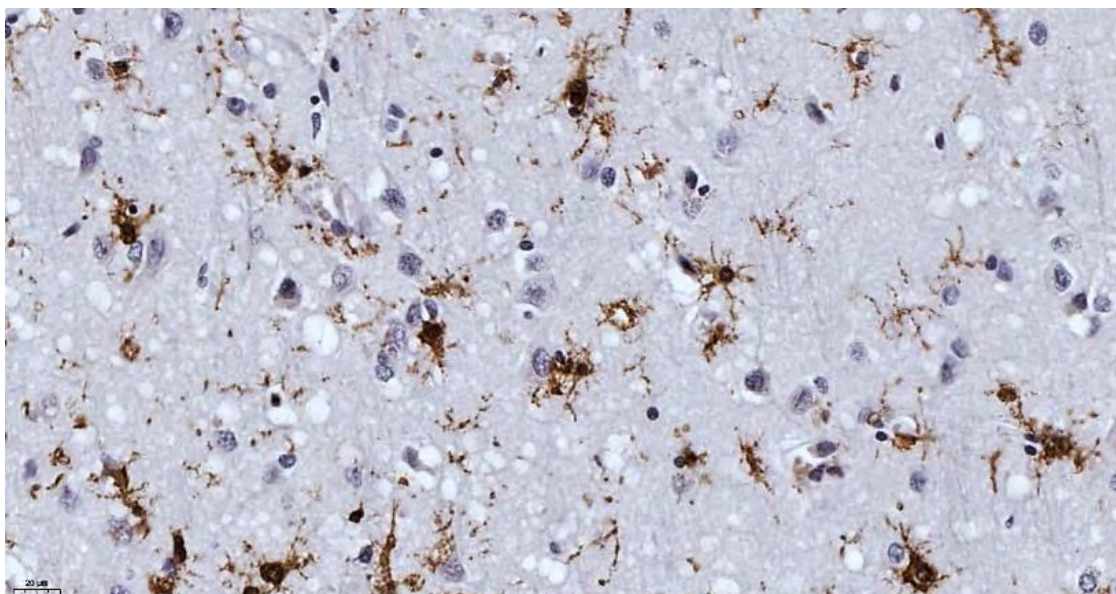


Рисунок 2. Клетки микроглии 5–6 слоя неокортекса лобной доли пациента с признаками активации, иммуногистохимия, маркер клеток микроглии (Iba-1), шкала — 20 мкм

Экспрессия GFAP также имела свои различия в анализируемых фрагментах коры лобной доли пациента: в участках с очаговым спонгиозом тела интерламнарных астроцитов характеризовались выраженной GFAP-позитивностью, отростки — слабой экспрессией, GFAP-позитивные протоплазматические астроциты выявлены вокруг сосудов и в виде очаговых скоплений в 5–6 слоях неокортекса. В зоне атрофических изменений коры лобной доли (фрагмент с линейным спонгиозом) в телах интерламнарных астроцитов отмечена более слабая экспрессия маркер GFAP по сравнению с их отростками. Позитивные к GFAP протоплазматические астроциты II–VI слоев коры выявлялись в виде периваскулярных скоплений. В зоне спонгиоза отмечена выраженная активация протоплазматических астроцитов. В неокортексе лобной доли головного мозга пациента выявлена очаговая пролиферация сосудов (артериол) по типу гломерулярных структур (рисунок 3А).

