

ПАНТОТЕНАТ КИНАЗА-АССОЦИИРОВАННАЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ

Новикова Л.Б., Акопян А.П., Зюльцле К.М.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Резюме

Представлено описание клинического случая атипичной поздней формы, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации (ПКАН) в терминальной стадии с дебютом на четвертом десятилетии жизни и быстрым прогрессирующим течением. Наиболее характерными признаками заболевания у данной пациентки были синдром паркинсонизма, пирамидная симптоматика, различные гиперкинезы, снижение когнитивных функций, депрессия. При обосновании диагноза опирались на характерную клиническую картину и типичные МРТ — признаки в виде симптома «глаза тигра». В связи с отсутствием в настоящее время эффективных методов лечения больная получала симптоматическое лечение.

Ключевые слова: пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (PKAN), отложение железа, паркинсонизм, МРТ — симптом «глаза тигра»

Для цитирования: Новикова Л.Б., Акопян А.П., Зюльцле К.М. Пантотенат киназа-ассоциированная нейродегенерация. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(4):44–50. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-4-44-50

Для корреспонденции: Зюльцле К.М., e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Новикова Л.Б., <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>; e-mail: novicova@inbox.ru

Акопян А.П., <https://orcid.org/0000>; e-mail: ano-akopian@yandex.ru

Зюльцле К.М., <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>; e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

PANTOTHENATE KINASE-ASSOCIATED NEURODEGENERATION

Novikova L.B., Akopyan A.P., Ziultsle K.M.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

The article presents a description of a clinical case of atypical late form of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) in the terminal stage with debut in the fourth decade of life and rapidly progressive course. The most characteristic signs of the disease in this patient were parkinsonism syndrome, pyramidal symptoms, various hyperkinesia, decreased cognitive functions, depression. The diagnosis was based on the characteristic clinical picture and typical MRI signs in the form of the “tiger eye” symptom. Due to the lack of effective treatment methods at present, the patient received symptomatic treatment.

Keywords: pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), iron deposition, parkinsonism, MRI symptom of “tiger eye”

For citation: Novikova L.B., Akopyan A.P., Ziultsle K.M. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2025;30(4):44–50. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-4-44-50

For correspondence: Ziultsle K.M., e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Novikova L.B., <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>; e-mail: novicova@inbox.ru

Akopyan A.P., <https://orcid.org/0000>; e-mail: ano-akopian@yandex.ru

Ziultsle K.M., <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>; e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Received 07.01.2025

Accepted 17.01.2025

Сокращения: БГШ — болезнь Галлевордена — Шпатца, БШ — бледный шар, КоА — кофермент А, ННЖГМ — нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге, ПКАН — пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration).

Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге (ННЖГМ) (англ. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA)) представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний, основной особенностью которых является аномальное накопление железа в базальных ганглиях (бледном шаре (БШ) и черной

субстанции) [1]. Кора, ствол головного мозга и мозжечок могут быть также поражены при тяжелых подтипа ННЖГМ [2]. Хотя генетические мутации в гене PANK2 могут влиять на все структуры головного мозга, преимущественно поражаются нейроны БШ как наиболее богатой железом [3]. Самой распространенной формой ННЖГМ является болезнь Галлервордена — Шпатца (БГШ), на которую приходится 50–70% случаев; второе по частоте встречаемости заболевание, обусловленное мутацией в гене PLA2G6 — «PLA2G6-ассоциированная нейродегенерация» (англ. PLA2G6-associated neurodegeneration) [1, 4]. Более редкие формы из этой группы нейродегенеративных заболеваний (ранняя дистония + паркинсонизм, нейроакантоз, энцефалопатия Ляя, нейроферритинопатия и другие [5]. Для всех заболеваний группы ННЖГМ распространенность составляет 0,1–0,3 на 100 тыс. населения [1]. Согласно Huang Yinpeng и соавт. ведущими клиническими синдромами являются прогрессирующие двигательные расстройства и деменция [6].

