Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой: Прокопенко С.В., ДМН, профессор

**Реферат**

«Болезнь Крейтцфельдта – Якоба»

**Выполнила:** Ординатор 1 года

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42 Неврология

Черных Дарья Николаевна

Красноярск, 2023 год

**Оглавление**

[Общие сведения. Историческая справка. 3](#_Toc146383963)

[Эпидемиология 4](#_Toc146383964)

[Патогенез 4](#_Toc146383965)

[Клинические проявления. 6](#_Toc146383966)

[Диагностические критерии: 7](#_Toc146383967)

[Осложнения болезни Крейтцфельдта — Якоба 8](#_Toc146383968)

[Лечение болезни Крейтцфельдта — Якоба 9](#_Toc146383969)

[Список, используемой литературы: 11](#_Toc146383970)

# **Общие сведения. Историческая справка.**

В течение последних лет одной из актуальных проблем не только неврологии, но и медицины в целом являются прионные болезни человека (болезнь Крейтцфельдта-Якоба, куру, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера – СГШШ, фатальная семейная и спорадическая инсомния – ФСИ и сФИ). Свойства возбудителя этих заболеваний (инфекционного прионного белка), особенности поражения центральной нервной системы, быстро прогрессирующее течение болезней с неизбежным летальным исходом и отсутствие эффективных терапевтических средств объясняют возрастающий интерес к данной группе нейродегенеративных заболеваний не только среди неврологов и психиатров, но и среди вирусологов, нейроморфологов, эпидемиологов. Разработка данной проблемы требует также взаимодействия и с ветеринарами, что связано с установлением идентичности линий прионов, выделенных от коров с трансмиссивной спонгиоформной энцефалопатией и от пациентов с вариантом БКЯ.

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба – вариант прионной болезни человека, возбудителем которой является инфекционный прионный белок (PrPSc ), образующийся в результате конформационных изменений третичной или четвертичной структуры нормального (неинфекционного) клеточного белка PrPC. Несмотря на идентичную первичную аминокислотную последовательность, инфекционная форма отличается от нормального прионного белка физико-химическими и биологическими свойствами.

Данная нозология впервые описана в 1920  году немецким неврологом Альфонсом Якобом, опубликовавшим серию из трех пациентов с расстройством поведения, зрения, нарушением координации движений, эпиприпадками, ассоциированными с нейрональной дегенерацией. Независимо от своего соотечественника в 1921 году Ганс Герхард Крейтцфельдт на основании анализа одного клинического случая показал, что им выявлено новое заболевание, характеризующееся прогрессирующими психическими нарушениями, поражением экстрапирамидной, пирамидной систем и быстрой смертью. С 1922 года термин «болезнь Крейтцфельдта – Якоба» вошел в неврологическую практику.

В основе заболевания лежит гибель нейронов, индуцированная прионными белками. Инфекционный прионный белок впервые выделен в 1982  году американским неврологом Стенли Прузинером как возбудитель скрепи (заболевание овец) и назван PrPSc (от английского scrapie). Прузинер показал, что инфекционный прион – это не новая форма жизни, а аномальная изоформа нормального клеточного белка.

# **Эпидемиология**

В целом, прионные заболевания являются редкой патологией: заболеваемость составляет 1–2 случая на 1 миллион населения. Однако эпидемия трансмиссивной губчатой энцефалопатии коров (так называемое коровье бешенство) в 90-х годах ХХ века в Англии нанесла огромный экономический ущерб и поставила под угрозу здоровье людей, употреблявших в пищу зараженную говядину. В частности, было зарегистрировано около 40 случаев БКЯ у  лиц молодого возраста. Линии прионов, выделенные от этих людей и от коров с коровьим бешенством, оказались идентичными. Этот вариант был назван «новый вариант» или «вариант БКЯ».

