

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены прионные болезни, из которых на территории РБ встречается болезнь Крейтцфельдта-Якоба и амиотрофический лейкоспонгиоз. Все известные прионные болезни характеризуются прогрессирующим течением и неуклонным летальным исходом, избирательным поражением ЦНС и триадой морфологических признаков: гибель нервных клеток, спонгиозные изменения, пролиферация астроцитов. При болезни Крейтцфельдта-Якоба преимущественно поражается кора больших полушарий, при синдроме Герстмана-Страусслера-Шейнкера – мозжечок, при фатальной семейной бессоннице – таламические структуры, при амиотрофическом лейкоспонгиозе – спинной мозг. Избирательная локализация морфологических изменений определяет особенности клинического течения болезни. Выраженность того или иного диагностического морфологического признака зависит от длительности болезни. В случаях быстрого течения болезни преобладают спонгиозные изменения и гибель нервных клеток, при более медленном – астроглиоз. Все прионные болезни представляют опасность для некоторых медицинских специальностей: патологоанатомы, стоматологи, нейрохирурги и другие врачи, владеющие методами инвазивного лечения.

Ключевые слова: *прионные болезни, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера, фатальная семейная бессонница, амиотрофический лейкоспонгиоз, морфологические изменения.*

M. K. Nedzved, S. A. Guzov

MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF PRION DISEASES

The article presents prion diseases, from which the Creutzfeldt-Jakob disease and amyotrophic leukospongiosis occur in the territory of the Republic of Belarus. All known prion diseases are characterized by a progressive course and a steady lethal outcome, selective CNS damage and a triad of morphological signs: death of nerve cells, spongy changes, proliferation of astrocytes.

In Creutzfeldt-Jakob disease the cortex of the cerebral hemispheres is predominantly affected, in the case of the Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome - the cerebellum, in case of fatal familial insomnia - thalamic structures, in amyotrophic leukospongiosis - the spinal cord.

Selective localization of morphological changes determines the features of the clinical course of the disease. In cases of rapid disease course, spongy changes and death of nerve cells predominate, in cases more slow course - astrogliosis.

All prion diseases represent a danger for some medical specialties: pathologists, dentists, neurosurgeons and other physicians who own methods of invasive treatment.

Key words: prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstman-Straussler-Sheinker syndrome, fatal familial insomnia, amyotrophic leukospongiosis, morphological changes.

Изучение заболеваний, вызываемых прионами, началось в первой половине XX века, когда в 1920 году G. Creutzfeldt описал наблюдение необычной болезни у 20-летней девушки, закончившейся летально. При морфологическом исследовании в коре больших полушарий были обнаружены губчатые (спонгиозные) изменения. В течение 1921–1923 гг. A. Jakob описал 5 наблюдений аналогичного заболевания у больных в возрасте 30–50 лет. Известный немецкий ученый W. Spielmeyer предложил назвать это заболевание болезнью Крейтцфельда-Якоба (БКЯ). Инфекционная природа болезни была доказана американскими исследователями в 1968 году (C. Gibbs et al.), а в 1974 году D. Gajdushek экспериментально доказал трансмиссивность БКЯ [5, 14].

Возбудитель прионных болезней – прион (инфекционная белковая молекула) был открыт в 1982 году С. Прюзинером [20]. Установлено, что для возникновения, размножения и существования прионов необходим живой организм, в котором и происходят все его модификации. В литературе высказывается мнение, что одной из функций нормальных прионов является осуществление генетического контроля за торможением процессов старения организма. Патогенные прион-протеины, способные к трансмиссии, являются мутантами нормальной изоформы клеточного прион-протеина. Прион-протеин (PrP) представляет собой сиалогликопротеид с молекулярной массой 33–35 kD, кодируемый единственным геном, расположенным у человека в 20 хромосоме. Роль нормального PrP в клетке еще не известна. Считается, что он принимает участие в межклеточном узнавании и клеточной активации. Самый высокий уровень PrP выявлен в нейронах, однако его могут синтезировать и другие клетки организма. В результате генетической мутации прион приобретает инфекционные свойства и вызывает патологический процесс в организме, часто клинически сопровождающийся слабоумием [12, 14].

