

УДК 616-003.821:616.9]:616.8-071

А.Н. АСТАШОНОК¹, Н.Н. ПОЛЕЩУК¹, Т.В. ДОКУКИНА², С.А. ГУЗОВ³

ИНФЕКЦИОННЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ И НЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ АМИЛОИДОЗЫ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

¹*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь;*

²*Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь;*

³*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь*

Проведено клинично-инструментальное обследование 210 пациентов с нейродегенеративными заболеваниями различного генеза (болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, болезнью Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ)), находившихся на обследовании и лечении в ГУ «РНПЦ психического здоровья», ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» в период с 2014-2021 гг. С использованием нейровизуализационного анализа охарактеризован паттерн патологических признаков, позволяющий оценивать глубину и выраженность дистрофических процессов в ЦНС. Иммунобиохимический анализ плазмы/сыворотки крови, а в ряде случаев и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), позволил во всех случаях установить выраженность экспрессии целого ряда патологических маркеров. Наиболее информативными методами для ранней диагностики БКЯ является сочетание клинично-инструментальных, патоморфологических, индикации PrP^{Sc}, а также иммунопатологических показателей плазмы крови и ЦСЖ уровней по таким критериям как фосфорилированный белок тау, нейрофиламенты легких цепей, нейронспецифическая енолаза, наличие определенных концентраций которых отражает аксональное повреждение нейронов, дезорганизацию микротрубочек цитоскелета, а также нарушение функциональной активности метаболической системы нейронов.

Ключевые слова: амилоидозы, болезнь Альцгеймера, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, диагностика, иммунобиохимический анализ, патоморфология.

Введение. С гиперпродукцией амилоида связано более 30 различных патологий, затрагивающих различные органы и системы организма человека [1,2]. Некоторые из них являются нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ), наиболее известными из которых считаются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая (васкулярная) деменция, болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ) и др. [3]. Практически все НДЗ ассоциированы с дисфункцией нейроглиальных белков. Аберрантный механизм в ЦНС может инициироваться в результате действия ряда патологических факторов, приводящих к конформационным изменениям в укладке церебральных белков, нарушениям их пространственной ориентации, аномальному протеолитическому расщеплению, снижению клиренса деградированного белка и т.д. [4]. Конформационно-измененные белки также накапливаются в ЦНС из-за неэффективности клеточных механизмов их удаления, что приводит к нарушению работы всего нейроглиакапиллярного комплекса, и, как следствие, определяет нейропатологические проявления.

Наиболее существенной особенностью всех этих патологических состояний является образование внутри- и вне клеток ЦНС агрегированных фибриллоподобных структур, именуемых амилоидом [5]. Амилоид представляет собой β-складчатую супервторичную структуру, формирующуюся в результате преобразования пептидов или белков из их растворимых функциональных состояний в сложноорганизованные агрегаты, откладывающихся в виде бляшек. Большинство церебральных амилоидозов носят спорадический характер, но некоторые из них связаны с генетическими мутациями, которые в большинстве случаев влияют на скорость развития заболевания и тяжесть его течения [6].

Существует особый класс инфекционных трансмиссивных нейродегенеративных патологий, которые могут передаваться от носителя к восприимчивому организму. Эти болезни связаны с аберрантно свернутым амилоидоподобным прионным белком, именуемым PrP^{Sc}, PrP^{RES} или PrP²⁷⁻³⁰ [7]. Прижизненная диагностика прионных заболеваний по ряду причин остается весьма сложной

задачей. Они демонстрируют очень разные клинические проявления у людей вследствие того, что проявляются в виде спорадических (спорадическая болезнь Крейтцфельда-Якоба (спБКЯ), фатальная семейная бессонница (спФСБ), прионопатия с переменной устойчивостью к протеазам) и генетических заболеваний, связанных с мутацией в гене PrP^C (гБКЯ, гФСБ, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера) [8]. Также прионные заболевания возникают при трансмиссии от инфицированных животных к человеку (новый вариант БКЯ) и проведении медицинских манипуляций или использовании препаратов животного происхождения (ятрогенные формы БКЯ.) [8,9]. Каждые из этих форм характеризуются полиморфизмом. Сходство многих признаков прионных расстройств с симптомами других неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация, паркинсонизм и т.д. затрудняет их клинико-инструментальную дифференциальную диагностику. В этой связи актуальным является выявление косвенных биомаркеров в крови и цереброспинальной жидкости (общий и фосфорилированный тау-белок, β -амилоид A β 42, нейрофиламенты L-цепей и др.). До настоящего времени углубленные исследования по количественному лабораторному определению данных показателей при различных амилоидозах фрагментарны, их систематизация не проводилась. Также практически не изучалась и возможная взаимосвязь концентрации биомаркеров с тяжестью клинического течения нейродегенеративного процесса. Неясно какова патогномоничная картина отдельных нозоформ амилоидозов, имеются ли различия между гистопатологическими изменениями, уровнем экспрессии биомаркеров нейродегенерации и клинической картины заболевания.