Большое международное исследование, начатое в 1993 г., основывалось на данных национальных регистров Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Словакии и Великобритании; в 1997 г. в исследование также включились Австралия, Австрия, Канада, Испания, Швейцария. Согласно анализу данных за 1993–2002 гг., включавших 4441 случай БКЯ (3720 случаев спорадической, 455 – наследственной, 138 – ятрогенной БКЯ и 128 наблюдений варианта БКЯ), ежегодная смертность в 1999–2002 гг. составила 1,67 на 1 000 000 для всех случаев и 1,39 на 1 000 000 для спорадической БКЯ. Отмечено гетерогенное распределение этиологических подтипов с большим количеством наследственных случаев в Италии и Словакии, ятрогенных случаев во Франции и Великобритании, а также варианта в Великобритании.

# **Патогенез**

В последние годы большое количество исследований, преимущественно экспериментальных, посвящено изучению молекулярной патологии, патогенеза прионных заболеваний. Несмотря на то, что некоторые аспекты проблемы остаются спорными, значительные успехи достигнуты в понимании многогранности данной патологии: множественности форм прионного белка, путей инвазии и распространения прионов, а также патогенетических механизмов нейродегенеративного поражения ЦНС.

Возбудитель прионных болезней – инфекционный прионный белок (PrPSc ) образуется в результате конформационных изменений третичной или четвертичной структуры нормального (неинфекционного) клеточного белка PrPC, включающего 253 аминокислоты, кодируемого единичным хромосомным геном (PRNP) (локализован на коротком плече 20 хромосомы) и широко распространенного в тканях млекопитающих. Еще один термин для обозначения патологического прионного белка был использован G.G. Kovacs и H. Budka: PrPTSE – прионный белок, ассоциированный с трансмиссивной спонгиоформной энцефалопатией. PrPC синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, подвергается обработке в аппарате Гольджи; затем зрелые формы переносятся к поверхности клетки, где их основная масса связана с липидами. Возможные физиологические функции PrPC включают участие в нейрогенезе и дифференциации нейрональных ростковых клеток, синаптогенезе, нейритогенезе, выживании нейронов через анти- и проапоптотические функции, защите от окислительного стресса, захвате или связывании ионов меди, трансмембранной передаче сигналов, а также PrPC играет роль в поддержании редокс-гомеостаза, функции гемопоэтических клеток, активации и развитии Т-клеток, модуляции фагоцитоза лейкоцитами, влияет на рекрутмент лейкоцитов к месту воспаления.

Накопление патологической изоформы прионного белка происходит не за счет синтеза новых молекул PrPSc , а в результате пространственных изменений нормального прионного белка при соединении молекул PrPSc и PrPC и образовании 2-х молекул PrPSc , что обеспечивает экспоненциальный рост количества молекул PrPSc (рис.1).

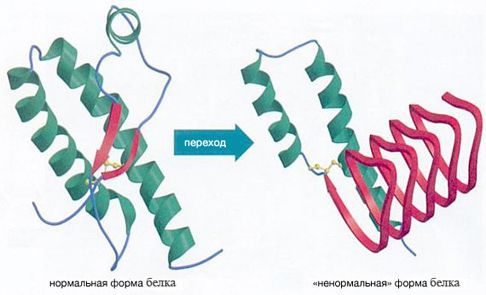


Рисунок 1. Трансформация нормального белка

Несмотря на идентичную первичную аминокислотную последовательность, инфекционная форма отличается от нормального прионного белка физико-химическими и биологическими свойствами. Так, PrPSc представляет собой складчатые бета-структуры, в то время как PrPC является альфа-спиралью. Считалось, что PrPSc отличается нерастворимостью и резистетностью к протеазе К (PrPres ). Однако, помимо PrPres , выявлены и чувствительные к про- теазе ассоциированные с заболеванием переходные формы PrP (PrPsen – sensitive) («протеаза-сенситивная прионопатия). С другой стороны, в мозге при отсутствии прионного заболевания выявлен нерастворимый и резистентный к протеазе PrP (обозначенный как PrP\*), который может или быть неинфекционным, или обладать потенциальной инфекционностью. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что существует целый ряд молекулярных подтипов PrPSc , которые отличаются размером, паттерном гликозилирования, степенью протеаза-резистентности, агрегационным состоянием или конформационной стабильностью.

