

Секционное наблюдение спорадической болезни Крейтцфельдта–Якоба

Д.Ф. Галбацов¹, М.Б. Борисенко², Н.Н. Соловьев³, А.М. Емелин², Р.В. Деев²

¹ ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

³ ФГБУЗ Клиническая больница № 51 ФМБА России, Железнодорожск, Россия

Резюме. Введение. Болезнь Крейтцфельдта–Якоба – нейродегенеративное заболевание с неизбежным летальным исходом, обусловленное отложением в нейронах прионного белка, устойчивого к протеазам клеток человека. Клинически проявляется полиморфными неврологическими симптомами, прогрессирующей деменцией, нарушением актов дыхания и глотания. Летальный исход наступает через 6–12 месяцев. При посмертном гистологическом исследовании определяются губчатая дегенерация коры головного мозга, нейронофагия, бляшки амилоидоподобного белка. Представлен случай болезни Крейтцфельдта–Якоба с описанием выявленных характерных изменений при гистологическом исследовании ткани головного мозга.

Материалы и методы. В качестве материалов использовались медицинская документация, фрагменты головного мозга в парафиновых блоках из следующих локализаций: хвостатые ядра справа и слева, скорлупа справа и слева, лобная доля справа и слева, височная и теменная доли слева. Методы включали анализ медицинской документации, изучение препаратов головного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, толуидиновым синим или при помощи иммуногистохимических реакций с антителами к основному белку миеллина, глияльному фибриллярному кислому белку и CD68.

Результаты. У пациента в момент манифестации заболевания были выявлены характерные симптомы болезни Крейтцфельдта–Якоба: сенсомоторная афазия, атаксия, тремор, диплопия и прогрессирующие когнитивные нарушения. При визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии обнаружены патологическая интенсивность сигнала от головок хвостатых ядер, очаги глиоза и атрофия лобно-теменных областей. При электроэнцефалографии зарегистрированы комплексы типа острая волна–медленная волна. Микроскопически определялись губчатая дегенерация белого вещества головного мозга, участки выпадения нейронов, нейронофагия, реактивный астроцитоз, признаки демиелинизации, активация микроглии, тигролиз вещества Ниссля. Лимфоцитарная инфильтрация не определялась.

Заключение. На основании клинической картины, изменений на ЭЭГ и МРТ и гистологических признаков пациенту был поставлен диагноз «спорадическая болезнь Крейтцфельдта–Якоба».

Ключевые слова: болезнь Крейтцфельдта–Якоба, прионные болезни, клинический случай, морфологические признаки

Для корреспонденции: Марина Борисовна Борисенко. E-mail: marina-borisenko-2000@mail.ru

Для цитирования: Галбацов Д.Ф., Борисенко М.Б., Соловьев Н.Н., Емелин А.М., Деев Р.В. Секционное наблюдение спорадической болезни Крейтцфельдта–Якоба. Клинический экспериментальная морфология. 2025;14(3):80–85. DOI: 10.31088/CEM2025.14.3.80-85.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 28.10.2024. Получена после рецензирования 18.11.2024. Принята в печать 17.02.2025.

Autopsy observations of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

D.F. Galbatsov¹, M.B. Borisenko², N.N. Soloviev³, A.M. Emelin², R.V. Deev²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

³ Clinical Hospital No. 51, Zheleznogorsk, Russia

Abstract. Introduction. Creutzfeldt-Jakob disease is a fatal neurodegenerative disorder caused by deposited prion protein in neurons, which is resistant to human cell proteases. This disease manifests as polymorphic neurological symptoms, progressive dementia, and impaired breathing and swallowing. The fatal outcome

is observed within 6–12 months. Postmortem morphological examination reveals spongiform degeneration of brain tissue, neuronophagia, and amyloid-like protein conglomerates. This paper describes characteristic changes identified on histological examination of brain tissue of a patient with Creutzfeldt-Jakob disease.

