

могут служить маркерами области повреждения волокон синувентрального нерва, и, соответственно, места травматизации позвоночного столба.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сивцева С.А. Особенности оказания медицинской помощи (в зависимости от этиологии повреждающего агента) при массовом поступлении пострадавших с болевыми синдромами вследствие различных травмы / С.А. Сивцева // Российский медицинский журнал. – 2016. – #25. – С. 1687-1693.
2. Fundaun J. Nerve pathology and neuropathic pain after whiplash injury: a systematic review and meta-analysis / J. Fundaun, M. Kolski, G. Baskozos // Pain. – 2022; 163(7): e789-e811.
3. Касаткин Д.С. «Неспецифические» боли в шее: тактика ведения пациента / Д.С. Касаткин // Терапевтическая неврология. – год. – Т.14, #2. – С. 65-70.
4. Licciardone J.C. Osteopathic manipulative treatment for low back pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J.C. Licciardone, A.K. Brimhall, L.N. King // BMC Musculoskelet Disord. – 2005; 4; – P: 6-43.
5. Becker S. Ablation of the basivertebral nerve for treatment of back pain a clinical study / S. Becker, A. Hadjipavlou, H.M. Heggeness // Spine J. - 2017; 17(2): 218-223.
6. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека // Медицина, Москва. – 1981. – том 3. – с. 174-176
7. Anderson C. A narrative review on cervical interventions in adults with chronic whiplash-associated disorder / C. Anderson, E. Young, T. Tong, N. Reed // BMJ Open Sport & Exercise Medicine. – 2018.

Сведения об авторах

А.А. Кузнецов* – студент

М.А. Рубинов – Доцент, кандидат медицинских наук

Е.В. Телегина – доцент, кандидат медицинских наук

Information about the authors

A.A. Kuznetsov* – second year student

M.A. Rubinov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

E.V. Telegina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

aleksandrkuznesov@yandex.ru

УДК 616.8-085.84

КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР (СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) БОЛЕЗНЬ ГАЛЛЕРВОРДЕНА-ШПАТЦА

Мария Дмитриевна Орлова¹, Марина Валентиновна Нестерова^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

²ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и
охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена-Шпатца – редкое ауточомно-рецессивное заболевание, которое поражает преимущественно базальные ганглии и связано с накоплением в головном мозге железа. Нами описана пациентка с атипичной формой БГШ. Наиболее характерными признаками данного заболевания являются синдром паркинсонизма, различные виды гиперкинезов, пирамидные знаки, снижение когнитивных функций, пигментная ретинопатия и атрофия зрительных нервов. На МРТ у пациентки выявлены характерные изменения в области медиального сегмента бледного шара (симптом «глаз тигра»). Рассмотрены особенности клинических проявлений БГШ, вопросы диагностики и современного лечения.

Цель исследования – рассмотреть особенности клинических проявлений БГШ, вопросы диагностики и современного лечения. **Материал и методы.** Проведен литературный обзор патоморфологии, патогенеза, классификации, дифференциальной диагностики, полиморфизма клинических проявлений, диагностических и лечебных подходов БГШ. Проведен неврологический осмотр пациентки, также описана МРТ-картина данной пациентки и проведена дифференциальная диагностика данного заболевания. **Результаты.** Обнаружена атипичная форма БГШ. Проведен литературный обзор патоморфологии, патогенеза, классификации, дифференциальной диагностики, полиморфизма клинических проявлений, диагностических и лечебных подходов данной патологии. **Выводы.** Поставлен диагноз и назначено оптимальное лечение.

Ключевые слова: пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, болезнь Галлервордена-Шпатца, паркинсонизм, дистония, тремор, когнитивные нарушения.

CLINICAL REVIEW (OWN OBSERVATION) GALLERVORDEN-SPATZ DISEASE

Maria D. Orlova¹, Marina V. Nesterova^{1,2}

¹Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics

Ural state medical university

²Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Gallervorden-Spatz disease) is a rare autosomal recessive disease that mainly affects the basal ganglia and is associated with the accumulation of iron in the brain. We have described a patient with an atypical form of BGS. The most characteristic signs of this disease are Parkinsonism syndrome, various types of hyperkinesia, pyramidal signs, cognitive decline, retinopathy pigmentosa and optic nerve atrophy. The patient's MRI revealed characteristic changes in the medial segment of the pale globe (the "tiger's eye" symptom). The features of clinical manifestations of BGS, issues of diagnosis and modern treatment are considered. **The purpose of the study** is to

consider the features of clinical manifestations of BGS, issues of diagnosis and modern treatment. **Material and methods.** We have conducted a literary review of pathomorphology, pathogenesis, classification, differential diagnosis, polymorphism of clinical manifestations, diagnostic and therapeutic approaches of this pathology. **Results.** The diagnosis was made and optimal treatment was prescribed. **Conclusions.** The diagnosis was made and the optimal treatment was prescribed. **Keywords:** pantothenate kinase-associated neurodegeneration, Gallervorden-Spatz disease, parkinsonism, dystonia, tremor, cognitive impairment.