БГШ была переименована в «пантотенаткиназа — ассоциированную нейродегенерацию» (ПКАН) (англ. Pantothenate Kinase — Associated Neurodegeneration (PKAN)), или «нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге» в связи с открытием в 2001 г. гена пантотенаткиназы — PANK2 [3, 7, 8]. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, поражающее преимущественно детей и молодых людей, связанное с мутацией в гене пантотенаткиназы PANK2, который кодирует первый фермент биосинтеза кофермента А (КоА) из пантотеновой кислоты (витамина В5) [9,10]. В настоящее время подтверждено около 120 мутаций в гене PANK2, в том числе около 80 миссенс- и нонсенс-мутаций [11]. Заболеваемость во всем мире составляет 1–2: 1 000 000 населения [12–14] и, согласно данным D. Brezavar и P.E. Bonnen, варьирует от 1: 396 006 у европейцев, 1: 1 526 982 у африканцев, 1: 480 826 у латиноамериканцев, 1: 523 551 у жителей Восточной Азии и 1: 531 118 у жителей Южной Азии [14]. Встречаются как спорадические, так и семейные случаи ПКАН. В зависимости от времени дебюта выделяют три формы заболевания: раннюю детскую (классическую) с началом в возрасте 4–10 лет, подростковую (ювенильную) с началом в возрасте 10–18 лет и позднюю взрослую (атипичную) форму с началом после 18–20 лет [15, 16]. Классическая ранняя форма заболевания составляет 80% случаев ПКАН. В исследовании S.Y. Hayflik и соавт., мутации при поздней атипичной форме ПКАН были обнаружены у 15% пациентов [7].

Клиническая картина ранней и поздней форм ПКАН имеет свои особенности. Классический ранний тип заболевания характеризуется прогрессирующими экстрапирамидными нарушениями, характерной чертой которых являются дистония, изменение походки, а также псевдобульбарный синдром, гиперрефлексия, спастичность. Через 10–15 лет после начала заболевания больные теряют способность к передвижению [17, 18]. Оромандибулярная дистония

обуславливает затруднение речи и дизартрию. Наблюдаются поведенческие, аффективные и мнестические нарушения, атрофия зрительных нервов, эпилептические припадки. Часто обнаруживается дегенерация сетчатки по типу пигментной ретинопатии, которая может привести к катаракте [19].

Для атипичных поздних случаев характерны медленно прогрессирующие нарушения: паркинсонизм, спастичность в сочетании с дистонией, нарушения речи (палилалия, дизартрия) [18]. Речевые расстройства в дебюте заболевания, ранние поведенческие, когнитивные и другие психические нарушения, редкость поражения сетчатки и эпилептических припадков отличают позднюю форму заболевания от классической с ранним началом [18]. Снижение когнитивных функций, депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, агрессивность и асоциальное поведение, шизофреноидный психоз наблюдаются при всех формах заболевания [17]. Среднее время от появления первых клинических симптомов до постановки диагноза варьирует от 2,5 до 5,5 лет [13].

Диагностика заболевания основывается на данных клинического, нейровизуализационного и генетического обследования [9, 21, 22]. Накопление железа в БШ, и в меньшей степени, в черной субстанции обуславливает характерные клинические проявления и изменения при МРТ головного мозга — области мозга с отложением железа имеют гипоинтенсивный сигнал в Т2-режиме и на диффузионно — взвешенных изображениях [20]. Типичным в Т2-режиме на аксиальных срезах, в проекции БШ является симптом «глаза тигра» [9, 21, 22]. Этот феномен формируется в виде симметричного снижения интенсивности сигнала от БШ в сочетании с небольшой гиперинтенсивной зоной в их передне-медиальной части, и может предшествовать клиническим признакам заболевания [20]. Степень отложения железа в базальных ганглиях зависит от возраста пациента, не обнаруживается при рождении и не имеет существенной связи с неврологической симптоматикой, что служит дифференциально-диагностическим признаком [21]. По данным литературы, выявление феномена «глаза тигра» на МРТ головного мозга опережает клинические проявления болезни, а сроки появления данного феномена вариабельны [23].

Терапевтические возможности при ПКАН весьма ограничены [9, 15, 16, 23, 28, 29]. Терапия носит симптоматический характер, применяются агонисты дофаминовых рецепторов, амантадин, антихолинэстеразные препараты,ベンзодиазепины, миорелаксанты, ботулотоксин [25]. Перспективным направлением в лечении ПКАН является использование пантотеновой кислоты (витамина В₅), что препятствует накоплению железа в головном мозге [24, 26, 27]. В настоящее время исследуются несколько терапевтических направлений, которые можно сгруппировать по четырем основным группам: хелирование железа (дефероксамин, деферипрон и деферазирокс), добавление метаболитов (PZ-2891 — в стадии исследования) для восстановления метаболического дефицита КоА, метод активации PANK3 для

восстановления КоA и фосфопантотеновой кислоты, генная терапия для введения функциональной копии гена PANK2 [9, 24, 25, 27–29]. Деферипрон — препарат хелата железа замедляет прогрессирование заболевания. По результатам рандомизированного плацебо контролируемого исследования применение фосметпантотената не привело к улучшению нарушенных функций у больных ПКАН [30].