Materials and methods. We analyzed medical records and the following brain fragments: left and right caudate nuclei, left and right putamen, left and right frontal lobes, left parietal lobe, and left temporal lobe. The paraffin-embedded brain samples were stained with hematoxylin and eosin, toluidine blue, or immunohistochemical reactions with antibodies to myelin basic protein, glial fibrillary acidic protein, and CD68.

Results. Characteristic symptoms were identified from the onset of the disease, including sensorimotor aphasia, ataxia, tremor, diplopia, and progressive cognitive decline. MRI revealed increased signal intensity from the heads of the caudate nuclei, foci of gliosis, and atrophy of the frontoparietal lobes. EEG showed sharp-wave discharges. Microscopic examination revealed spongiform degeneration of the white matter, areas of neuronal loss, microglial neuronophagia, reactive astrocytosis, signs of demyelination, and tigrolysis of Nissl matter. Lymphocytic infiltration was not detected.

Conclusion. Based on the clinical picture, changes in EEG and MRI, and histological signs, the patient was diagnosed with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease, prion diseases, clinical case, morphological features

Corresponding author: Marina B. Borisenko. E-mail: marina-borisenko-2000@mail.ru

For citation: Galbatsov D.F., Borisenko M.B., Soloviev N.N., Emelin A.M., Deev R.V. Autopsy observations of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Clin. exp. morphology. 2025;14(3):80–85 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.3.80-85.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 28.10.2024. Received in revised form 18.11.2024. Accepted 17.02.2025.

Введение

Спорадический тип болезни Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) представляет собой контагиозное нейродегенеративное заболевание, неизбежно ведущее к летальной форме исходу, и считается наиболее распространенной формой прионных патологий человека, составляя до 90% случаев с заболеваемостью от 1,5 до 2,0 на 1 миллион человеко-лет. Поражает преимущественно мужчин старше 60 лет [1].

Нормальный прионный белок является гликопротеином, включенным в структуру клеточной мембраны, и широко представлен в клетках нервной системы и лимфоцитах [2]. Предполагается участие прионного белка в гомеостазе и дифференцировке нейронов, клеточной адгезии, формировании синапсов, передаче межклеточных сигналов, направлении роста аксонов, нейропротекции, регуляции циркадных ритмов [3]. Вне центральной нервной системы прионный белок способствует поддержанию синтеза миелина и регулирует функционирование лимфоцитов [4].

Этиологическим фактором для прионных болезней выступает клеточный прионный белок (PrP^c), который в результате конформационных изменений приобретает β-складчатую структуру и становится резистентным к протеазам клеток человека, образуя тип *scrapie isoform of the prion protein (PrP^{Sc})*, что позволяет ему формировать амилоидоподобные нерастворимые структуры в клетках [5]. Ятрогенная передача контагиозных прионов в медицинской практике возможна при использовании хирургических инструментов, загрязненных частицами нервной ткани доноров, инфицированных

прионами, вызывающими БКЯ, при трансплантации твердой мозговой оболочки, переливании продуктов крови и использовании гормонов роста, полученных из гипофиза [1].

Целью настоящего исследования является описание случая прижизненной диагностики и посмертного гистологического исследования головного мозга пациента с БКЯ.

Материалы и методы

В качестве материалов использовались медицинская документация, фрагменты головного мозга в парафиновых блоках из следующих локализаций: хвостатые ядра справа и слева, скорлупа справа и слева, лобная доля справа и слева, височная и теменная доли слева. Методы включали анализ медицинской документации, исследование препаратов головного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, а также при помощи иммуногистохимических (ИГХ) реакций с антителами к основному белку миелина (myelin basic protein, MBP), глияльному фибриллярному кислому белку (GFAP) и CD68.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 60 лет, в январе 2022 года обратился к неврологу с жалобами на расстройство речи, изменение походки, координации движений, нарушения зрения и онемение правой нижней конечности. Первые неврологические симптомы появились в 2021 году, в связи с чем пациент был экстренно госпитализирован с диагнозом «острое нарушение мозгового

кровообращения». Проведены компьютерная томография (КТ) и КТ-ангиография, по данным которых признаки нарушения мозгового кровообращения не выявлены.

