

И ДМИТРИЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

**АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫЕ
АТАКСИИ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ
(ПОПУЛЯЦИОННЫЙ, КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ,
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ)**

14. 01. 11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Проскокова Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Хузина Гульнара Рашидовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии и реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «17» февраля 2021 года в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте (<http://www.kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 202__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент



Лапшина Светлана Анатольевна

Актуальность темы исследования

Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (АД СЦА) являются гетерогенной группой наследственных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования (более 40 нозологических форм), характеризующихся прогрессирующей мозжечковой атаксией, дизартрией, часто связанных с другими неврологическими признаками: офтальмоплегией, пирамидными или экстрапирамидными симптомами, полиневропатиями и деменцией. Начало заболевания обычно наблюдается в течение третьего или четвертого десятилетия, реже в детском или пожилом возрасте (Sullivan R. et al., 2019). Исходя из того, что данные заболевания являются инвалидизирующими и касаются в основном лиц трудоспособного возраста, проблема исследований АД СЦА важна в системе здравоохранения и социальной помощи.

Распространенность наследственных атаксий составляет 5-10 на 100 000 населения, аутосомно-доминантных форм – 1-5 на 100 000 населения (Ruano L. et al., 2014). Данные эпидемиологические показатели говорят об атаксиях, как о наиболее распространенной группе среди наследственных заболеваний нервной системы, уступающей по своей частоте только наследственным заболеваниям нервно-мышечной системы. Точную распространенность различных генетических форм АД СЦА в популяции оценить сложно, так как количество проведенных детальных эпидемиологических исследований АД СЦА при наиболее часто встречающихся типах до сих пор недостаточно, а редко встречающиеся формы идентифицированы в единичных семьях (Иллариошкин С.Н. и др., 2006).

У большей части АД СЦА идентифицированы гены и мутации, для некоторых картированы только аллельные локусы. Можно разделить АД СЦА на 4 группы, для которых определены гены, ответственные за развитие заболевания (Degardin A. et al., 2012):

1) АД СЦА с экспансией микросателлитных повторов в некодирующих участках соответствующих генов;

2) АД СЦА с экспансией экзонных CAG-повторов, кодирующих патологические длинные полиглютаминовые цепи в транслируемом белке;

3) АД СЦА с большими дупликациями или делециями;

4) АД СЦА с точковыми мутациями.

Диагностика АД СЦА основана на клиническом обследовании, генеалогическом анамнезе и инструментальных методах исследования. Семейный анамнез может быть мало информативным, так как в некоторых случаях один из родителей умирает в более молодом возрасте, чем у него проявляется атаксия; иногда проблемы с походкой у родителей связывают со старостью или церебральным инсультом.

Исследование клинико-эпидемиологической картины АД СЦА в Хабаровском крае, которое включает определение распространенности болезни, генетическое уточнение типов и развернутое описание фенотипической картины является основанием для оптимизации медико-генетического консультирования пациентов с данным заболеванием. В данном регионе исследование АД СЦА предоставляет интерес в связи с особенностями миграции населения на территории края, его многонациональным составом, наличием близко расположенных многообразных по этническому составу Японии и Китая, удаленностью населенных пунктов друг от друга. Изучение вопросов распространенности АД СЦА в Хабаровском крае имеет наиважнейшую значимость для развития неврологии, медицинской генетики и практического здравоохранения.

Цель исследования

Определение клинико-генетической, нейрофизиологической характеристики аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий в популяции Хабаровского края, оценка распространенности и определение уровня селена в сыворотке крови с целью оптимизации лечебно-диагностического и медико-генетического маршрутов в региональной системе здравоохранения при данной патологии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности распространенности отдельных типов АД СЦА в Хабаровском крае. Составить регистр больных с АД СЦА,

ориентированных на молекулярно-генетическую диагностику и медико-генетическое консультирование.

2. Проанализировать клинико-генетические характеристики выявленных типов АД СЦА и их полиморфизм.

3. Оценить экстрацеребральные расстройства – поражение периферического отдела нервной системы, вегетативные и когнитивные нарушения при АД СЦА.

4. Определить спектр нейрофизиологических проявлений (мультимодальные вызванные потенциалы, стимуляционная и игольчатая электромиография, электроэнцефалография) при АД СЦА.

5. Провести анализ содержания селена в сыворотке крови у пациентов с АД СЦА для уточнения его роли в патогенезе и клинической картине заболевания.

Научная новизна

Впервые у пациентов с различными формами АД СЦА проведено комплексное клиническое исследование с детальной оценкой вегетативного и когнитивного статуса с изучением мультимодальных вызванных потенциалов (ВП), с определением уровня селена в сыворотке крови и молекулярно-генетической диагностикой. Впервые описана в российской популяции семья с СЦА6 с экспансией в 27 CAG-повторов гене *CACNA1A*, имеющая более ранний дебют болезни в последующих поколениях, быстрый темп прогрессирования атаксии, психические нарушения. Впервые описана пациентка с СЦА17 в российской популяции с клинической картиной мозжечковой атаксии, деменции, хореических гиперкинезов в кистях, атрофией мозжечка, имеющая небольшую экспансию в 42 CAG/CAA-повтора в гене *TBP*.