Используются также хирургические методы лечения, такие как глубокая стимуляция мозга, дающая быстрый, но относительно краткий эффект — прогрессирующий характер заболевания способствует возвращению симптомов. Реже применяют другие хирургические методы — абляционная паллидотомия или таламотомия [14, 27, 31, 32]. У пациентов с тяжелой дистонией и спастичностью может использоваться интратекальная помпа с баклофеном [16, 17].

Приводим клиническое наблюдение случая ПКАН. Пациентка X., 57 лет, была доставлена в бессознательном состоянии из пансионата для престарелых людей по линии скорой медицинской помощи с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения.

Из анамнеза, по данным медицинской документации, стало известно, что пациентка в возрасте 46 лет стала отмечать неловкость и скованность сначала в левой ноге, позже в левой руке. Наблюдалась у невролога по месту жительства по поводу болезни Паркинсона. Принимала наком 250/25 мг по 1 таблетке 4 раза в день и проноран 50 мг по 1 таблетке 4 раза в день, с клинически значимым положительным эффектом. В 2016 г. впервые была сделана МРТ головного мозга, где выявлена картина симметричного очагового изменения базальных ядер (скорупы), гипointенсивный симметричный сигнал в режиме T2 от БШ, обусловленный депонированием железа. В 2019 г. в возрасте 54 лет в связи с ухудшением состояния была госпитализирована с жалобами на ощущение скованности в языке, мышцах шеи, живота, эпизодическое поперхивание во время еды, затруднения при ходьбе, падения, недержание мочи, запоры.

В неврологическом статусе выявлялась полиморфная симптоматика с преобладанием экстрапирамидных расстройств — амиостатический синдром, дистонии, дизартрия, пирамидная недостаточность, гиперрефлекторный мочевой пузырь. МРТ головного мозга: с обеих сторон в БШ зона гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2 ДВИ и T2 FLAIR; та же зона в режиме T1 имеет гипointенсивный сигнал; признаки арезорбтивной внутренней гидроцефалии.

Данные консультаций специалистов: психотерапевт — органическое расстройство психики с астеническими проявлениями, снижением интеллектуально-мнестических функций, эмоциональной неустойчивостью, тревожно-депрессивным синдромом, обусловленные соматическим неблагополучием, умеренной степени выраженности; логопед — псевдобульбарная дизартрия умеренной степени выраженности; офтальмолог — диски зрительных

нервов розовые гомогенные, границы ясные, инъекции вен, артериосклероз. Нейропсихологическое исследование с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных функций — 20 баллов (умеренное снижение когнитивных функций).

На основании жалоб больной, данных неврологического исследования — дизартрия, дисфония, симптомы насильтственного смеха и плача, слюнотечение, дистония языка (непроизвольные насильтственные высывания), блефароспазм, камптокормия, брадикинезия, ахейрокинез, гиперрефлексия; данных нейровизуализационного исследования был поставлен диагноз: нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге. Болезнь Галлервортена–Шпатца с выраженным экстрапирамидными и пирамидными нарушениями, постуральной неустойчивостью, псевдобульбарным синдромом, стато-локомоторной дисфункцией, нарушением функций тазовых органов, умеренными когнитивными и депрессивными расстройствами, социально-бытовой дезадаптацией. Проводилась симптоматическая терапия: ботулинотерапия для коррекции блефароспазма препаратом ботулотоксин типа А (Диспорт) 500 ЕД и противопаркинсонические средства, учитывая наличие ригидности и камптокормии. На фоне лечения отмечалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения гипертонуса мышц живота и круговой мышцы глаз. Было рекомендовано медико — генетическое консультирование. В течение 2 лет состояние больной продолжало ухудшаться, нарастал неврологический дефицит. Больная перестала самостоятельно ходить.

Другие перенесенные заболевания: аппендицитомия в молодости, черепно-мозговая травма, плечелопаточный периартроз слева. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения. Хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс II. Наследственный анамнез не отягощен. Разведена, имеет дочь. Образование средне-специальное, работала директором клуба. Инвалид I группы.

Объективный статус при поступлении в клинику: состояние тяжелое, уровень сознания по шкале комы Глазго 9 баллов — сопор. Отмечаются попытки открывания глаз на болевое раздражение. Масса тела 38 кг, рост 147 см. Дефицит массы тела (индекс массы тела 17,6). Кожные покровы бледные, сухие. Дыхание через естественные дыхательные пути. Гемодинамика стабильная. Артериальное давление 95/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 ударов в мин. Сердечные тоны ритмичные, приглушенны. Аускультативно с обеих сторон дыхание ослабленное в нижних отделах легких. Мочеиспускание по катетеру. Оксигенотерапия через носовые канюли. Нутритивная поддержка.