При первичном неврологическом осмотре (19.01.2022) пациент сохранял вербальный контакт, но было отмечено изменение речи по типу сенсомоторной афазии, нарушения зрения объективно расценены как горизонтальный нистагм, нарушения координации движений наблюдались по типу атаксии, неустойчивости в позе Ромберга, а также дисметрии и интенционного тремора билатерально при проведении пальце-носовой пробы. Когнитивные изменения затруднили оценку пяточно-коленной пробы. Нарушения чувствительности, менингеальные знаки, изменения мышечного тонуса не отмечены.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) среди характерных признаков БКЯ выявлены повышенная интенсивность сигнала от головок хвостатых ядер и очаги глиоза в белом веществе больших полушарий, атрофия вещества головного мозга проявлялась расширением конвексимального и субарахноидального пространств вокруг лобных и теменных долей.

В заключении электроэнцефалографии (ЭЭГ) указаны значительные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, преобладание медленной активности в разных отведениях, билатерально-синхронная пароксизмальная активность в виде острых волн и групп медленных волн, комплексы типа острая волна–медленная волна, более выраженные в лобно-центральных и центрально-теменных отведениях слева.

Для исключения паранеопластических процессов проведено исследование плазмы на наличие антинейронных антител (Анти-Yo1, Nu, Ri, PNMA2 (Ma2/Ta), CV2, амфифизин), которые не были выявлены.

При повторном осмотре неврологом (25.01.2022) дополнительно выявлены жалобы на судороги в конечностях, головокружение, лабильность артериального давления. Была назначена симптоматическая терапия.

В связи с прогрессированием неврологической симптоматики 8 февраля 2022 года пациент был экстренно госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации в тяжелом состоянии. 16 марта 2022 года пациент скончался на фоне развития двусторонней пневмонии.

Исследование одобрено этическим комитетом Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (протокол № 9 от 25.10.2024).

Результаты

Макроскопически при исследовании головного мозга обнаружено, что извилины уплощены, борозды сглажены, основание мозга уплощено, в области полушарий мозжечка глубокие борозды от вдавления в большое затылочное отверстие.

При гистологическом исследовании выявлены следующие изменения в ткани головного мозга: нейроны коры дистрофически изменены, гиперхромны, часть нейронов набухшая или в виде клеток-теней, наблюдаются нейронофагия фагоцитирующими клетками микроглии; встречаются зоны отсутствия нейронов (рис. А). Реакция с антителами к МВР демонстрирует демиелинизацию как следствие нейродегенерации при прионной патологии ЦНС. Исследование ткани головного мозга с антителами к GFAP указывает на развитие компенсаторной пролиферации астроцитов (рис. В1, В2, С).

Проведено ИГХ исследование с идентификацией CD68+ клеток микроглии и определена инфильтрация фагоцитирующими клетками глии. Окрасивание толуидиновым синим визуализирует тигролиз вещества Ниссля и вакуолизацию цитоплазмы нейронов (рис. D1–D3).

Обсуждение

Клиническая картина болезни Крейтцфельда–Якоба включает полиморфную неврологическую симптоматику с быстро прогрессирующим течением, что приводит к угнетению когнитивных и поведенческих функций и клинически проявляется деменцией [6]. У пациентов стремительно развиваются мультифокальные неврологические дефициты, например нарушения зрения, и различные двигательные расстройства, такие как миоклонус, дистония, атетоз, тремор и экстрапирамидные поражения, в терминальной стадии наблюдается акинетический мутизм [7]. Наиболее частой причиной смерти является аспирационная пневмония. Тем не менее манифестная форма болезни сходна с другими нейродегенеративными заболеваниями, которые сопровождаются деменцией (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция) [8], в результате чего диагностирование болезни Крейтцфельда–Якоба зачастую становится диагнозом исключения.

В представленном случае у пациента клиническая симптоматика была полиморфной и включала моторные, сенсорные и когнитивные нарушения, что свидетельствует о диффузном поражении нервной системы. Аспирационная пневмония, которая стала причиной смерти пациента, сопровождает нейродегенеративные заболевания, в частности спорадическую болезнь Крейтцфельда–Якоба [9].