В настоящее время установлены следующие группы прионных болезней: прионовые спонгиозные энцефалопатии и миелопатии; прион-ассоциированные миопатии [5].

Прионовые спонгиозные энцефалопатии представляют собой целую группу нозологических форм, имеющих ряд общих клинико-анатомических признаков: 1) возбудитель – прион; 2) длительный инкубационный период; 3) неуклонное прогрессирующее течение болезни; 4) избирательность поражения одной системы организма – ЦНС [11]; 5) общность морфологических изменений, заключающаяся в появлении трех диагностических признаков: спонгиозные изменения структур нервной ткани, гибель нейронов, астроглиоз. Появление указанных признаков при этих заболеваниях не сопровождается развитием воспалительного процесса [7].

В группу спонгиозных энцефалопатий человека в настоящее время включены: болезнь Куру, болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера (ГСШ), амиотрофический лейкоспонгиоз (АЛ), синдром «фатальной семейной бессонницы» (ФСБ), болезнь Альперса (хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста) [14].

Болезнь Куру встречается исключительно у жителей островов Папуа Новая Гвинея и связана с ритуальным каннибализмом. Морфологически болезнь характеризуется появлением в коре больших полушарий трех диагностических признаков. Особенностью морфологической картины являются прион-протеиновые амилоидные бляшки в участках повреждения коры [11].

Первые морфологические диагнозы БКЯ в Белоруссии были поставлены в 1978 году [7, 13] (собственный материал к настоящему времени составляет 25 наблюдений этой болезни). В настоящее время известны три формы БКЯ: спорадическая (85–90 % всех случаев), семейная (10–15 %), ятрогенная (1 %). К спорадической форме относят те случаи болезни, при которых не удается выявить наследственного, либо какого другого этиологического фактора. Семейные формы болезни характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования. Ятрогенные формы БКЯ развиваются за счет погрешностей различных медицинских манипуляций, использования медикаментов, содержащих инфекционный прион-протеин, например, при лечении соматотропным гормоном, извлеченным из гипофиза умерших. Все наблюдения собственного материала относятся к спорадической форме [9].

В литературе описаны новые варианты БКЯ, связанные с употреблением в пищу инфицированной говядины [15, 21]. Для прижизненной диагностики таких случаев предложено исследование биоптатов миндалин [18].

При всех формах БКЯ преимущественно страдает кора больших полушарий, в которой микроскопически обнаруживается триада признаков. Спонгиозформные изменения при БКЯ возникают в нейропиле и представляют собой гидропическую дистрофию цитоплазмы и отростков нейронов (аксонов и дендритов), а также астроцитов, что придает межклеточному веществу коры губчатый вид [2]. В результате таких изменений кора четко отличается от подлежащего белого вещества. В зависимости от длительности болезни соотношение трех морфологических признаков может меняться. При быстром течении болезни и наступлении летального исхода (длительность болезни 3 месяца) в морфологической картине преобладают признаки спонгиоза. При длительности до 1 года – все три признака проявляются в одинаковой степени, свыше года – преобладает астроглиоз. При этом спонгиозные изменения могут быть минимальными [6]. Указанные морфологические изменения могут обнаруживаться не только в коре, но и в области подкорковых ядер, стволе и мозжечке [7, 8].

Синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера – представляет собой редкое семейное заболевание аутосомно-доминантного типа [16]. Его отличительным морфологическим признаком, кроме спонгиозформных изменений, являются амилоидные бляшки, локализующиеся в молекулярном слое коры мозжечка и реже – в коре больших полушарий [14]. Целенаправленный поиск в собственном материале наблюдений СГСШ оказался безрезультатным. Два наблюдения СГСШ в России [3] основывались на особенностях клинической картины (мозжечковые и негрубые когнитивные нарушения) и результатах МРТ-исследования, которые выявили наличие атрофии головного мозга. В эксперименте на культуре тканей невриномы гассерова узлы у мышей было установлено появление в клетках многослойных мембран, которые авторы расценили как непрямой признак прионных болезней [4].

Фатальная семейная бессонница (ФСБ) имеет аутосомно-доминантный тип наследования, встречается крайне редко. При этом заболевании поражаются зрительные бугры, являющиеся коммуникатором связей между корой больших полушарий и телом. В клинической картине выделяют 4 стадии болезни. Первой стадией является прогрессирующая бессонница, которая может длиться 4 месяца. Во второй стадии появляются галлюцинации, потливость и тревожное возбуждение. Третья стадия проявляется полной бессонницей и длится около трех месяцев. В четвертой стадии на фоне бессонницы развивается деменция, и больные умирают от пневмонии и истощения [14]. Морфологические изменения таламусов характеризуются гибелью нейронов, астроглиозом и появлением амилоидных бляшек. Спонгиозформные изменения колеблются от незначительных до умеренных [19]. В Республике Беларусь клинически имел место один аналогичный случай, который не получил морфологического подтверждения, так как аутопсия не проводилась.

Болезнь Альперса характеризуется изменениями коры больших полушарий, похожими по морфологии на БКЯ и обязательно сочетающимися с поражением печени

в виде обширных центрилобулярных некрозов (гепатит с исходом в цирроз). Заболевание развивается в детском и юношеском возрасте и в среднем длится один год. Установлен аутосомно-рецессивный тип наследования. Типичные гистологические изменения преобладают в коре затылочных долей, полосатых телах, аммоновых рогах и в мозжечке [14]. В собственном материале на основе морфологического исследования заподозрен был заподозрен лишь в одном наблюдении у девочки 8 месяцев. В заключительном клиническом диагнозе фигурировали тяжелый комбинированный иммунодефицит и энцефалополлиневропатия неуточненного генеза с вялым тетрапарезом. Морфологически был выявлен распространенный спонгиоз нейропила коры больших полушарий, полосатых тел, мозжечка и сформированный микронодулярный цирроз печени с обширными центрилобулярными некрозами. Однако, достоверно доказать диагноз этой болезни не удалось.

Спонгиозформный миозит с прион-ассоциированными включениями был выделен в 1993 году из обширной группы возрастных миопатии. Его нередко описывают как прогрессирующую болезнь мышечного истощения у пожилых людей (в возрасте 50–60 лет и старше). Заболевание характеризуется медленно прогрессирующей слабостью, миалгией. Иногда может протекать молниеносно. Известны спорадические и семейные формы болезни.

Гистологически выявляется некротическая миопатия с наличием вакуолей, которые в замороженных срезах содержат спиралевидные конгофильные нити. Иммуногистохимически амилоидные массы состоят из PrP, Ab-пептидов и аполипептоина E. Эти же вещества могут обнаруживаться в мышечных волокнах в виде нитевидных депозитов [5].

Амиотрофический лейкоспонгиоз (АЛ) обнаружен в Белоруссии в 1974 году при клинико-анатомическом анализе наблюдений вирусного клещевого энцефалита с летальным исходом [1]. К настоящему моменту морфологический материал с полной гистологической обработкой составляет 12 наблюдений. Всего зарегистрировано 27 случаев этой болезни. 9 наблюдений отнесены к семейно-групповой форме, 18 – имели спорадический характер. У всех 27 пациентов заболевание начиналось со слабости одной верхней или нижней конечности. Затем появлялись распространенные фибрилляции мышц туловища, которые заканчивались развитием тетрапарезов. Парезы были полиомиелитического типа, что свидетельствовало об избирательном поражении мотонейронов спинного мозга [10]. При этом сохранялись нормальные функции черепных нервов без признаков бульбарных расстройств. Заболевание заканчивалось появлением спинальных расстройств дыхания и летальным. Длительность болезни от 6 месяцев до 3,5 лет [15].