Неврологический статус: зрачки равные, фотореакция живая. За молоточком не следует. Взор не фиксирует. Блефароспазм. Рефлексы орального автоматизма. Глоточный рефлекс оживлен. Лицо симметричное. Диффузное повышение мышечно-тонаса по экстрапирамидному типу, симптом «зубчатого колеса». Глубокие рефлексы оживлены,

$D < S$, брюшные рефлексы вызываются, равномерно снижены. Патологических рефлексов нет. Частичная контрактура левого плечевого сустава. Чувствительность оценить не удается ввиду тяжести состояния. Менингеальные знаки отрицательные.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований: общий анализ крови — эритроциты $4,93 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 130 г/л, тромбоциты — $263 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $8,6 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов — 19 мм/ч; биохимический анализ крови — общий белок 69 г/л, билирубин — 36,3 ммоль/л, креатинин — 40 ммоль/л, мочевина — 3,5 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза — 14 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 7 Ед/л, креатинфосфоркиназа — 83 Ед/л, холестерин — 5,91 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л, калий — 4,2 ммоль/л. Признаки гиперкоагуляции по данным коагулограммы — фибриноген 4,4 г/л, растворимые фибринмономерные комплексы 4,5.

Анализ ликвора: бесцветный, прозрачный, цитоз 1 кл в 1 мкл, белок 0,16 г/л, глюкоза 3,88 ммоль/л, лактат 2,29 ммоль/л, реакция Панди отрицательная.

Электрокардиография: синусовый ритм с ЧСС 85 в мин., крупноочаговые изменения нижней стенки. Нарушение процессов деполяризации передне-перегородочно-верхушечной стенки (по типу ишемии).

Эхокардиография: уплотнение аорты, размеры камер сердца в пределах нормы, сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена, фракция выброса 61%.

Рентгенография грудной клетки при поступлении в стационар — хронический бронхит. Аортокардиосклероз.

Рентгенография грудной клетки в динамике — застойные легкие. Хронический бронхит. Аортокардиосклероз.

Ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы: начальные признаки атеросклероза.

На КТ головного мозга признаки заместительной гидроцефалии на фоне атрофии головного мозга. КТ в ангиографическом и перфузационном режимах без патологии.

МРТ головного мозга: арезорбтивная внутренняя гидроцефалия, структурные изменения бледных шаров в T2 режиме, феномен «глаза тигра» (рис. 1 а, б) и атрофические изменения больших полушарий, мозжечка (рис. 1 б, в).

Осмотр офтальмолога: гипертоническая ангиопатия. Ангиосклероз сетчатки.

Консультация кардиолога: ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (по данным ЭКГ). Хроническая сердечная недостаточность I. Функциональный класс II с сохраненной фракцией выброса. Застойные легкие.

Учитывая анамнез, клинические и нейровизуализационные данные больной был поставлен диагноз: нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в головном мозге (пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация), атипичная форма, быстропрогрессирующее течение, терминальная стадия.

За период наблюдения больной в отделении нейрореанимации отмечалась отрицательная динамика в виде углубления нарушения сознания до атонической комы III, что потребовало искусственной вентиляции легких через интубационную трубку. Гемодинамика нестабильная поддерживалась вазопрессорами. Артериальное давление 60/40 мм рт. ст., ЧСС 45 ударов в мин. Сердечные тоны аритмичные, глухие. На 4-е сутки пребывания в отделении наступило резкое ухудшение состояния, что потребовало интенсивных реанимационных мероприятий, которые проводились в течение 30 минут, на фоне которых произошла остановка кровообращения. Констатирована биологическая смерть. Патологоанатомическое исследование не проводилось.