Патологические изменения поражают разные отделы головного мозга: неокортекс, стриатум, таламус и кору мозжечка, в меньшей степени повреждаются бледный шар, гиппокамп и зубчатая извилина, ствол мозга и спинной мозг [10]. В ткани головного мозга развивается распространенная губчатая дегенерация с крупными сливающимися вакуолями разного размера в белом и сером веществе коры головного мозга, наблюдаются бляшки амилоидоподобного белка, которые расположены перичеллюлярно и периваскулярно [10].

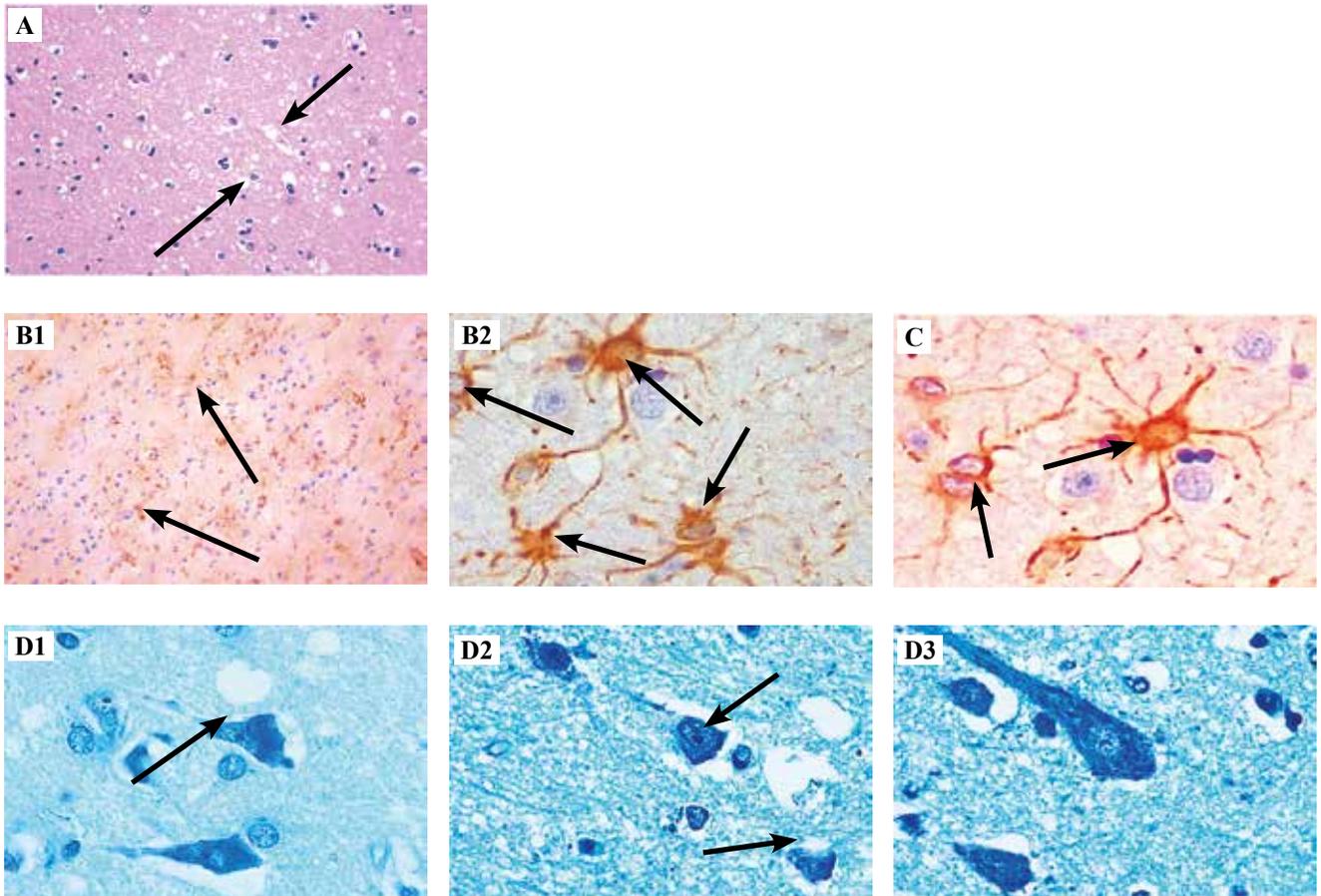


Рис. Микроскопические характеристики головного мозга у пациента с болезнью Крейтцфельда–Якоба.