При аутопсии обращает на себя внимание истончение спинного мозга. Шейное и поясничное утолщения макроскопически не дифференцируются. Твердая мозговая оболочка спадается и собирается в складки. Головной мозг обычного вида, масса его не изменена. При более длительном течении болезни может наблюдаться истончение передних центральных извилин. Микроскопически в спинном мозге выявляется гибель мотонейронов, которые погибают на всем протяжении спинного мозга. В шейном и грудном отделах мотонейроны могут пол-

ностью исчезать. Иногда сохраняется 1–3 нервные клетки. Сначала страдают крупные, а затем мелкие нервные клетки. Нейроны стволовых отделов головного мозга и мозжечка практически не страдают. Вторым важным морфологическим признаком болезни является спонгиоз канатиков белого вещества за счет появления вакуолей в аксоплазме нервных волокон, при сохранности миелиновой оболочки. Спонгиоз развивается за счет появления вакуолей различных размеров по ходу аксона, что приводит к его сморщиванию и последующей гибели. Вакуолизация аксонов хорошо прослеживается как на поперечных, так и на продольных срезах спинного мозга. В передних канатиках спонгиоз появляется в передних кортикоспинальных путях, затем в ретикуло- и вестибулоспинальных трактах. В боковых канатиках страдают не только кортикоспинальные тракты, но и восходящие пучки Флексига и Говерса. Задние канатики страдают меньше. Вакуолизация аксонов трактов Голя и Бурдаха выявлена лишь в двух наблюдениях. Миелиновые оболочки, окружающие измененные аксоны, истончены, однако хорошо прокрашиваются при окрасках на миелин. Описанные признаки позволяют принципиально отличить АЛ от амиотрофического бокового склероза, заболевания, которое также условно относят в группу медленных нейроинфекций человека [5]. Выраженность астроглиоза при АЛ зависит от длительности болезни.

Большую проблему для патологоанатома представляет тот факт, что в большей части случаев эти болезни клинически не диагностируются и при вскрытии специалист патологоанатом не представляет себе с каким материалом он имеет дело. Диагноз устанавливается только после микроскопического исследования на основании описанных морфологических признаков, которые достаточно типичны [17]. Современные методы с использованием моноклональных антител могут помочь обнаружить в гистосрезах головного и спинного мозга скопления прион-протеина при различных видах спонгиозоформных энцефалопатий.

Таким образом, несмотря на общность морфологических признаков (прогрессирующая гибель нервных клеток, спонгиозные изменения и астроглиоз), представленные прионные болезни отличаются избирательной локализацией патологического процесса в ЦНС. Так, при БКЯ преимущественно страдает кора больших полушарий, при СГСШ – мозжечок, при ФСБ – таламические структуры, при АЛ – спинной мозг. Избирательная локализация морфологических изменений определяет особенности клинического течения болезни. На территории РБ зарегистрированы только спорадические случаи БКЯ, семейные и спорадические случаи АЛ.

Литература

1. Вотяков, В. И. Амиотрофический лейкоспонгиоз / В. И. Вотяков, И. И. Протас, М. К. Недзведь, Н. Д. Коломиец. – Минск, 1990. – 127 с.
2. Гузов С. А., Проблемы спонгиоза и спонгиозоформных энцефаломиелопатий / С. А. Гузов, М. К. Недзведь // Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека (современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии). Материалы III Республиканского съезда патологоанатомов с международным участием. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 178–181.

3. Завалишин, И. А. Прионовые болезни человека / И. А. Завалишин, В. М. Ройхель, И. Е. Шитикова // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1998. – № 1. – С. 61–66.