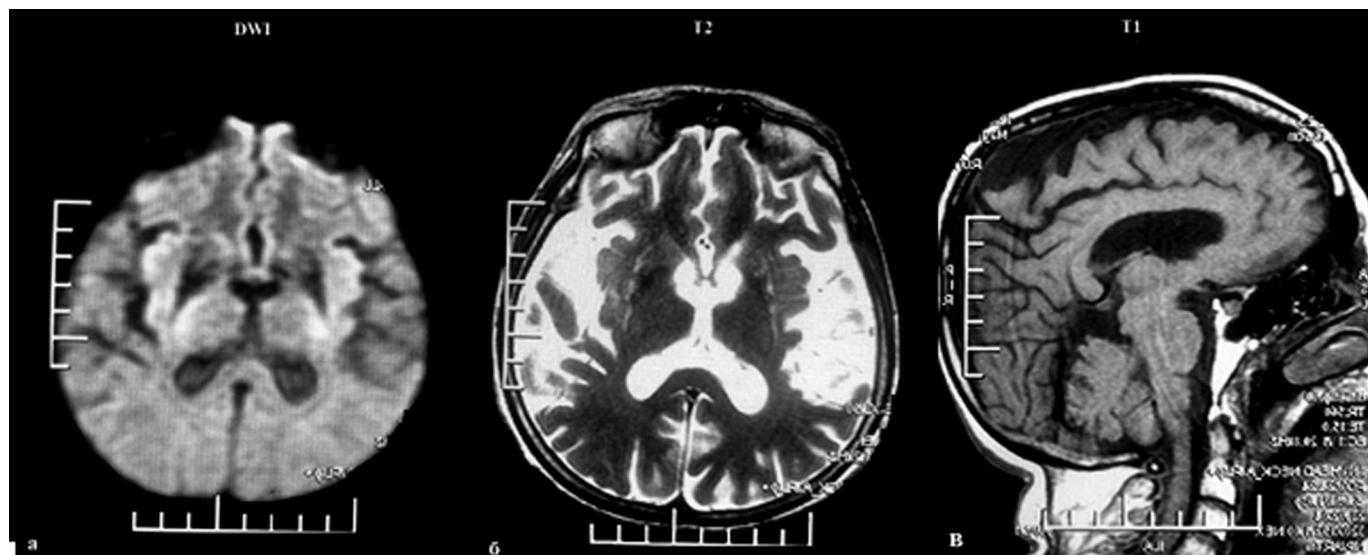


Рис. 1 МРТ головного мозга — режимы T1, T2, DWI; а, б — симптом «глаза тигра»; б, в — атрофические изменения вещества головного мозга

Fig. 1 MRI of the brain — T1, T2, DWI; a, б — “tiger eye” symptom; б, в — atrophic changes in the brain tissue

Обсуждение. В клинических проявлениях представленного случая атипичной формы ПКАН с поздним началом доминировали симптомы паркинсонизма наряду с мышечной дистонией, пирамидной недостаточностью, когнитивными и аффективными расстройствами. Болезнь дебютировала в возрасте 46 лет признаками амиостатического синдрома, что типично для поздних форм заболевания с последующим присоединением симптомов надъядерного паралича: прогрессирующей постуральной неустойчивости с падениями, автономной дисфункции (нарушение функции мочевого пузыря, констипация), когнитивных и аффективных нарушений. Прогрессирующий нейродегенеративный процесс, связанный с нарушением гомеостаза желез у пациентки, в терминальной стадии явился причиной поражения жизненно важных структур головного мозга, с углублением уровня нарушения сознания от сопора до комы, что привело к летальному исходу. Хотя, по данным некоторых авторов, атипичная (поздняя) форма ПКАН протекает благоприятнее ранних форм заболевания, тем не менее, описаны пациенты с ранним началом заболевания, но медленным прогрессированием и пациенты с поздним началом и быстрым прогрессированием [16, 17, 24].

Диагностика ПКАН представляет трудности в связи с полиморфизмом неврологических симптомов, основывается на анализе клинико-нейровизуализационных данных и генетическом исследовании, при котором находят дефект в локусе PANK2 у подавляющего большинства больных с ранними формами заболевания, в отличие, от поздних атипичных форм [9, 21, 22, 26, 27]. S.J. Hayflick, M. Hartman и соавт. исследовали корреляцию между изменениями на МРТ в режиме T2 и наличием генетических мутаций у 49 пациентов с NBIA, из которых 29 пациентов имели мутацию PANK2 [26]. Была показана корреляция между феноменом «глаза тигра» и наличием мутации гена PANK2 — у всех пациентов с мутациями имелся данный специфический МРТ-паттерн. Этот признак не наблюдался ни в одном исследовании у 20 пациентов без мутаций, а определялась только гипointенсивность сигнала от структур БШ. Именно классический вариант заболевания с дебютом в раннем детском возрасте связан с мутацией в гене PANK2, при поздней атипичной форме мутации встречались реже — у 1/3 пациентов с ПКАН [3, 7]. В литературе имеется описание случая ПКАН с ранним дебютом в 8-летнем возрасте, типичным паттерном на МРТ — «глаза тигра», когда мутация гена была выявлена путем полного секвенирования генома через 6 лет от начала заболевания. Проводившийся до этого молекулярно-генетический анализ не дал искомого результата по выявлению мутации PANK2 [20].