Целью работы явилось клинико-инструментальное обследование и анализ уровня иммунопатологических нейродегенеративных маркеров у пациентов с амилоидозами инфекционного и неинфекционного генеза.

Материалы и методы. *Характеристика групп пациентов и критерии выбора.* В основу работы положены результаты клинико-инструментального обследования 210 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в ГУ «РНПЦ психического здоровья», ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» в период с 2014-2021 гг. Из них 76 пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера (БА) составили основную анализируемую группу (возраст – 66-89 лет). Группа сравнения включала 134 пациента, из которых 126 (возраст – 69-90 лет) с деменцией сосудистого генеза (СД), 8 (возраст – 56-65 лет) – с деменцией мультифокального типа, т.е. болезнью Крейтцфельда-Якоба (БКЯ).

Клинико-неврологическое обследование включало уточнение жалоб, сбор анамнеза. Степень когнитивных дисфункций определяли по результатам оценки клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR). Для клинической верификации предполагаемого диагноза БА использовали международные диагностические критерии NINCDS-ADRDA и NIA-AA [10]. Диагноз СД устанавливали на основании наличия в анамнезе сосудистых взаимоотягачивающих факторов: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, дислипидемии и др.).

Критериями установления вероятной БКЯ являлась прогрессирующая деменция, включающая двигательные расстройства и поведения, нарушения корковых функций, зрения (зрительная диплопия), сочетание пирамидной и экстрапирамидной недостаточности, мозжечковая атаксия и др.

Нейропсихологическая диагностика проводилась для объективизации когнитивных нарушений, связанных с памятью, вниманием, мышлением и речью у пациентов с БА и СД. Использовались следующие методики и шкалы: краткая шкала оценки когнитивного статуса; тест «5 слов» тест рисования часов [11].

Для определения локализации и характера выраженности атрофии, выявления признаков нейродегенерации, сосудистого повреждения или другой патологии проводили нейровизуализационную диагностику методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Использовали аппарат «General Electric Optima 450 W» (производство США) с напряженностью поля 1,5 Тл для получения стандартных изображений в различных плоскостях. Оценивали наличие кортикальных поражений, инфарктов серого вещества мозга, состояние перивентрикулярного и подкоркового белого вещества, очагов хронического ишемического повреждения (микроангиопатии), таламических, ствольных нарушений, атрофии гиппокампа и т.д.

Лабораторные методы исследования. Для исследования забирали образцы крови, взятые путем венопункции из локтевой вены. Сыворотку крови получали сразу после взятия путем центрифугирования при 3000 оборотов в течение 15 минут. Надосадочную жидкость отделяли и хранили при -20°C для дальнейшего использования. Для получения плазмы использовали специальные пробирки, содержащие антикоагулянт. Образцы крови выдерживали в холодильнике

при +4 °С в течение 50 минут и центрифугировали при 3000 оборотов в течение 10-15 мин. Надосадочную жидкость переносили в отдельные пробирки, вносили коктейль ингибиторов протеаз (1мМ) и подвергали глубокой заморозке (-70°С) до использования.

Иммуноферментный анализ. Для количественного определения уровня маркеров нейродегенерации в клиническом материале использовали следующие коммерческие тест-системы: Аβ42 Elisa Kit (ЕН2685, Китай); MAPT (Microtubule associated protein tau) Elisa Kit (ЕН2030, Китай), Human Tau [pT181] phosphoELISA Kit (КНО0631, США), Human neurofilament- (light) (NF-L) chain Elisa Kit (EiAab, США), Human neuron specific enolase (NSE), Elisa Kit (Wuhan, США). Всего для проведения работы на каждый из анализируемых биомаркеров было протестировано 210 проб клинического материала (сыворотка и/или плазма крови), включая 46 проб цереброспинальной жидкости.

Патоморфологический анализ. Постмортальное исследование ткани головного мозга было проведено на секционном материале 4 умерших пациентов с диагнозом БА, 3 – с СД и 2 – с БКЯ. Для гистологического исследования вырезали фрагменты из наиболее информативных участков коры больших полушарий головного мозга (поля 1, 4, 10, 17, 21, 22, 39), мозжечка, таламуса, гиппокампа, стриаталлидарной системы, которые фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 2 недель с последующей заливкой в парафин. Из парафиновых блоков приготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, Кловер-Барреру.