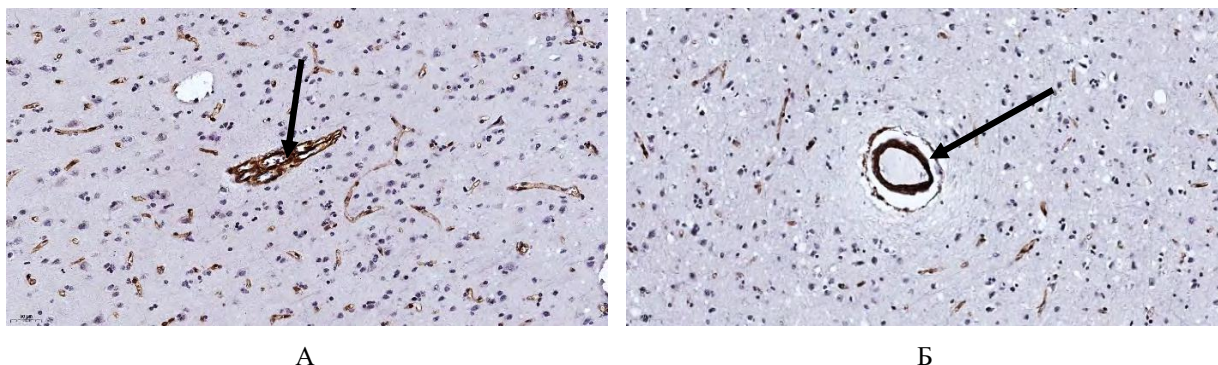


Рисунок 3. Реактивные изменения артериол лобной доли пациента: А — формирование «гломерулярных» сосудов в неокортексе (стрелка), Б — расслоение стенки артериолы белого вещества головного мозга (стрелка), иммуногистохимия, маркер коллагена 4-го типа, шкала — 50 мкм

В белом веществе лобной доли пациента выявлены очаги периваскулярного спонгиоза со своеобразным «луковичным» рисунком нейропиля, отеком периваскулярного пространства и расслоением базальной мембраны сосуда (рисунок 3Б). Так же в белом веществе лобной доли определялась скудная периваскулярная инфильтрация, представленная CD8-позитивными лимфоцитами.

В височной доле спонгиозоподобные изменения коры отмечались очагово, в области 2–4 молекулярных слоев неокортекса. GFAP-позитивные протоплазматические астроциты определялись периваскулярно, без признаков очаговой активации. Активность клеток микроглии была минимальной, очаговых скоплений микроглиальных клеток не выявлено.

В коре затылочных долей обнаружено значительное уменьшение количества нервных клеток с потерей радиальной исчерченности. Выраженный спонгиоз обнаружен в молекулярном слое коры мозжечка, с заметным уменьшением количества клеток Пуркинье и клеток зернистого слоя, в котором отмечен волокнистый глиоз. При этом активации астроцитов и клеток микроглии в коре мозжечка не выявлено. Наиболее выраженные изменения отмечены в зубчатом ядре мозжечка. Наряду с очаговым выпадением нейронов зубчатого ядра наблюдались изменения формы и размеров данных нейронов, формирование клеточек-теней, отмечена выраженная активация клеток микроглии с формированием амебоидных форм. Как в коре, так и в белом веществе мозжечка выявлены изменения сосудов по типу гломерулярных структур.

Выявленные морфологические изменения в мозжечке и мутация в гене прионного белка PRNP (p.R102L) позволили заключить, что анализируемое наблюдение относится к группе прионных болезней и соответствует синдрому Герстманна — Штреусслера — Шейнкера.

Следует отметить, что при иммуногистохимическом окрашивании с маркером зрелых нейронов в цитоплазме нейронов коры лобной и височной долей, а также зубчатого ядра определялись цитоплазматические включения в виде очаговых скоплений золотистых гранул (рисунок 4А).