ВВЕДЕНИЕ

Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена-Шпатца (БГШ)) – это редкое наследственное дегенеративное прогрессирующее заболевание нервной системы, связанное с накоплением железа в базальных ганглиях, которое проявляется экстрапирамидными, пирамидными и когнитивными нарушениями, а также в некоторых случаях эпилептическими припадками и пигментной дегенерацией сетчатки [1].

Впервые эта болезнь была описана в 1922 году немецкими нейроморфологами Ю. Галлерворденом и Г. Шпатцем. Распространенность этой патологии крайне редка: 1:1 000 000. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. В настоящее время идентифицировано 12 генов, при мутации которых могут привести к развитию БГШ. Установлено, что наследование этой патологии происходит по аутосомно-рецессивному типу, встречается как в спорадических, так и семейных случаях. Самой частой формой БГШ является нейродегенерация, ассоциированная с мутацией гена пантотенаткиназы-2 (pantothenate kinase 2, PANK2), который локализуется на коротком плече 20-й хромосомы и экспрессируется в базальных ганглиях и в сетчатке. Характерна дифференциация генетического дефекта при БГШ с ранним началом и поздним началом. Так, при БГШ с ранним началом генетический дефект в локусе PANK-2 выявляется в 100% случаев, а при БГШ с поздним началом – только в 35% случаев [1, 2].

Ранее заболевание диагностировалось лишь посмертно по данным аутопсии. После внедрения в практическую неврологию МРТ стала возможна прижизненная постановка диагноза.

Прорыв в изучении этиологии был сделан в 2001 г., когда было установлено, что в основе заболевания лежит генетический дефект, обуславливающий нарушения в синтезе фермента пантотенаткиназы, что приводит к избыточному накоплению цистеина в базальных ганглиях. Цистеин связывает ионы железа, являющиеся кофактором реакций перекисного окисления с образованием свободных радикалов, важно отметить, что при этом общий обмен железа не страдает. Морфологически на месте разрушенных нейронов формируется глиоз, который придает пораженным тканям губчатый вид. Патоморфологические маркеры позволяют отнести БГШ к группе болезней, названных синуклеинопатиями, к которым также относятся болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия [2].

Из-за того, что характер мутации может быть разным, то и заболевание протекает в различных клинических вариантах. Выделяют следующие клинические формы БГШ: ранняя (классическая), с дебютом в 4–10 лет, ювенильная с началом в 10–18 лет и поздняя взрослая (атипичная), с началом после 18 лет [2].

Патогенез данного заболевания сейчас активно изучается, уже в ряде статей доказано, что предшественниками синтеза КоА являются витамин В5 и пантотенат. В проведенном эксперименте (Alvarez-Cordoba et al. 2019) недостаточное количество пантотеновой кислоты в рационе мышей приводило к двигательным расстройствам, но накопления в базальных ганглиях железа не происходило.

Основополагающим методом диагностики болезни Галлервордена-Шпатца выступает МРТ. Во всех типичных вариантах патологии в режиме T2 на МРТ головного мозга определяется расположенная в области бледного шара гиперинтенсивная зона овальной формы, окруженная еще большей гипоинтенсивной зоной. Подобная МРТ-картина является патогномоничной и получила название «глаз тигра». Гипоинтенсивная зона представляет собой «глаз», а гиперинтенсивная — его «зрачок».

К обязательным критериям БГШ относят: дебют заболевания в первые два десятилетия жизни, прогрессирование симптомов: потеря двигательной активности в первые 10–15 лет (классическая форма) или 15–40 лет (атипичная форма) после начала заболевания, а также экстрапирамидную дисфункцию (дистония, ригидность, хореоатетоз).

К дополнительным критериям относятся: вовлечение кортикоспинального тракта, прогрессирующая когнитивная дисфункция, пигментная дегенерация сетчатки и/или атрофия зрительного нерва, эпилептические приступы, семейный анамнез (аутосомно-рецессивный тип наследования), характерная МРТ-картина: «глаза тигра», аномальные цитосомы в циркулирующих лимфоцитах, акантоцитоз эритроцитов.