Макроскопически оценивали массу головного мозга, наличие атрофического процесса в виде истончения извилин больших полушарий головного мозга, наличие заместительной наружной внутренней гидроцефалии, очагов серого и красного размягчения, ремалейционных кист.

Для БКЯ определяли присутствие типичной патоморфологической картины, включающей спонгиозное состояние головного мозга, гибель нейронов, астроцитарный глиоз, наличие или отсутствие амилоидных бляшек. Выраженность патологических процессов оценивали по 4-х крестной системе: – (отсутствие изменений), + (вариабельность изменений); + (единичные изменения), ++ (умеренные); +++ (тяжелые).

Дополнительно для подтверждения диагноза использовали сконструированные сенсорные покрытия, позволяющие выявлять протеазорезистентный прионный белок PrP^{Sc} [12].

Электронная микроскопия. Материал для электронной микроскопии, взятый из тех же областей мозга, что и для гистологического исследования, пропитывали и заливали смесью смол марки Spurr. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Ultracut E (Reichert Jung, Австрия) и исследовали на микроскопе JEM-1011 (Jeol, Япония) при увеличениях x6000–x200 000.

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ проводили в программе Statistica 7.0. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены как М (медиана) и интерквартильный размах [Q1;Q3 – процентиля]. Для сравнения количественных данных трех и более независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Для статистического анализа различия считали статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. *Клинико-инструментальное обследование.* В группе исследования деменция при БА с ранним началом (F00.0) была установлена в 11 случаях, деменция при БА с поздним началом (F00.1) – в 41 случае, деменция при БА атипичная или смешанного типа (F00.2) – в 24 случаях. Мужчин было 31, женщин – 45.

Неврологический статус пациентов с БА характеризовался очаговой симптоматикой. Выявленные расстройства затрагивали в основном рефлекторную сферу. Неврологические знаки отмечены у 26%. Слабость конвергенции выявлена у 7%, отклонение языка от средней линии – у 4%, незначительная асимметрия носогубных складок – у 13%, легкая асимметрия сухожильных и надкостничных рефлексов – у 8%. Частота встречаемости пирамидного синдрома составляла 22%, мозжечковых нарушений – 13%, бульбарного синдрома – 5%.

Глубина нарушений психических функций у пациентов с БА коррелировала с тяжестью и длительностью заболевания. У большинства пациентов (78%) отмечалась умеренная и тяжелая деменция. В клинической картине доминировали нарушения памяти (100%), у 55% пациентов выявлялась оптико-пространственная агнозия. Психопатологические проявления в виде дезориентировки в месте и времени, раздражительности, эмоциональной лабильности, спонтанной агрессии, сопротивлении помощи и уходу имели место в 72% случаев, бредовая симптоматика – у 38%. Снижение или утрата критичности к своему состоянию и заболеванию выявлялись у 100%

обследованных. Заболевание носило прогрессивный характер течения. При нейровизуализации (МРТ) у 72% пациентов выявлены признаки различной степени выраженности атрофические изменения гиппокампальной области височной доли, медиобазальных (медиальных) отделов коры головного мозга, увеличение размеров III желудочка, умеренное расширение рогов боковых желудочков, атрофия теменной области.

В нозологической структуре деменций сосудистого типа (F01) преобладали смешанная корковая и подкорковая деменция (F01.3) – 46%, мультиинфарктная деменция (F01.1) – 36%. Диагноз СД с острым началом (F01.0) установлен в 9%, подкорковая деменция (F01.2) – 5%, неуточненная СД (F01.9) – 4%. Мужчин было 59, женщин – 67.

Психопатологические и неврологические проявления имели связь с эпизодами острой недостаточности мозгового кровообращения, стойкой артериальной гипертензией. Слабость конвергенции выявлена у 27%, отклонение языка от средней линии – у 44%, незначительно выраженная асимметрия носогубных складок – у 24%, Повышение глубоких сухожильных рефлексов отмечено в 65%, разгибательные подошвенные ответные реакции – в 38%, мозжечковые нарушения – в 19,9%, бульбарная симптоматика (включая дизартрию и дисфагию) – в 38%, псевдобульбарный синдром с патологическими смехом и плачем – в 6% случаев. У 8% отмечались эпилептические приступы.