A – губкообразная дегенерация коры головного мозга в виде мелких пустых вакуолей разного размера (*стрелки*). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

B1, B2, C – реактивный астроцитоз (*стрелки*). Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к GFAP. B1 – $\times 200$, B2, C – $\times 400$.

D1, D2, D3 – тигролиз вещества Ниссля и вакуолизация нейронов (*стрелки*). Окраска толуидиновым синим по Ниссля, $\times 400$.

Fig. Microscopic characteristics of the brain in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease.

A – spongiform degeneration of the cerebral cortex as small empty vacuoles of various sizes (*arrows*). H&E stain, $\times 200$.

B1, B2, C – reactive astrocytosis (*arrows*). IHC assay with antibodies to GFAP. B1 – $\times 200$, B2, C – $\times 400$.

D1, D2, D3 – tigrolysis of Nissl substance and neuronal vacuolation (*arrows*). Nissl toluidine blue stain, $\times 400$.

При окрашивании гематоксилином и эозином в исследуемом фрагменте головного мозга выявлена губчатая дегенерация головного мозга.

Нейродегенеративные изменения не являются специфическими, однако участвуют в патогенезе психических нарушений и характеризуются прогредиентным течением. Также при нейродегенерации наблюдается демиелинизация, которая проявляется накоплением в виде агрегатов вокруг нейронов и клеток глии основного белка миелина. При цитогистохимическом исследовании с антителами к МВР препарата головного мозга пациента выявлены изменения различных участков ткани головного мозга вследствие массивной гибели нейронов и последующего ауто-

лиза. Обнаружено патологическое накопление МВР в цитоплазме нейронов и перинеурально как признак демиелинизации [8].

В результате гибели большого числа нейронов активируется процесс замещения, что проявляется реактивным астроцитозом [10]. При ИГХ исследовании с антителами к GFAP препарата головного мозга пациента выявлен репаративный глиоз с разрастанием астроцитов.

Воспаление и лимфоцитарная инфильтрация несвойственны прионным болезням, однако при них наблюдается активация макрофагов как показатель возбуждения микроглии [10]. При ИГХ исследовании с антителами к CD68 препарата головного мозга па-

циента обнаружена воспалительная инфильтрация, представленная клетками микроглии.

В этом клиническом случае характерные нейродегенеративные изменения наблюдались во всех участках мозга, которые были взяты на аутопсии для гистологического исследования, а именно в хвостатых ядрах, скорлупе, коре лобных долей, теменной и височной доле. Данные результаты частично совпадают с исследованием F.Ö. Atalay et al., в котором изменения были выявлены в коре больших полушарий и полосатом теле, таламусе и коре мозжечка [10].

Схожие изменения в клиническом случае, описанном P. Salehi et al., затрагивали кору больших полушарий, головки хвостатых ядер и скорлупу [7]. Подобные локализации губкообразной дегенерации коры во многом обуславливают полиморфизм клинической симптоматики.

Таким образом, морфологическое исследование является ключевым в диагностике БКЯ и позволяет выявить признаки повреждения ткани головного мозга в результате патологического накопления прионов. Биопсия головного мозга при подозрении на БКЯ с наличием характерной клинической и инструментальной картины не проводится, так как не влияет на жизненный прогноз у таких пациентов [7]. Клиническая картина, лабораторные и инструментальные исследования являются вспомогательными [7].