В случаях отсутствия генетического исследования, как в нашем случае, или отрицательного результата на мутацию гена PANK2 ведущая диагностическая и дифференциально-диагностическая роль принадлежит клинико-нейровизуализационным данным. Наряду с типичными для ПКАН симптомами

прогрессирующего поражения экстрапирамидной, пирамидной систем, когнитивной и эмоциональной сферы у нашей пациентки имелись характерные нейровизуализационные признаки в виде паттерна «глаза тигра» наряду с церебральной атрофией. Имеются данные об угасании гипointенсивности сигнала в области бледного шара в T2-режиме МРТ вплоть до его полного исчезновения со временем, а признаки атрофии больших полушарий или мозжечка являются более распространенными и более тяжелыми у пациентов без мутаций, среди которых не выявляется специфических изменений в виде паттерна «глаза тигра» [22]. Типичным для пациентов с ПКАН является снижение сигнала от бледного шара и черной субстанции, реже от зубчатых ядер в T2 режиме МРТ. ПКАН — хотя и самое распространенное, но не единственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма и отложением железа в головном мозге, к ним относятся: мультисистемная атрофия, болезнь Вильсона–Коновалова (БВК), болезнь Гентингтона, рассеянный склероз, нейрофиброматоз, однако отличается особенностями визуализационной картины и клиническими проявлениями [33–38]. Особенностью нейровизуализации при болезни Вильсона–Коновалова является наличие гиперинтенсивных очагов в подкорковых узлах, среднем мозге и таламусе с характерной картиной «лицо панды». При болезни Фара методом выбора является КТ головного мозга, с помощью которого выявляются множественные гиперинтенсивные очаги отложения солей кальция. Для мультисистемной атрофии на МРТ типичны гиперинтенсивные зоны в красных ядрах, в области зубчатых ядер, моста головного мозга, «симптом горячего креста» [34, 38]. При болезни Паркинсона в зависимости от стадии заболевания визуализируется накопление железа в черной субстанции, далее в бледном шаре и скролупе симметрично, симптом «глаза тигра» отсутствует. Для болезни Гентингтона характерны признаки атрофии хвостатого ядра. При рассеянном склерозе очаги депонирования железа на МРТ находят в глубинных отделах головного мозга с обеих сторон. Кроме того, наблюдается увеличение накопления железа в головном мозге, особенно в области базальных ядер, что подтверждается данными МРТ [34, 35]. С диагностической целью для больных разных возрастных групп, имеющих экстрапирамидные и другие расстройства, рекомендуют включать при МРТ-исследовании железочувствительную методику T2*-взвешенных изображений (T2*-W или T2*) [3, 34, 35]. Поздние случаи необходимо клинически дифференцировать с другими нейродегенеративными заболеваниями: болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Фара, нейроферритинопатия. Особенностью паркинсонизма в случаях с мутацией в гене PLA2G6 является сочетание экстрапирамидных с пирамидными двигательными нарушениями, наличие мультифокальных дистоний, ранние когнитивные нарушения. Дистонии, хорея являются первыми признаками болезни при нейроферритинопатии с более поздним

присоединением паркинсонизма [39]. Для болезни Вильсона–Коновалова типичными симптомами являются трепет, ригидность. Диагноз подтверждается высоким содержанием меди в сыворотке крови. Болезнь Гентингтона (вариант Вестфала юношеский) отличается акинетико-риgidным синдромом, что также характерно для ПКАН, но аутосомно-домinantный тип наследования и является дифференциально — диагностическим критерием.

Механизмы накопления железа в структурах головного мозга продолжают изучаться в генезе нейродегенерации, что возможно повлияет на разработку новых терапевтических стратегий [9, 24, 25, 27–29, 37].