Расстройства психических функций у пациентов с СД были представлены нарушениями памяти, регуляторной функции деятельности и внимания разной степени выраженности – 100% случаев, у 65% пациентов выявлялись расстройства речи (афазия, агнозия, апраксия, парафразия). Раздражительность, эмоциональная лабильность, спонтанная агрессия, имели место в 68% случаев, бредовая симптоматика – в 44%. Признаки снижения или утраты способности ориентироваться в собственной личности, месте, времени, критичности к своему состоянию и заболеванию выявлялись у 100% обследованных. Заболевание носило волнообразный характер течения. При нейровизуализации у пациентов с СД на фоне изменений корковых структур выявлялись патологические процессы в глубоком белом веществе мозга в виде лакунарных инфарктов (микро, умеренного или выраженного «сливного» лейкоареоза) у 80%, у 56% – перивентрикулярный лейкоареоз; у 68% – корковая атрофия и гидроцефалия.

Диагноз БКЯ (F02.1) был установлен в 8 случаях, Мужчин было 3, женщин – 5. Неврологически симптоматика включала признаки мозжечковой атаксии – 88%, миоклонус – у 75%, гипокинезию – у 13%, зрительные нарушения в виде дефектов поля зрения, нечеткости, диплопии – у 63%, экстрапирамидные расстройства – 13% пациентов. Нарушения памяти и снижение внимания имели место у 88% пациентов с БКЯ. Тревожно-депрессивная симптоматика выявлена в 63% случаев, галлюцинации – в 38%. Данные нейровизуализации показали полиморфный характер патологических изменений. В режимах FLAIR и DWI усиление сигнала от коры имело место в 63% случаев, усиление сигнала от гиппокампа, таламуса, мозжечка и структур среднего мозга – в 75%, изменения только в коре головного мозга – в 24% случаев.

Количественное определение концентрации биомаркеров нейродегенерации в крови и ЦСЖ. На следующем этапе для выявления глубины выраженности дегенеративного процесса в ЦНС проводили иммуноферментный анализ (ИФА) образцов плазмы/сыворотки крови пациентов на наличие биомаркеров: β-амилоид 42 (Aβ42), общий тау, фосфорилированный Тау-белок (фосфоТау), нейрофиламенты L-цепей (НейрL), нейронспецифическая енолаза (НСЕ). Результаты суммированы в таблице 1.

Табл. 1. Уровень экспрессии маркеров нейродегенеративного процесса у пациентов с дементными состояниями

Клинический диагноз/число пациентов в группе	Концентрация анализируемых биомаркеров в крови и ЦСЖ				
	Плазма (пг/мл)	Плазма (пг/мл)	Плазма (пг/мл)	Сыворотка (пг/мл)	ЦСЖ (нг/мл)
	Aβ42	Общий тау	ФосфоТау	НейрL	НСЕ
БА (n=76)	11,02 [0;18]	67,9 [17,4;121,5]	11 [8,2;87,9]	31 [0;70,8]	9 [0;11,5]
СД (n=126)	9,04 [6,95;12,8]	34,03 [25,47;37,61]	38 [18;57]	14,85 [0;41]	8 [0;10]
БКЯ (n=8)	8,5 [2,5;11]	88,22 [17,51;103,37]	100,5 [9,5;133,5]	59,7 [49,55;66,1]	35 [10;99,5]

В концентрации белков (Аβ42, общий тау) у пациентов с БА, СД и БКЯ не было выявлено статистически значимых различий (для Аβ42: $p=0,15-0,72$, ($P>0,05$); для общего тау: $p=0,28-0,72$ ($p>0,05$), соответственно). Примечательно, что у пациентов с БКЯ отмечено незначительное снижение в плазме крови β-амилоида Аβ42 и повышение уровня общего белка тау. Причины низких количеств маркера нейродегенерации (Аβ42) в крови пациентов при выраженных неврологических проявлениях дискуссионны. Существует ряд гипотез, объясняющих снижение уровня Аβ42 при различных дементных состояниях, включая БКЯ. Амилоид Аβ42 секретируется в межклеточное пространство по круговому потоку, в котором циркулирует ЦСЖ. При физиологических состояниях этот белок существует в водорастворимой форме, и только лишь его отдельные фрагменты участвуют в амилоидогенезе [14]. Поскольку Аβ42 более гидрофобный, то его именно короткие фрагменты могут агрегировать и откладываться в виде амилоидных бляшек в ткани ЦНС. Более длинные полимерные фрагменты этого белка не выделяются в межклеточное пространство, что обусловлено особенностями анатомического строения глиолимфатической системы мозга [14]. Это затрудняет обнаружение агрегированных форм Аβ42 методом иммуноферментного анализа. Тем не менее, по мнению ряда исследователей, считается, что низкие количества Аβ42 являются предиктором неблагоприятного исхода заболевания, что актуально для проведения более углубленного нейровизуализационного анализа [14].