4. Завалишин, И. А. Диагностика прионных заболеваний человека / И. А. Завалишин, И. Е. Шитикова [и др.] // В сб. «Актуальные вопросы неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики»; мат. конф. – Уфа, 1998. – С. 88–89.

5. Зуев, В. А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. – М.: Медицина, 1988. – 251 с.

6. Казаков, В. Н. Критерии морфологической дифференциальной диагностики дементных состояний / В. Н. Казаков, В. Г. Шлопов, Л. И. Волос // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2006. – Т. 2, № 1-2. – С. 20–27.

7. Недзведь, М. К. Патологическая анатомия центральной нервной системы при подострой спонгиозной энцефалопатии (болезнь Крейтцфельда-Якоба) / М. К. Недзведь, И. И. Протас [и др.] // Архив патологии. – 1995. – № 12. – С. 14–20.

8. Недзведь, М. К. Морфологическая диагностика заболеваний прионной этиологии / М. К. Недзведь, Н. Н. Полещук, И. И. Протас // 100-летие Российского общества патологоанатомов (научные чтения, посвященные памяти член-корр. РАН, з. д. н. РФ, профессора Олега Константиновича Хмельницкого). Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 9–10 октября 2009 г. – СПб., 2009. – С. 223–225.

9. Протас, И. И. Болезнь Крейтцфельда-Якоба в Республике Беларусь / И. И. Протас, М. К. Недзведь [и др.] // Здоровоохранение. – 2006. – № 6. – С. 29–34.

10. Протас, И. И. Амиотрофический лейкоспонгиоз – прионная инфекция ЦНС (клинико-морфологические и экспериментальные доказательства прионной природы заболевания) / И. И. Протас, М. К. Недзведь, С. П. Капитулец, Н. Н. Полещук, Е. Н. Пономарева // Медицинские новости. – 2009. – № 16. – С. 57–61.

11. Рукосуев, В. С. Прионовые болезни и амилоидоз головного мозга / В. С. Рукосуев, А. А. Жаворонков // Архив патологии. – 1999. – № 2. – С. 50–55.

12. Стойда, Н. И. Прионные болезни / Н. И. Стойда, И. А. Завалишин // Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова. – 2012, спецвыпуск. – № 112(9). – С. 59–63.

13. Титов, Л. П. Прионные заболевания – болезнь Крейтцфельда-Якоба в Республике Беларусь / Л. П. Титов, Н. Н. Полещук [и др.] // Медицина. – 2006. – Т. 53, № 2. – С. 19–22.

14. Шлопов, В. Г. Прионовые инфекции: медико-социальные и экологические проблемы. – Киев, 2000. – 161 с.

15. Deslys, J.-P. New variant Creutzfeldt-Jacob disease in France / J.-P. Deslys, C. I. Lasmezas [et al.] // Lancet. – 1997. – № 349. – P. 30–31.

16. Dymecki, J. Neuropatologia kliniczna / J. Dymecki, J. Kulczycki. – Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii, 1997. – 393 s.

17. Gorman, D. G. Creutzfeldt-Jakob disease in a pathologist / D. G. Gorman, F. Benson, D. G. Vogel, H. V. Vinters // Neurology. – 1992. – Vol. 42. – P. 463.

18. Hill, A. F., Zeidler M., Ironside J., Collinge J. Diagnosis of new variant of Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy / A. F. Hill, M. Zeidler, J. Ironside, J. Collinge / Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 99.

19. Macchi G., Diffuse thalamic degeneration in Fatal familial insomnia. A morphometric study / G. Macchi, G. Rossi, A. L. Abbamondi [et al.] // Brain Res. – 1997. – Vol. 771, № 1. – P. 154–158.

20. Prusiner, S. B. Human prion diseases / S. B. Prusiner, K. K. Hsiao // Ann Neurol. – 1994. – Vol. 35. – P. 385–395.

21. Will, R. G. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK / R. G. Will, W. B. Mathews, M. Zeidler [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 921–925.

Поступила 11.09.2017 г.