Заключение

Прионные заболевания встречаются в клинической практике редко и трудны для диагностики из-за полиморфной клинической картины. Однако сочетание клинической картины – двигательных и чувствительных расстройств, афазии и нарушения зрения – с типичными изменениями на ЭЭГ и МРТ и характерными гистологическими признаками, которые включают губчатую дегенерацию коры головного мозга, признаки тигролиза вещества Ниссля, реактивный астроцитоз, демиелинизацию и активацию микроглии, позволяют поставить диагноз «спорадическая болезнь Крейтцфельдта–Якоба». На данный момент не разработаны эффективные методы лечения, а низкая клиническая настроенность дает возможность установить диагноз зачастую в терминальной стадии заболевания. Диагностика болезни Крейтцфельдта–Якоба имеет значение для разработки методов профилактики передачи прионного белка как возбудителя инкурабельного заболевания. В представленном случае болезнь Крейтцфельдта–Якоба была выявлена в терминальной стадии, а симптоматическая цитопротективная терапия не имела эффекта.

Информация об авторах

Джамал Фадиевич Галбацов – ординатор первого года обучения Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.
Марина Борисовна Борисенко – ординатор первого года обучения НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Р.В. Деев, А.М. Емелин.
Сбор и обработка материала – М.Б. Борисенко, Д.Ф. Галбацов, Н.Н. Соловьев.

Написание текста – М.Б. Борисенко, Д.Ф. Галбацов.

Редактирование – Р.В. Деев, А.М. Емелин.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – R.V. Deev, A.M. Emelin.

Collected the data and performed the analysis – M.B. Borisenko, D.F. Galbatsov, N.N. Soloviev.

Wrote the paper – M.B. Borisenko, D.F. Galbatsov.

Edited the manuscript – R.V. Deev, A.M. Emelin.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021; 20(3):235–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4.
- Keller A, Nuvolone M, Abakumova I, Chincisan A, Reimann R, Avar M et al. Prion pathogenesis is unaltered in a mouse strain with a permeable blood-brain barrier. *PLoS Pathog.* 2018;14(11):e1007424. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007424.
- Baldwin KJ, Correll CM. Prion disease. *Semin Neurol.* 2019; 39(4):428–39. DOI: 10.1055/s-0039-1687841.
- Manni G, Lewis V, Senesi M, Spagnolli G, Fallarino F, Collins SJ et al. The cellular prion protein beyond prion diseases. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20222. DOI: 10.4414/sm.w.2020.20222.
- Fiorini M, Bongianini M, Monaco S, Zanusso G. Biochemical characterization of prions. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;150:389–407. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.06.012.
- Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2017;17(2):113–21. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001571.
- Salehi P, Clark M, Pinzon J, Patil A. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Emerg Med.* 2022;52:267.e1–3. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.07.038.
- Frid K, Einstein O, Friedman-Levi Y, Binyamin O, Ben-Hur T, Gabizon R. Aggregation of MBP in chronic demyelination. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(7):711–21. DOI: 10.1002/acn3.207.
- Ciolac D, Racila R, Duarte C, Vasilieva M, Manea D, Gorincioi N et al. Clinical and radiological deterioration in a case of Creutzfeldt–Jakob disease following SARS-CoV-2 infection: hints to accelerated age-dependent neurodegeneration. *Biomedicines.* 2021;9(11):1730. DOI: 10.3390/biomedicines9111730.
- Atalay FÖ, Tolunay Ş, Özgün G, Bekar A, Zarifoğlu M. Creutzfeldt-Jakob disease: report of four cases and review of the literature. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31(2):148–52. DOI: 10.5146/tjpath.2013.01195.

Николай Николаевич Соловьев – врач-патологоанатом клинической больницы № 51.

Алексей Михайлович Емелин – научный сотрудник лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Роман Вадимович Деев – кандидат медицинских наук, доцент, первый заместитель директора НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Jamal F. Galbatsov – 1st-year Resident, S.M. Kirov Military Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0002-7328-7503>

Marina B. Borisenko – 1st-year Resident, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-2684-2017>

Nikolay N. Soloviev – Pathologist, Clinical Hospital No. 51.

<https://orcid.org/0009-0008-0554-5700>

Aleksei M. Emelin – Researcher, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>

Roman V. Deev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, First Deputy Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>