В отношении других биомаркеров (фосфоТау, НейрL, НСЕ) выявлены более статистически значимые различия в их концентрации (рисунок 1).

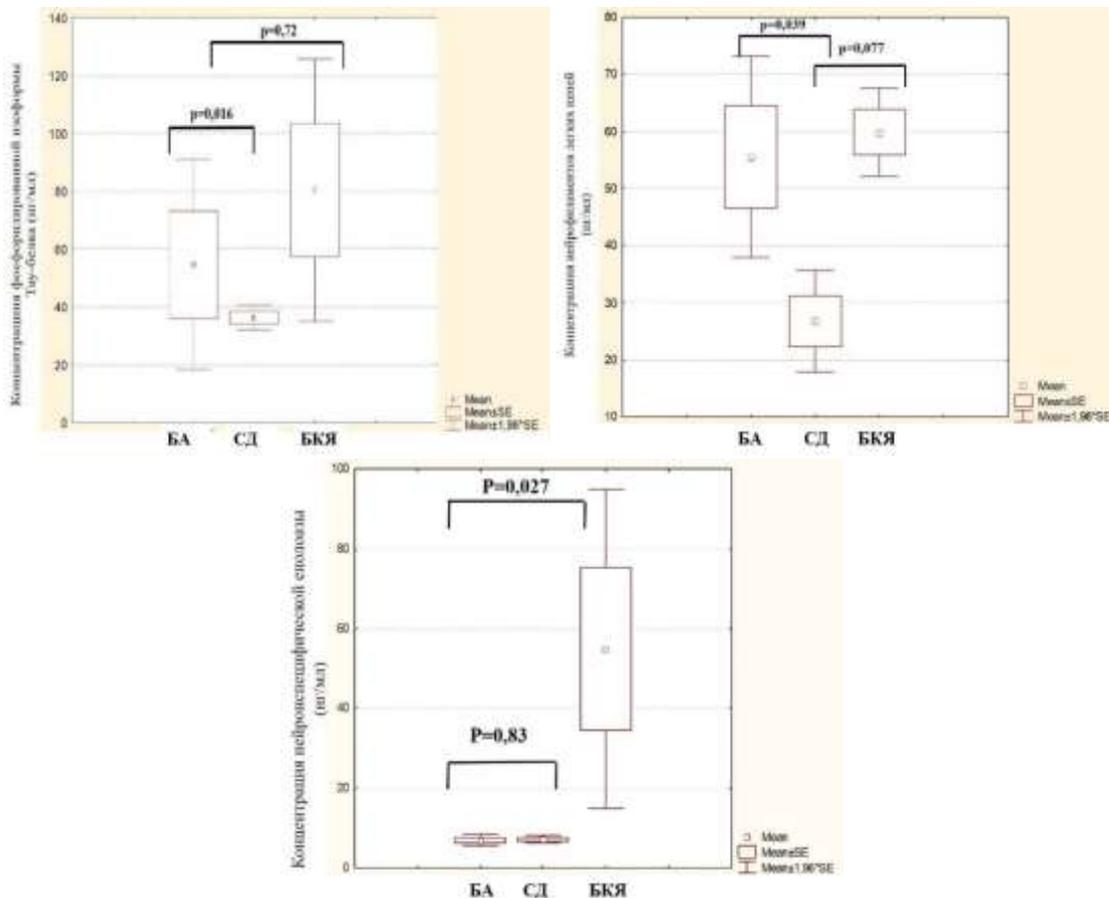


Рис. 1. Значимость различий в концентрации биомаркеров нейродегенерации по критерию Краскела-Уоллиса в группе пациентов с БА, СД и БКЯ

Установлено, что концентрации маркеров (фосфоТау, НейрL, НСЕ) были более значимо повышены в плазме/сыворотке крови у пациентов с БА и БКЯ. По уровню НейрL, в частности, удалось четко разделить пациентов с БКЯ и СД. Самый низкий результат по этому показателю при БКЯ более чем в два раза превышал количественные значения при СД. Концентрация в плазме крови фосфоТау, хотя и указывала некоторое совпадение между пациентами СД и БА, но более статистически значимые различия выявлены именно у пациентов с БКЯ. Это свидетельствует о значимой роли данного биомаркера для количественной оценки степени активности и

прогрессирования заболевания. Известно, что нейрофиламенты состоят из трех субъединиц: легкой (НейрL), средней и тяжелой цепи [15]. Выявление их выше показателей нормы (0-40 пг/мл) свидетельствует об аксональном повреждении нейронов. В ряде исследований также указывалось, что чаще всего высокие концентрации НейрL отмечались у лиц со спорадической БКЯ, имеющих генотипы MV2 и VV2 в 129 кодоне прионного гена PRNP [16].

