

УДК 616.8-007:18-07

## ПАНТОТЕНАТКИНАЗА-АССОЦИИРОВАННАЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ (БОЛЕЗНЬ ГАЛЛЕРВОРДЕНА-ШПАТЦА)

С.В. Копишинская, С.В. Макушина, А.В. Густов, Е.В. Паршина,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,  
ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

*Копишинская Светлана Васильевна – e-mail: kopishinskaya@gmail.com*

Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена-Шпатца (БГШ)) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое поражает преимущественно базальные ганглии и связано с накоплением в головном мозге железа. Нами описаны пациенты с двумя клиническими формами: с классической ранней и атипичной поздней. Наиболее характерными признаками заболевания являются синдром паркинсонизма, различные виды гиперкинезов, пирамидные знаки, снижение когнитивных функций, пигментная ретинопатия и атрофия зрительных нервов. На МРТ у пациентов выявлены характерные изменения в области медиального сегмента бледного шара (симптом «глаз тигра»). Рассмотрены особенности клинических проявлений БГШ, вопросы диагностики и лечения.

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

Pantotenatkinasa-associated neurodegeneration (Hallervorden-Spatz disease (HSD)) – a rare autosomal recessive disease that affects mainly the basal ganglia and is associated with accumulation of iron in the brain. Presented in two clinical variants: classical early and atypical later. The most characteristic symptoms of the disease are parkinsonism syndrome, various types of hyperkineses, pyramidal signs, cognitive decline, and sometimes pigmentary retinopathy and optic atrophy. MRI revealed characteristic changes in the medial segment of the globus pallidus (a symptom of «Eye-of-the-tiger»). The features of the clinical manifestations HSD, issues of diagnosis and treatment.

**Key words:** Pantotenatkinasa-associated neurodegeneration, Hallervorden-Spatz disease, parkinsonism, dystonia, tremor, cognitive impairment.

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. Впервые эта болезнь была описана в 1922 году немецкими нейроморфологами Ю. Галлерворденом и Г. Шпатцем. Истинная распространенность этой патологии остается неизвестной. Установлено, что наследование этой патологии происходит по аутосомно-рецессивному типу, встречается как в спорадических, так и семейных случаях. Патологический ген локализуется на коротком плече 20-й хромосомы. Характерна дифференциация генетического дефекта при БГШ с ранним началом и поздним началом. Так, при БГШ с ранним началом генетический дефект в локусе PKAN-2

выявляется в 100% случаев, а при БГШ с поздним началом – только в 35% случаев [1, 2].

Значительный прорыв существующих знаний о механизмах развития этой болезни произошел в 2001 году, когда был выявлен этот патологический ген, ответственный за синтез фермента пантотенаткиназы, что приводит к избыточному накоплению цистеина в базальных ганглиях. Цистеин связывает ионы железа, являющиеся кофактором реакций перекисного окисления с образованием свободных радикалов. Надо 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.

Так как характер мутации может быть различным, то и заболевание протекает в разных 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].

Ранняя форма БГШ проявляется затруднением ходьбы вследствие нарастающей дистонии, ригидности, спастичности и постуральных нарушений, приводящих к частым падениям. Спастичность и ригидность мышц распространяется и на бульбарные мышцы, что нарушает артикуляцию и глотание. Психические расстройства отмечаются уже на ранних стадиях заболевания в виде ухудшения памяти, агрессивности, асоциального поведения. Могут наблюдаться тремор, хореоформные гиперкинезы, миоклонии, эпилептические припадки. В 30% случаев развивается синдром паркинсонизма в виде гипокинезии, ригидности, иногда тремора покоя. Эта форма отличается наиболее быстрым темпом прогрессирования и даже утратой способности к самостоятельному передвижению в течение 10–15 лет.

Ювенильная форма характеризуется дебютом в виде фокальной (конечностной, оромандибулярной) дистонии. Для больных этой категории типичны психические, поведенческие и когнитивные расстройства. Темп прогрессирования симптомов этой формы более медленный.

При позднем начале (встречается реже, не более 15% всех случаев болезни) БГШ протекает более доброкачественно. Первыми признаками являются нарушения речи в виде палилалии, тахилалии и дизартрии, которые возникают вследствие развития гипокинезии, дистонии периоральных мышц и псевдобульбарного синдрома. В дальнейшем развивается синдром паркинсонизма в сочетании с дистонией и спастичностью. Психические расстройства проявляются резкими колебаниями настроения, нарастанием в дальнейшем когнитивных расстройств вплоть до деменции.