Необходимо также отметить, что представления о PrPSс, как об этиологическом инфекционном агенте при прионных заболеваниях, составляют основу «чисто белковой» («рrotein-only») гипотезы. Однако не исключены предположения о других патогенах, составляющих «не только белковую» («not-only-protein») гипотезу. С этой точки зрения необходимо указать на вирусоподобные частицы (25 нм), выявленные в клеточных культурах, инфицированных БКЯ и скрепи.\

# **Клинические проявления.**

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 – 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 более раннее и более позднее начало также возможно. Наследственные формы сходы со спорадической БКЯ, однако могут отмечаться атипичные проявления и большая длительность болезни. Ятрогенная БКЯ имеет сходные клинические проявления, однако в случае развития после использования гормонов гипофиза, полученных от человека, преобладает мозжечковая симптоматика. Вариант БКЯ характеризуется ранними психическими симптомами, болезненными чувствительными нарушениями, атаксией, миоклонусом или хореей или дистонией, а также деменцией. При этом рядом авторов в 15% случаев развитие неврологических симптомов отмечено до психических нарушений, в 22% наблюдений выявлена их комбинация в дебюте болезни. Средний возраст при данном варианте составляет 26 лет (12–74 года), средняя продолжительность заболевания – 13 месяцев.

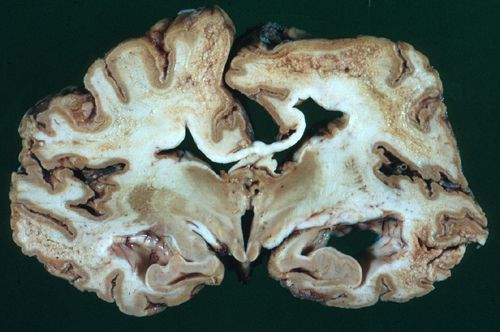


Рисунок 2. Мозг при болезни Крейцфельдта-Якоба

Выделяют три стадии болезни Крейтцфельдта – Якоба:

* продромальная;
* развернутых клинических проявлений;
* терминальная (финальная) стадия.

В продромальной стадии отсутствует какая-либо специфическая клиническая картина. Выделяют вегетативные и астенические нарушения: слабость, быструю утомляемость, [проблемы со сном](https://probolezny.ru/rasstroystva-sna/) и нарушение аппетита, снижение веса, сексуальную дисфункцию и болевые ощущения без чёткой локализации. Могут отмечаться лёгкие нарушения высшей нервной деятельности: снижение памяти и внимания, ухудшение мышления. Однако эти изменения чаще расцениваются как проявления астении. Возможно появление психических нарушений: безучастности, апатии, [бредовых идей](https://probolezny.ru/rasstroystvo-bredovoe/) (вплоть до психоза), стартл-реакций — непроизвольных реакций испуга и вздрагивания на внешние раздражители.

Чаще всего начальными проявлениями заболевания являются различные нарушения зрения: отсутствие чёткости и двоение в глазах, сужение полей зрения, нарушение узнавания зрительных образов (лиц, предметов), затруднение пространственной ориентации.

По некоторым данным 35 % случаев начинается с депрессивных нарушений и проблем с памятью, в 34 % страдает координация движений и зрение, в 21 % отмечается сочетание симптомов.

К основным симптома в развернутой стадии болезни Крейтцфельдта – Якоба относят: быстро прогрессирующее слабоумие ([деменцию](https://probolezny.ru/demenciya/)) и подёргивания одиночных или нескольких мышц конечностей и туловища. Эпилептические припадки встречаются редко.