Еще одним важным перспективным маркером, отмеченным в исследовании, была НСЕ. Достоверно чаще высокие уровни данного биомаркера регистрировались у лиц с БКЯ по сравнению с БА и СД. Известно, что НСЕ представляет собой один из типов гликолитического фермента енолазы. НСЕ является гамма-гомомером, доминирующим в нейронных и нейроэндокринных тканях. Концентрация этого биомаркера в сыворотке или ЦСЖ наиболее часто повышена при заболеваниях, которые ассоциируются с прогрессирующей гибелью нейронов. С учетом клинко-инструментальных данных данный тест, определяющий содержание фермента, может применяться в дифференциальной диагностике дементных состояний. Повышенная концентрация НСЕ (>20 нг/мл), как правило, свидетельствует о мультифокальном амилоидозе, таком, как болезнь БКЯ. Высокие уровни НСЕ указывают на неблагоприятный исход заболевания.

Патоморфологический анализ при БА, СД и БКЯ. С целью выявления специфических признаков, патогномичных для каждой формы нейродегенеративного процесса, у пациентов с диагнозами БА, СД и БКЯ, умерших в РНПЦ психического здоровья, проведена аутопсия.

При БА выявлялись признаки как сосудистого поражения головного мозга, так и атрофического нейродегенеративного процесса (сенильные амилоидные бляшки, нейрофибрилярные внутриклеточные сплетения). Макроскопически отмечали следующие признаки: общее уменьшение размеров мозга, различной степени выраженности атрофия вещества головного мозга (преимущественно височной и теменной доли), умеренно-выраженное расширение желудочковой системы и борозд коры, сосудистая ангиопатия. При микроскопическом исследовании регистрировалось диффузное уменьшение количества нейронов различных слоев (главным образом III и VI), отсутствие характерной радиальной исчерченности, изменение миелоархитектоники коры больших полушарий, а также цитоархитектоники нейрональных клеток (набухание тел нервных клеток, отсутствие вещества Ниссля, наличие в цитоплазме включений по типу липофусцина, формирование клеток-теней, нейронофагия).

Для СД в зависимости от коморбидной патологии макроскопически отмечали следующие признаки: уменьшение средних размеров мозга (с 1360 до 1030 и ниже), наличие очагов серого и красного размягчения, кист (преимущественно в области подкорковых ядер и белого вещества мозга), атрофия извилин больших полушарий, выраженная наружновнутренняя гидроцефалия. При микроскопическом исследовании наблюдалось заметное уменьшение количества нейронов коры больших полушарий (главным образом на уровне III наружного пирамидального слоя полей 4,17,21,22,39) с нарушением послойной и радиальной исчерченности. В белом веществе преобладали признаки диффузной пролиферации клеток макроглии, а в субэпендимальных отделах – мелкие кровоизлияния и очаги энцефаломалиции.

Учитывая, что при БА основным механизмом гибели нейронов является апоптоз, заключающийся в набухании сомы нейронов, конденсации и фрагментации ядра, разрушении цитоскелета с дегрануляцией эндоплазматического ретикулула и деструкции митохондриального матрикса). Такие характерные изменения нейронов отмечались гораздо реже при СД, что может свидетельствовать о важном патогенетическом признаке такого типа патологии.

При БКЯ макроскопически обнаруживалось снижение объема и массы головного мозга, сужение извилин, расширение борозд на конвексимальной поверхности коры больших полушарий, главным образом лобных и теменных долей, расширение III и боковых желудочков. Патоморфологические изменения головного мозга характеризовались триадой ключевых признаков: 1) спонгиозное состояние ткани мозга (*status spongiosus*); 2) гибель нейроглиальных клеток всех слоев коры (преимущественно III-V слой) по типу очаговой или диффузной мозаичности; 3) изменения цитоархитектоники астроцитов в виде их пролиферации и резко выраженной гипертрофии.