Заключение. Особенностью представленного клинического наблюдения пациентки с ПКАН явилась поздняя манифестация заболевания с быстрым прогрессированием патологического процесса. Хотя в настоящее время не существует специфических методов лечения данного заболевания, своевременная диагностика позволит уже на ранних стадиях назначать оптимальную симптоматическую терапию для повышения качества жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kolarova H., Tan J., Strom T.M., Meitinger T., Wagner M., Klopstock T. Lifetime risk of autosomal recessive neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) disorders calculated from genetic databases. *EBioMedicine*. 2022;77:103869. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103869
- Di Meo I., Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):272–284. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.008
- Hayflick S.J., Kurian M.A., Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:293–305. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1
- Nassif D., Pereira J.S., Spitz M., Capitão C., Faria A. Neurodegeneration with brain iron accumulation: A case report. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(2):160–164. doi: 10.1590/S1980-5764-2016DN1002014
- Gregory Allison, Hayflick Susan J. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. GeneReviews. Last Update: August 3, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1490/>
- Huang Y., Wan Z., Tang Y., Xu J., Laboret B., Nallamothu S., Yang Ch., Boxiang LiuB., Olivia Lu R., Lu B., Feng J., Cao J., Hayflick S., Wu Zh., ZhouB. Pantothenate kinase 2 interacts with PINK1 to regulate mitochondrial quality control via acetyl-CoA metabolism. *Nat Commun*. 2022;13(1):2412. doi: 10.1038/s41467-022-30178-x
- Hayflick S.J., Westaway S.K., Levinson B., Zhou B., Johnson M.A., Ching K.H.L., Gitschier J. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(1):33–40. doi: 10.1056/NEJMoa020817
- Voges L., Kupsch A. Renaming of Hallervorden-Spatz disease: the second man behind the name of the disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(11):1635–1640. doi: 10.1007/s00702-021-02408-x
- Munshi M.I., Yao S.J., Ben Mamoun C. Redesigning therapies for pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *J Biol Chem*. 2022;298(3):101577. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101577
- Аутлев М.К., Кручинин Е.В., Козлов М.В., Мокин Е.А., Ахметьянов М.А., Алекберов Р.И., Лукашенок А.В., Яниева Ю.С. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге (литературный обзор). *Уральский медицинский журнал*. 2019;03(171):9–16. doi: 10.25694/URMJ.2019.03.15
- Outlev K.M., Kruchinin E.V., Kozlov M.V., Mokin E.A., Akhmetianov M.A., Alekberov R.I., Lukashenok A.V., Autlev M.K., Yanieva Y.S. Hereditary neurodegenerations with iron accumulation in the brain (literature review). *Ural Medical Journal*. 2019;03(171):9–16. (In Russ.). doi: 10.25694/URMJ.2019.03.15
- Shi X., Zheng F., Ye X., Li X., Zhao Q., Lin Z., Hu Y., Wang J. Basal ganglia calcification and novel compound heterozygous mutations in the PANK2 gene in a Chinese boy with classic Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(15):e0316. doi: 10.1097/MD.00000000000010316
- Shalash A.S., Rösler T.W., Abdelrahman I.Y., Abulmakarem H.S., Müller S.H., Hopfner F., Kuhlenbäumer G., Höglinder G.U., Salama M. Atypical pantothenate kinase-associated neurodegeneration with variable phenotypes in an Egyptian family. *Heliyon*. 2021;7(7):e07469. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07469
- Marshall R.D., Collins A., Escobar M.L., Jinnah H.A., Kloppstock T., Kruer M.C., Videncovic A., Robichaux-Viehoever A., Burns C., Swett L.L., Revicki D.A., Bender R.H., Lenderking W.R. Diagnostic and clinical experience of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):174. doi: 10.1186/s13023-019-1142-1
- Brezavar D., Bonnen P.E. Incidence of PKAN determined by bioinformatic and population-based analysis of ~140,000 humans. *Mol Genet Metab*. 2019;128(4):463–469. doi: 10.1016/j.mgme.2019.09.002
- McNeill A., Birchall D., Hayflick S.J., Gregory A., Schenk J.F., Zimmerman E.A., Shang H., Miyajima H., Chinnery P.F. MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology*. 2008;18:1614–1619
- Копишинская С.В., Макушина С.В., Густов А.В., Паршина Е.В. Пантоthenаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена–Шпатца). *Медицинский Альманах*. 2013;1(25):150–152.
- Копишинская С.В., Макушина С.В., Gustov A.V., Parshina E.V. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Hallervorden-Spatz disease). *Medical Almanac*. 2013;1(25):150–152. (In Russ.).
- Razmeh S., Habibi A.H., Orooji M., Alizadeh E., Moradiankhodan K., Razmeh B. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: clinical aspects, diagnosis and treatments. *Neurol Int*. 2018;10(1):7516. doi: 10.4081/ni.2018.7516
- Chang X., Zhang J., Jiang Y., Wang J., Wu Y. Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26:754–761. doi: 10.1111/cns.13294
- Choayb S., Adil H., Ali Mohamed D., Allali N., Chat L., El Haddad S. Eye of the Tiger Sign in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. *Case Rep Radiol*. 2021;2021:6633217. doi: 10.1155/2021/6633217
- Kruer M.C., Boddaert N., Schneider S.A., Houlden H., Bhatia K.P., Gregory A., Anderson J.C., Rooney W.D., Hogarth P., Hayflick S.J. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(3):407–414. doi: 10.3174/ajnr.A2677
- Paprocka J., Machnikowska-Sokołowska M., Gruszczyńska K., Emich-Widera E. Neuroimaging of Basal Ganglia in Neurometabolic Diseases in Children. *Brain Sci*. 2020 Nov 12;10(11):849. doi: 10.3390/brainsci10110849
- Перевощикова А.А., Юркина Н.В., Спичак И.И. Клинический случай болезни Галлервордена—Шпатца. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2022;2:92–100.
- Perevoshchikova A.A., Yurkina N.V., Spichak I.I. Clinical case of Hallervorden-Spatz disease. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2022;2:92–100. (In Russ.).