**РИС.**  
Типичный МРТ-паттерн «глаз тигра» при болезни Галлервордена-Шпатца.

Многие годы БГШ выявляли только посмертно. Однако в связи с широким внедрением в повседневную практику метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) появилась возможность прижизненной диагностики этой патологии. Характерным в 100% случаев МРТ-паттерном при БГШ считают симметричную овальную гиперинтенсивную зону в области бледного шара внутри более обширной гипointен-

сивной зоны. Этот типичный симптом БГШ называют «глазом тигра», и его формирование связано с внеклеточным накоплением железа в базальных ганглиях [1, 2, 3].

Критериями, исключаящими БГШ, являются признаки заболеваний, которые способны объяснить данную клиническую картину: болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гентингтона, болезнь Фара.

К настоящему времени эффективного лечения БГШ не существует. Лечение носит симптоматический характер. При синдроме паркинсонизма назначаются агонисты дофаминовых рецепторов (мирапекс, проноран) или амантадины (мидантан, ПК-Мерц). В случае гиперкинезов рекомендованы атипичные бензодиазепины (клоназепам), вальпроаты или инъекции диспорта в заинтересованные мышцы. При спастичности применяют миорелаксанты (баклофен, сирдалуд). С целью коррекции когнитивных нарушений применяют средства, улучшающие нейромедиаторный обмен (нейромидин, глиатилин). Перспективным методом лечения БГШ является использование пантотеновой кислоты (витамин В5) и метод глубокой магнитной стимуляции [1, 4].

Мы приводим описание двух клинических вариантов этой редкой патологии.

Большой Б., 34 года, поступил во II неврологическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко в мае 2011 года с жалобами на слабость и боли в ногах, чувство сведения ног, головные боли в левой теменной области, смазанность и гнусавость речи, пошатывания, неустойчивость при ходьбе, дрожание рук.

Из анамнеза известно, что считает себя больным с 1989 года, с семилетнего возраста, когда стали беспокоить нарушения речи, слабость в правых конечностях, головные боли, в течение последних лет отмечает появление непроизвольных движений в оромандибулярной мускулатуре, дрожание рук, нарастание слабости в ногах, нарушение походки. Из перенесенных заболеваний отмечает в 1977 году коклюш, в 1984 году пневмонию с аффективно-респираторными судорогами и в этом же году дизентерию. Семейно-наследственный анамнез достоверно не отягощен.

Объективно: общее состояние больного удовлетворительное, конституция астеническая. АД 130/90 мм рт. ст., пульс 86 уд./мин., ритмичный. Соматических расстройств не выявлено.

В неврологическом статусе: в сознании, ориентирован в месте и времени, эйфоричен, критика снижена. Речь дизартрична, с явлениями назолалии, гипомимия, периодически дисфагия, оромандибулярные дискинезии. Мышечная сила в конечностях достаточная, постуральный тремор рук, мышечный тонус изменен в конечностях по экстрапирамидному типу, сухожильные рефлексы с рук D=S, оживлены, с ног D>S, резко оживлены, рефлекс Бабинского с 2 сторон, патологические рефлексы с рук (Тремнера, Якобсона-Ласка с 2 сторон), подошвенные рефлексы отсутствуют, рефлексы орального автоматизма (носо-губной, хоботковый, ладонно-подбородочный) положительные, чувствительность не нарушена. Координационные пробы выполняет с неуверенностью, в позе Ромберга покачивание. Отмечается постуральная неустойчивость. Вегетативные тесты (ортостатический, глазосердечный) отрицательны. Функции тазовых органов контролирует. Походка замедленная.

При обследовании: общие анализы крови и мочи, биохимические анализы, за исключением гипербилирубинемии за счет непрямого билирубина, без патологии.

Содержание церулоплазмина и меди в сыворотке крови в норме.

При нейропсихологическом тестировании общая оценка когнитивных функций по данным краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) не нарушена – 29 баллов.

Консультация нейроофтальмолога: острота зрения не снижена, глазное дно без патологии, кольца Кайзера-Флейшера не выявлено.

На МРТ головного мозга: МР-картина смешанной заместительной гидроцефалии, симметричного поражения базальных ядер обоих полушарий – в бледных шарах определяются симметричные зоны гипоинтенсивного сигнала с гиперинтенсивным участком в центре в виде картины «глаза тигра», в проекции шишковидной железы кистовидное образование размером 0,8 на 0,5 см.

По ЭНМГ: признаки экстрапирамидных влияний на исследованные мышцы.

По ЭЭГ: умеренные диффузные изменения за счет усиления активации ретикулярной формации стволовых структур без очаговых и пароксизмальных проявлений.

Получал проноран 50 мг 3 раза в день, ПК-Мерц 100 мг 3 раза в день. Ранее по месту жительства применялись препараты леводопы, существенного эффекта не отмечалось.