На финальной стадии заболевания отмечается выраженное слабоумие. Больной не разговаривает и не способен к целенаправленным движениям, наблюдаются параличи или некоординированные насильственные движения. Также движения затруднены из-за значительного повышения мышечного тонуса, до степени ригидности. Распространены мышечные сокращения, прогрессируют нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Чаще всего смерть наступает от дыхательной недостаточности.

# **Диагностические критерии:**

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:

• нейропатологическое подтверждение (см. ниже) и/или

• подтверждение наличия протеаза-резистентного прионного протеина (PrP) (иммуноцитохимия или Western Blot) и/или

• наличие скрепи-ассоциированных фибрилл

# **Осложнения болезни Крейтцфельдта — Якоба**

Осложнения определяются выраженностью и прогрессированием ведущих симптомов заболевания, которые возникают из-за нарушения центральной нервной регуляции внутренних органов:

1. Эпилептический статус чаще по бессудорожному типу, развивающийся в развернутой стадии болезни [[6]](https://probolezny.ru/bolezn-kryaytcfeldta-yakoba/#6)
2. Острые психозы, требующие профильного лечения.
3. Инфекционные осложнения (например, застойная пневмония), связанные с обездвиженностью больных.
4. Трофические осложнения: атрофии, пролежни, развивающиеся как следствие денервации кожи и мышечной ткани.
5. Сердечная и дыхательная недостаточность, возникающая чаще в финальной стадии заболевания.

# **Лечение болезни Крейтцфельдта — Якоба**

Эффективное лечение причины прионных заболеваний не разработано [[14]](https://probolezny.ru/bolezn-kryaytcfeldta-yakoba/#14). Не существует вариантов лекарственного воздействия на этапы развития болезни Крейтцфельдта – Якоба, приводящих к значимому замедлению и стабилизации процесса. Известные иммунокорегирующие (противовирусные, гормональные, противоопухолевые) средства не показали значимого влияния на прогноз.

Небольшое влияние на динамику развития заболевания имеют следующие препараты:

* брефельдин А – разрушает аппарат Гольджи (структуру внутри клетки, которая отвечает за завершение синтеза и выведение органических веществ, продуцируемых в клетке), замедляя образование прионного белка в зараженной культуре клеток;
* кетамин, фенциклидин и другие блокаторы кальциевых каналов (особенно NMDA-рецепторов) способствуют большей выживаемости нервных клеток;
* тилорон – искусственно синтезированное вещество относящееся к группе иммунокорректоров, при длительном использовании способствует накоплению гликозаминогликанов в клетках, снижает скорость накопления прионных белков. Одновременно тилорон нарушает обмен фосфолипидов и ухудшает стабильность клеточных мембран, что может привести к нарушению клеточного обмена и гибели клетки.

Вышеуказанные препараты так и не нашли клинического подтверждения своей эффективности в связи с частотой возникновения побочных эффектов, несопоставимых с возможной пользой от длительного использования.

# **Список, используемой литературы:**

Переседова Анастасия Вячеславовна, Стойда Н. И., Гнездицкий В. В., Коновалов Р. Н., Корепина О. С., Завалишин И. А. Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба: клиническое наблюдение // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2011. №4.

Переседова Анастасия Вячеславовна, Завалишин И. А. Болезнь Крейтцфельдта-Якоба: современные аспекты проблемы (обзор литературы) // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. №1.

[Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба: клиническое наблюдение 2011 / Переседова Анастасия Вячеславовна, Стойда Н. И., Гнездицкий В. В., Коновалов Р. Н., Корепина О. С., Завалишин И. А.](https://cyberleninka.ru/article/n/sporadicheskaya-bolezn-kreyttsfeldta-yakoba-klinicheskoe-nablyudenie)

<https://probolezny.ru/bolezn-kryaytcfeldta-yakoba/#lechenie-0>

Бойченко М.Н., Волчкова Е.В., Пак С.Г. Биопрепараты и прионные болезни: возможна ли этиологическая связь? // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2014. №6 (68).