Ранняя диагностика и лечение заболеваний, приводящих к когнитивным расстройствам – одна из важнейших медицинских и социальных проблем современного общества. Каждое из нейродегенеративных заболеваний имеет различную эпидемиологию, клиническую симптоматику, лабораторные и нейровизуализационные особенности, невропатологию и лечение. Нейродегенеративные расстройства патологически характеризуются отложением аномальных белков в головном мозге. До настоящего времени не была разработана надежная и объективная

прижизненная диагностика заболевания. Также до настоящего времени не существовало эффективных методов идентификации биомаркеров, пригодных для широких скрининговых исследований, что влечет за собой искажение реальных данных в отношении эпидемиологической ситуации по данным нозологическим формам в РБ, в том числе и отсутствие возможности дифференциальной диагностики с различной неврологической патологией.

В этой связи актуальной задачей является экстраполирование полученных научных данных для систематизации патоморфологических, биохимических и наномолекулярных биомаркеры прогрессирования нейродегенеративного процесса для дифференциальной диагностики амилоидозов различного генеза (таблица 2).

Табл. 2. Сравнительная характеристика клинико-патоморфологических особенностей амилоидозов различного генеза – БА, СД и БКЯ

Патологические признаки	Амилоидозы		
	БКЯ	БА	СД
<i>1. Общие клинические паттерны заболевания</i>			
– Нарушения психических функций организма (память, мышление, речь, восприятие)	+++	+++	+++
– Псевдобульбарный синдром	+	+-	+
– Миоклонус	++	–	–
– Пирамидная и экстрапирамидная недостаточность	+++	+-	–
– Повышение функции сухожильных и надкостничных рефлексов	+	–	–
– Снижение мышечного тонуса, парезы конечностей	–	–	–
– Эпилептические припадки	–	+-	+-
– Атрофия, фибрилляции мышц конечностей, туловища	+-	–	–
– Гиперкинезы	++	–	–
– Офтальмологические нарушения	++	+	+
– Мозжечковые нарушения	++	+	+
– Снижение массы тела на терминальной стадии, кахексия	++	++	++
– Патологический тип дыхания	Бульбарный	Смешанный	Смешанный
<i>2. Основные патоморфологические признаки</i>			
– Гибель нейронов передних рогов спинного мозга	–	–	–
– Гибель нейронов коры больших полушарий, подкорковых и базальных ядер	+++	–	–
– Диффузное уменьшение числа нейронов всех слоев коры больших полушарий	+++	+++	+++
– Спонгиоз белого вещества спинного и головного мозга	+-	–	–
– Спонгиоз серого вещества головного мозга (нейропиля)	+++	–	–
– Пролиферация астроглии, клазматодендроз астроцитов	+++	+-	+-
– Демиелинизация белого и серого вещества головного и спинного мозга	–	–	–
– Сосудистая-инфильтративная реакция	–	–	–
– Периваскулярный отек головного мозга с признаками периваскулярной энцефаломалиции	–	+-	+++
– Умеренно выраженные признаки внутренней и наружной атрофии головного мозга в виде расширения желудочковой системы	+-	+++	+++
– Наличие в субэпендимальных отделах мелких кровоизлияний и очагов энцефаломалиции	–	+-	+++

Известно, что различные нозологические формы деменций (кортикальные, субкортикальные, смешанные, мультифокальные) имеют четкую патоморфологическую основу, связанной с активацией и пролиферацией астроглии, прогрессирующей гибели нейронов различных слоев коры, подкорковых структурах, белом веществе мозга [4]. Однако истинные причины и механизмы, обуславливающие развитие данного процесса для многих заболеваний ЦНС остаются по-прежнему малоизученными. Таким образом, актуальным является поиск и исследование ранних (на додементной стадии) высокочувствительных и специфичных биомаркеров с использованием не инвазивных или малоинвазивных методов диагностики.

Заключение. Охарактеризован паттерн патологических признаков, позволяющий оценивать глубину и выраженность дистрофических процессов в ЦНС. Выявлены статистически значимые различия в концентрации трех биомаркеров (фосфоТау, НейрL, НСЕ), что позволило получить дополнительные маркеры выраженности и локализации нейродегенеративного процесса и уже на лабораторном уровне дифференцировать не трансмиссивные амилоидозы (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция) от инфекционных (трансмиссивных) – болезни Крейтцфельда-Якоба. Полученные данные позволили расширить возможности оценки структурно-функционального состояния нейроглиакапиллярного комплекса и более достоверно спрогнозировать течение и исход заболевания.