Таким образом, в представленном наблюдении ранний (классический) дебют в семилетнем возрасте, прогрессирующий характер заболевания и сочетание следующих неврологических проявлений:

- 1) синдром паркинсонизма в виде симметричной легкой гипокинезии, экстрапирамидной ригидности, постоуральной неустойчивости;
- 2) пирамидная недостаточность;
- 3) оромандибулярная дистония и дистония рук;
- 4) дизартрия.

В представленном нами наблюдении синдром паркинсонизма с явлениями постоуральной неустойчивости и гиперкинезами доминировали в клинической картине, причем гиперкинезы (оромандибулярная дистония, дистония рук, тремор) были выражены на всем протяжении болезни. Важной особенностью экстрапирамидного синдрома являлись его симметричность и резистентность к препаратам леводопы.

Пирамидные симптомы, описанные в нашем наблюдении, являются довольно типичным признаком БГШ, но выраженность их невелика. Не у всех пациентов обнаруживаются когнитивные расстройства, что имело место у нашего пациента. Однако несмотря на то, что, по литературным данным, выражена скорость прогрессирования заболевания при раннем начале, часто возникает утрата независимого передвижения в течение 10–15 лет, в нашем случае пациент достаточно неплохо передвигается, сохраняет способность к самообслуживанию.

Вторая пациентка – О., 21 год, обратилась в поликлинику Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко в мае 2011 года с жалобами на частые падения, неустойчивость при ходьбе, непроизвольные сокращения мышц лица, губ, нечеткость речи.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с 18-летнего возраста, когда стали беспокоить нарушения речи, нарушения походки, непроизвольные движения мышц лица и губ. Семейно-наследственный анамнез достоверно не отягощен.

Объективно при поступлении общее состояние пациентки удовлетворительное, конституция нормостеническая. АД 120/70 мм рт. ст., пульс 80 уд./мин., ритмичный. Соматических расстройств не выявлено.

В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована в месте и времени, эйфорична, часто возникающий насильственный смех, критика снижена. Речь дизартрична с явлениями назолалии, отмечается гипомимия, оромандибулярные дискинезии. Дистония в дистальных отделах левых конечностей. Мышечная сила в конечностях достаточная, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, сухожильные рефлексы с рук D=S, оживлены, с ног D>S, резко оживлены, патологических знаков с ног нет, патологические рефлексы с рук (Тремнера, Якобсона-Ласка с 2 сторон), подошвенные рефлексы отсутствуют, рефлексы орального автоматизма (носо-губной, хоботковый, ладонно-подбородочный) положительные. Чувствительность не нарушена. Координационные пробы выполняет с неуверенностью, в позе Ромберга покачивание в стороны. Отмечается постоуральная неустойчивость. Вегетативные тесты (ортостатический, глазосердечный) отрицательные. Функции тазовых органов контролирует. Походка лишена плавности, с явлениями дистонии в дистальных отделах левых конечностей.

На МРТ головного мозга: в базальных структурах, в проекции латеральных бледных шаров определяются симметричные зоны патологического гипоинтенсивного по T2 сигнала с участками гиперинтенсивного сигнала в центре этих зон – симптом «глаза тигра», боковые желудочки мозга обычных размеров и конфигурации, умеренно асимметричные D>S.

Таким образом, в данном наблюдении дебют начала болезни с 18-летнего возраста, что можно расценить как ювенильную форму. Ведущими в клинической картине были дистонические проявления в виде оромандибулярной дискинезии, дистонии в дистальных отделах левых конечностей, дизартрия, синдром паркинсонизма с выраженной постоуральной неустойчивостью, нейропсихологические, поведенческие нарушения, что соответствует описанию ювенильной формы этой патологии, хотя темп прогрессирования симптомов по сравнению с ранней детской формой более медленный.

Полиморфизм неврологической симптоматики определяет поиск более унифицированных критериев диагностики БГШ. К основным признакам заболевания относят начало в первые два десятилетия жизни, прогрессирующее течение, наличие экстрапирамидных симптомов, снижение интенсивности сигнала на МРТ от базальных ганглиев (особенно бледного шара и черной субстанции). Дополнительными симптомами заболевания являются пирамидные знаки, прогрессирующее снижение интеллекта, пигментный ретинит, атрофия зрительных нервов, эпилептические припадки, положительный семейный анамнез, при которых выявлен аутосомно-доминантный тип наследования.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарев В.В. Болезнь Галлервордена-Шпатца (клинический разбор и собственное наблюдение). 5-я клиническая больница, Оригинальные наблюдения, Минск. 2011. № 3 (41).
2. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезнь Галлервордена-Шпатца. Нервные болезни. 2001. Т. 2. С. 170-171.
3. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. Болезнь Галлервордена-Шпатца с поздним началом. Неврологический журнал. 2004. № 2. С. 36-45.
4. Юдина Г.К., Шолохов И.И. Семейный случай болезни Галлервордена-Шпатца. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 1. С. 49-50.