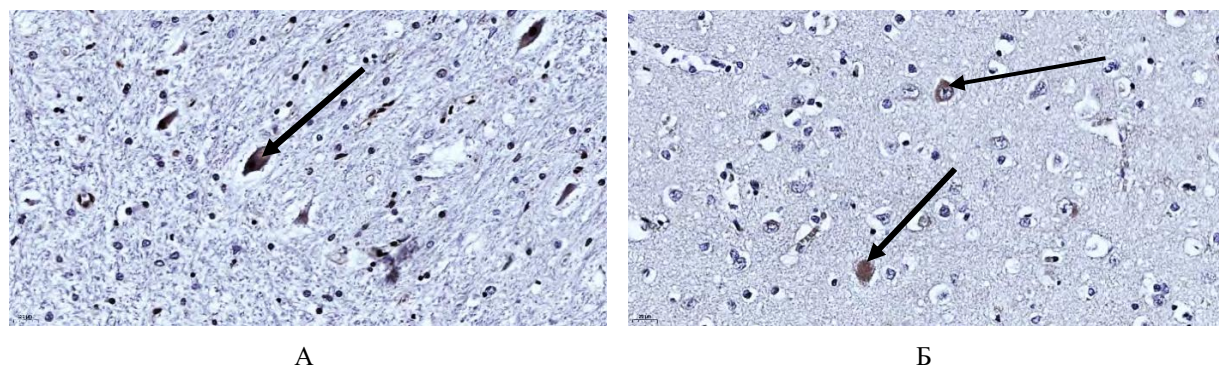


Рисунок 4. Изменения нейронов: А — цитоплазматические включения нейронов (стрелка) зубчатого ядра мозжечка пациента, маркер зрелых нейронов (Neun), Б — экспрессия маркера SARS-CoV-2 Spike glycoprotein в цитоплазме нейронов (стрелки) неокортекса лобной доли пациента, иммуногистохимия, шкала — 100 мкм

При иммуногистохимическом окрашивании вещества головного мозга пациента с маркерами нового штамма коронавируса SARS-CoV-2 выявлена положительная экспрессия данных маркеров в виде очаговых

цитоплазматических гранулярных скоплений в цитоплазме нейронов, астроцитов, очаговых скоплений в нейропиле (рисунок 4Б). Следовательно, в данном случае имело место хроническое течение новой коронавирусной инфекции с поражением головного мозга (лобной, височной долей и мозжечка) в сочетании со спонгиозоформным нейродегенеративным заболеванием (с поражением лобной доли и мозжечка).

Заключение. Выявленная трансформация сосудов, CD8⁺-лимфоцитарная периваскулярная инфильтрация, периваскулярное скопление протоплазматических астроцитов описаны для новой коронавирусной инфекции. Спонгиозоформная нейродегенерация с активацией клеток микроглии — признаки прионовой болезни. Выявленные внутрицитоплазматические включения к маркерам нового штамма коронавируса в нейронах всех молекулярных слоев коры наблюдались без реактивных изменений микроглии, в то время как выраженная активация микроглии отмечена в зонах нейродегенеративных изменений, что указывает на более активное течение прионовой болезни по сравнению с COVID-19. Таким образом, в представленном исследовании описаны гистологические изменения вещества головного мозга, характерные для синдрома Герстманна — Штраусслера — Шейнкера и новой коронавирусной инфекции с поражением центральной нервной системы.

Список литературы:

1. Нужный ЕП, Абрамычева НЮ, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Синдром Герстманна — Штраусслера — Шейнкера с фенотипом ранней спиноцеребеллярной атаксии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):63–6.
2. Шпилюкова ЮА, Селивёрстов ЮА, Нужный ЕП. Клинический случай фатальной семейной бессонницы с преходящим положительным ответом на терапию кортикостероидами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(4):88–95.
3. Smid J, et al. High phenotypic variability in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Arch Neuropsychiatr*. 2017;75(6):331–8.
4. Bastian FO, Foster JW. Spiroplasma sp.16S rDNA in Creutzfeldt-Jakob Disease and Scrapie as Shown by PCR and DNA Sequence Analysis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2001;60(6):613–20.

Представительство Министерства здравоохранения России
в Уральском федеральном округе
Министерство здравоохранения Челябинской области
Челябинское отделение Российского общества патологоанатомов
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Челябинское областное патологоанатомическое бюро»

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием, посвященной 80-летию
кафедры патологической анатомии и судебной медицины
имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
и 40-летию основания Челябинского областного патологоанатомического бюро

Челябинск, 18–19 октября 2024 г.

Под редакцией профессора Е. Л. Казачкова