Литература

- [1]. *Picken M.M.* The pathology of amyloidosis in classification: A review // *Acta Haematologica*. 2020. Vol. 143. P. 322–334.
- [2]. *Aneeqa N., Saima Z., Inga Z.* Neurodegenerative proteinopathies in the proteoform spectrum – tools and challenges // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 1–15.
- [3]. *Dugger B.N., Dickson D.W.* Pathology of Neurodegenerative Diseases // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017. Vol. 9. P. 1–22.
- [4]. *Jellinger K.A.* Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update // *J. Cell Mol. Med.* 2010. Vol. 14. P. 457–487.
- [5]. *Treusch S., Cyr D.M., Lindquist S.* Amyloid deposits: Protection against toxic protein species? // *Cell Cycle*. 2009. Vol. 8. P. 1668–1674.
- [6]. *Rostagno A., Holton J. L., Lashley T., Revesz T., Ghiso J.* Cerebral amyloidosis: amyloid subunits, mutants and phenotypes // *Cell Mol. Life Sci.* 2010. Vol. 67. P. 581–600.
- [7]. *Sigurdson C.J., Bartz J.C., Glatzel M.* Cellular and molecular mechanisms of prion disease // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2019. Vol 14. P. 497–516.
- [8]. *Saá P., Harris D.A., Cervenakova L.* Mechanisms of prion-induced neurodegeneration // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2016. Vol. 18. P. 1–18.
- [9]. *Diack A.B., Bartz J.C.* Experimental models of human prion diseases and prion strains // *Handbook of Clinical Neurology*. 2018. Vol. 153. P. 69–84.
- [10]. *Jack C.R., Albert J.M., Knopman D.S., McKhann G.M., Sperling R.A., Carillo M., Thies W., Phelps C.H.* Introduction to Revised Criteria for the Diagnosis of Alzheimer’s Disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroups // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7. P. 257–262.
- [11]. Метод определения когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера: инструкция по применению № 125-1120: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 07.12.2020 / Т.В. Докукина [и соавт.]. – Минск, 2020. – 16 с.
- [12]. *Асташинок А.Н., Докукина Т.В., Полецук Н.Н., Рубаник Л.В., Махров М.В., Шеремет Е.А.* Вариабельность биомаркеров (амилоидов Аβ40, Аβ42, белков тау, PrP₂₇₋₃₀) у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с другими психическими и нейродегенеративными заболеваниями // *Здравоохранение*. 2017. № 12. С. 33–40.
- [13]. *Fagan A.M., Head D., Shah A.R., Marcus D., Mintun M., Morris J.C., Holtzman D.M.* Decreased CSF Aβ42 correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly // *Ann Neurol*. 2009. Vol. 65. P. 176–183.
- [14]. *Janelidze S., Stomrud E., Palmqvist S., Zetterberg H., Westin D. van, Jeromin A., Song L., Hanlon D., Hehir C.A Tan, Baker D., Blennow K., Hansson O.* Plasma β-amyloid in Alzheimer’s disease and vascular disease // *J. Nature*. 2016. Vol. 6. P. 1–11.
- [15]. *Yuan A., Nixon R.A.* Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies // *Front Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 1–28.
- [16]. *Kanata E., Golanska E., Villar-Piqué A., Karsanidou A., Dafou D., Xanthopoulos K., Schmitz M., Ferrer I., Karch A., Sikorska B., Liberski P., Sklaviadis T., Zerr I., Llorens F.* Cerebrospinal fluid neurofilament light in suspected sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *J. Clin. Neurosci.* 2019, Vol. 60. P. 124–127.

A.N. ASTASHONOK¹, N.N. POLESHCHUK¹, T.V. DOKUKINA², S.A. GUZOV³

INFECTIOUS TRANSMISSIBLE AND NON-TRANSMISSIBLE AMYLOIDOSES: CLINICAL LABORATORY AND IMMUNOPATHOLOGICAL MARKERS OF THE DEGENERATIVE PROCESS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

¹*Republican Research & Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus;*

²*Republican Research and Practice Mental Health Center, Minsk, Belarus;*

³*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

Summary

The clinical and instrumental examination of 210 patients with neurodegenerative disorders (Alzheimer's disease, vascular dementia, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), was performed. Using brain imaging analysis, the pattern of pathological signs, allowing us to evaluate the depth and severity of dystrophic processes in the CNS, was characterized. Immunobiochemical analysis of blood plasma or serum and in some cases of cerebrospinal fluid (CSF) allowed to determine in all cases the expression of a number of pathological biomarkers. The most informative methods for early diagnosis of CJD is clinical and instrumental examination of patient, pathomorphological analysis, as well as laboratory analysis of blood plasma and CSF levels of the tau phosphorylated, neurofilaments light chain and neuronspecific enolase.

Key words: amyloidosis, Alzheimer's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, diagnosis, immunobiochemical analysis, pathomorphology.