Дифференциальная диагностика проводится с хореей Гентингтона, болезнью Вильсона-Коновалова, хореоакантоцитозом, болезнью Мачадо-Джозефа.

Цель исследования – рассмотреть особенности клинических проявлений БГШ, вопросы диагностики и современного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен литературный обзор патоморфологии, патогенеза, классификации, дифференциальной диагностики, полиморфизма клинических проявлений, диагностических и лечебных подходов БГШ. Проведен неврологический осмотр пациентки, также описана МРТ-картина данной пациентки и проведена дифференциальная диагностика данного заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание клинического варианта этой редкой патологии: больная А., 20 лет, обратилась на прием к неврологу ФБУН ЕМНЦ ПОЗРП Роспотребнадзора г. Екатеринбург с жалобами на периодическую дрожь в руках, нарушение речи, «подтягивание» правой ноги под себя. Дебют

заболевания в 2018 году: дрожание головы, тремор рук, заикание. МРТ-картина показала гипointенсивные области в базальных ганглиях («глаза тигра»). Из семейно-наследственного анамнеза известно, что родители находятся в близкородственном браке.

В неврологическом статусе: мелко-размашистый нистагм в горизонтальном направлении с обеих сторон, положительный тест саккад справа в вертикальной плоскости при выполнении теста двух карандашей, парез небной занавески справа, гипертонус нижней конечности справа (по дистоническому типу), постурально-кинетический тремор, синдром беспокойных рук и ног, тремор век, тремор головы (по типу «нет-нет»), отмечается легкое промахивание при выполнении пальценосовой пробы. Со стороны вегетативной сферы выявлено: нарушение функций тазовых органов (недержание мочи). Пациенткой отмечаются нарушение сна. Речевые нарушения: речь стала более тихая и утеряна плавность (со слов родителей), легкие когнитивные нарушения в тесте Mini-Cog (пациентка не вспомнила 1 слово), в тесте на счет – 4 правильных ответа из 5, отрицательный результат тест рисования часов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время терапия направлена на конкретные проявления заболевания Галлервордена-Шпатца. В то же время исследования сосредоточены на более точном понимании основной причины этого расстройства, что, в итоге, может помочь найти более комплексное лечение данного синдрома. Так, например, доказано, что тремор лучше всего реагирует на дофаминергические агенты [1]. В связи с этим пациентам с БГШ назначаются агонисты дофаминовых рецепторов или амантадины [2]. Агонисты допаминовых рецепторов проникают в кровоток головного мозга, где связываются с дофаминергическими рецепторами, проявляя высокое сродство и селективность по отношению к типу D₂ и D₃, уменьшая дефицит двигательной активности за счет стимулирования этих рецепторов в полосатом теле. Кроме того, препараты данной группы проявляют активность антагониста двух основных α-адренергических рецепторов ЦНС (типа α_{2A} и α_{2C}) [3]. С целью коррекции когнитивных нарушений применяют средства, улучшающие нейромедиаторный обмен [2]: холиномиметики и ингибиторы холинэстеразы. Так как классическая РКАН возникает в результате полного отсутствия фермента пантотенаткиназы, а атипичная- в результате серьезного дефицита активности фермента, то актуальным считается дополнительный прием пантотената [4]. Эта тактика лечения основана на идее, что функционально слабый фермент может работать лучше при более высоких концентрациях его субстратов. Способность высоких доз пантотената преодолевать частично нарушенный гетеродимер PANK подтверждается исследованиями *in vitro*. Ожидается, что регистрация испытаний завершится в январе 2024 года.

В 2019 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по эффективности, безопасности и переносимости фосметпантотената, заместительной терапии

фосфопантотенатом, у пациентов с нейродегенерацией, ассоциированной с пантотенаткиназой (ПКАН) [5]. В ходе этого лечения был разработан Фосметпантотенат (Сан-Диего, Калифорния) в качестве заместительной терапии. Но в результате исследования стало известно, что данный препарат имеет плохую проницаемость клеточной мембраны и его системное введение не восстанавливало уровни КоА в клеточной и мышечной моделях с генетической делецией PANK. Поэтому исследование не достигло своей первичной конечной точки по ПКАН-ADL и не продемонстрировало значимых различий между группами фосметпантотената и плацебо по каким-либо вторичным показателям [6].