23. Белинская В.В., Дутова Т.И. Особенности диагностики болезни Галлервордена — Шпатца (клиническое наблюдение). *Вселенная мозга.* 2021;2:7–9.
Belinskaya V.V., Dutova T.I. Features of diagnostics of Haller-vorden-Spatz disease (clinical observation). *Universe of the brain.* 2021;2:7–9. (In Russ.).
24. Gregory A., Polster B., Hayflick S. et al. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J. Med. Genet.* 2009;2:73–80.
25. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J MovDisord.* 2015;8(1):1–13. doi: 10.14802/jmd.14034
26. Hayflick S.J., Hartman M., Coryell J., Gitschier J., Rowley H. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1230–33.
27. Reddy V., Saboo K., Reddy K., Kumar S., Acharya S. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) With Comitant Blepharospasm: Unveiling a Clinical Enigma. *Cureus.* 2023;15(10):e46665. doi: 10.7759/cureus.46665
28. Sharma L.K., Subramanian C., Yun M.K., Frank M.W., White S.W., Rock C.O., Lee R.E., Jackowski S. A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Nat Commun.* 2018;9(1):4399. doi: 10.1038/s41467-018-06703-2
29. Pohane M.R., Dafre R., Sontakke N.G. Diagnosis and Treatment of Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN): A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(9):e46135. doi: 10.7759/cureus.46135
30. Klopstock T., Videnovic A., Bischoff A.T., Bonnet C., Cif L., Cimella C., Correa-Vela M., Escobar M.L., Fraser J.L., Gonzalez V., Hermanowicz N., Jech R., Jinnah H.A., Kmiec T., Lang A., Martí M.J., Mercimek-Andrews S., Mondut M., Nimmo G.A.M., Perez-Dueñas B., Pfeiffer H.C.V., Planellas L., Roze E., Thakur N., Tochen L., Vanegas-Arroyave N., Zorzi G., Burns C., Greblikas F. Fosmetpantotenate Randomized Controlled Trial in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. Randomized Controlled Trial. *Mov Disord.* 2021;36(6):1342–1352. doi: 10.1002/mds.28392
31. Woo K.A., Kim H.J., Jeon S.H., Park H.R., Park K.W., Lee S.H., Chung S.J., Chae J.H., Paek S.H., Jeon B. Long-Term Outcomes of Deep Brain Stimulation in Pantothenate Kinase-Associat-ed Neurodegeneration-Related Dystonia. *J MovDisord.* 2022 Sep;15(3):241–248. doi: 10.14802/jmd.22002
32. Garcia-Ruiz P.J., Ayerbe J., Vela Desojo L., Feliz C.E., Del Val Fernandez J. Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Case Rep Neurol Med.* 2015;2015:245735. doi: 10.1155/2015/245735
33. Baumeister F.A., Auer D.P., Hörtnagel K., Freisinger P., Meitinger T. The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome. *Neuropediatrics.* 2005;36:221–222.
34. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. *Вестник российской военно-медицинской академии.* 2018;20(3S):68–77. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Trufanov A.G. Cerebral disorders of iron metabolism as the basis for the development and progression of neurodegenerative diseases. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018;20(3S):68–77. (In Russ.).
35. Ward R.J., Zucca F.A., Duyn J.H., Crichton R.R., Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurology.* 2014;13(10):1045–1060. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6
36. Hanna P.A., Benbadis S.R., Garg N., Fischer E. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) Updated: Oct 05, 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/1150519-overview?form=fpf>
37. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(4):51–60. Rudenskaya G.E., Zakhарова E.Yu. Hereditary Neurodegenerations with iron accumulation in the brain. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013;7(4):51–60. (In Russ.).
38. Stoessl A.J. Neuroimaging in the early diagnosis of neurodegenerative disease. *Translational Neurodegeneration.* 2012;1:5. doi: 10.1186/2047-9158-1-5
39. Kurian M.A., Morgan N.V., MacPherson L., Foster K., Peake D., Gupta R., Philip S.G., Hendriksz C., Morton J.E.V., Kingston H.M., Rosser E.M., Wassmer E., Gissen P., Maher E.R. Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN) // *Neurology.* 2008;70(18):1623–1629. doi: 10.1212/01.wnl.0000310986.48286.8e

Поступила 07.01.2025

Принята к печати 17.01.2025