Также было разработано соединение, родственное 4-фосфопантотеину, S-acetyl-40-фосфопантотеин (P-PantSAc, TM-1803) [1]. Исследования на клеточных линиях и животных моделях показали, что он стабилен в сыворотке крови, обладает низкой токсичностью для клеток человека и дрозофилы, предотвращает летальность личинок дрозофилы и полностью восстанавливает уровни CoA и возвращает аномальные фенотипы в норму. Предлагаемые будущие исследования включают вопрос о том, может ли P-PantSAc преодолевать гематоэнцефалический барьер и может ли он спасти пациентов с БГШ [6].

Кроме того, в качестве потенциальной стратегии лечения ПКАН было предложено введение экзогенного КоА [1]. Добавление КоА *in vitro* приводило к восстановлению функциональности нейронов, ингибированию гибели клеток, предотвращению образования активных форм кислорода и восстановлению биосинтеза гема и дыхательной активности. В модели ПКАН у рыбок данио введение КоА противодействовало развитию ПКАН-подобного аномального фенотипа. КоА также предотвращал вызванную НоPan летальность личинок у дрозофилы.

Другая серия низкомолекулярных соединений для лечения БГШ, пантазины, разрабатывается с целью увеличения уровня КоА путем активации альтернативных изоформ семейства ферментов пантотенаткиназ. Существуют три изоформы пантотенаткиназы, которые широко экспрессируются в организме, включая головной мозг, и все эти изоформы подавляются ацетил-КоА. Пантазины являются аллостерическими активаторами всех трех изоформ пантотенаткиназы. Они связываются с ферментами, предотвращая их ингибирование ацетил-КоА, и тем самым активируют синтез КоА. Например, PZ-2891 занимает пантотенатный карман, взаимодействует с поверхностью димера и образует комплекс фермента пантотенаткиназы с АТФ, Mg²⁺ и PZ-2891. Образовавшийся комплекс, в котором связывание PZ-2891 с одним протомером блокирует противоположный протомер в конститутивно активной конформации, является невосприимчивым к ингибированию ацетил-КоА. Пантазины были разработаны таким образом, чтобы преодолевать гематоэнцефалический барьер и точно соответствовать характеристикам наиболее успешных препаратов для лечения ЦНС. PZ-2891 и родственные пантазины повышают уровни КоА в печени и мозге мышей после перорального введения. В нокаутной мышечной модели нейронального

дефицита КоА у мышей, получавших PZ-2891, наблюдались повышенные уровни КоА в мозге, прибавка в весе, улучшение подвижности и увеличение продолжительности жизни. Оптимизированный пантазин, ВВР-671, получил статус орфанного препарата от FDA в 2020 году, а испытание фазы 1 на здоровых добровольцах запланировано на 2021 год [1].

ВЫВОДЫ

На основании данных анамнеза, клинических симптомов, результатов нейровизуализации и генетического обследования пациентке был поставлен диагноз «БГШ, атипичная форма». Назначено лечение: Мирапекс ПД (Прамипексол) внутрь 0,375 мг; Брейнмакс в/м 2,5 мл/сут в течение 1 месяца, с последующим переходом на пероральный прием; ботулинотерапия (коррекция дискинезии в правой нижней конечности).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nivedita Thakur, Thomas Klopstock, Suzanne Jackowski, Enej Kuscer, Fernando Tricta, Aleksandar Videnovic .Rational Design of Novel Therapies for Pantothenate Kinase–Associated Neurodegeneration Movement Disorders, Vol. 36, No. 9, 2021.
2. С.В. Копишинская, С.В. Макушина, А.В. Густов, Е.В. Паршина. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена-Шпатца) Медицинский Альманах. № 1 (25) март 2013
- 3.Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России . URL: <https://www.vidal.ru>
- 4.Alvarez-Cordoba M, Fernandez Khoury AF, Villanueva-Paz M, et al. Pantothenate rescues iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration depending on the type of mutation. Mol Neurobiol 2019;56:3638–3656.
- 5.Jeong SY, Hogarth P, Placzek A, et al. 4'-Phosphopantetheine corrects CoA, iron, and dopamine metabolic defects in mammalian models of PKAN. EMBO Mol Med 2019;10489.
- 6.Di Meo I, Colombelli C, Srinivasan B, et al. Acetyl-40 - phosphopantetheine is stable in serum and prevents phenotypes induced by pantothenate kinase deficiency. Sci Rep 2017;7:11260

Сведения об авторах

Орлова М.Д.* – студент

Нестерова М.В. – профессор

Information about the authors

Maria D. Orlova* – student

Marina V. Nesterova – Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
mariaorlova21874@gmail.com