Выявлены особенности клинической картины АД СЦА в Хабаровском крае: высокая частота когнитивных и вегетативных нарушений при всех формах АД СЦА; пирамидных симптомов, дистонии, психических расстройств при СЦА1, пирамидных симптомов со спастичностью при СЦА2. Впервые показано, что по мере прогрессирования мозжечковой атаксии нарастают когнитивные и вегетативные расстройства, объективно подтвержденные

исследованием когнитивных ВП по методике Р300 и кожно-симпатическим ВП. В работе показаны грубые нарушения на спинальном уровне при проведении соматосенсорных ВП при стимуляции большеберцового нерва у пациентов с АД СЦА. У подавляющего большинства больных с АД СЦА без клинических проявлений поражения периферических нервов нижних конечностей выявлялись электронейромиографические признаки полиневропатии; почти в половине случаев имелось изолированное поражение малоберцовых нервов.

Впервые показано снижение уровня селена в сыворотке крови больных с АД СЦА при этом уровень селена коррелировал с выраженностью мозжечковой атаксии и когнитивными нарушениями у данной группы пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

Установлена клинико-генетическая структура АД СЦА в выборке пациентов в Хабаровском крае. Выявлено, что СЦА1 и СЦА2 встречаются почти в половине случаев АД СЦА на территории Хабаровского края. Расширены представления о фенотипическом спектре СЦА6 и СЦА17. Полученные результаты работы вносят значительный вклад в эпидемиологическое исследование АД СЦА в российской популяции. Выявлен низкий уровень селена в сыворотке крови больных АД СЦА, что позволяет предположить роль селена в патогенезе данного заболевания.

Показаны особенности клинической картины АД СЦА в Хабаровском крае; необходимость комплексного подхода к диагностике экстрацеребральных поражений с использованием мультимодальных ВП, стимуляционной электронейромиографии. Учитывая, что СЦА1 и СЦА2 встречается более, чем в половине случаев АД СЦА в Хабаровском крае, следует в первую очередь проводить молекулярно-генетический анализ генов *ATXN1* и *ATXN2*, во вторую – проводить поиск мутаций в генах *CACNA1A* и *TBP*.

Методология и методы исследования

Выполнено подробное обследование пациентов с АД СЦА

Осуществлялся детальный неврологический осмотр с применением специальных шкал, с анализом экстраневральных проявлений. Выполнялась молекулярно-генетическая диагностика распространенных форм аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий (СЦА1, 2, 3, 6, 7, 8, 17), нейровизуализационное и нейрофизиологическое исследование, а также измерение уровня селена в сыворотке крови. Нейрофизиологические изменения (вызванные потенциалы) сравнивались с другой нейродегенеративной патологией – болезнью Паркинсона.

Личный вклад автора

Ключевая роль принадлежит автору в подготовке и проведении протокола, постановке задач и цели исследования, аргументации выводов. Каждый этап клинического обследования, интерпретация нейрофизиологических протоколов обследования выполнены самостоятельно автором. Выполнена статистическая обработка и анализ данных, по результатам работы изложены выводы, написаны и подготовлены к печати публикации по теме диссертационного исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий в Хабаровском крае составляет 4,33 : 100 000 населения. Среди всех форм в популяции Хабаровского края преобладают СЦА2, СЦА1, на них суммарно приходится 47,4 % от всех случаев, реже встречаются СЦА6 – 12,3 % и СЦА17 – 1,8 %.

2. В Хабаровском крае у пациентов с СЦА2 имеется ряд фенотипических особенностей – когнитивные, вегетативные нарушения, пирамидная симптоматика со спастичностью, психические расстройства.

3. При СЦА6 с экспансией в 27 CAG-повторов в гене *CACNA1A* отмечается более ранний дебют заболевания в последующих поколениях; описан фенотип СЦА17 с экспансией в 42 CAA/CAG-повтора в гене *TBP*, характеризующийся выраженными клиническими проявлениями, что подтверждает патологическую роль 42 CAA/CAG-повторов в мутантном

аллеле.

4. При АД СЦА характерно вовлечение в патологический процесс периферических нервов нижних конечностей, когнитивной, вегетативной, зрительной, слуховой, чувствительной афферентных систем, что может быть объективизировано с помощью мультимодальных вызванных потенциалов и электронейромиографии.

5. Низкий уровень селена в сыворотке крови при АД СЦА может играть роль в патогенезе и клинической картине данной патологии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достаточный объем обследованной группы пациентов, точная формулировка цели и задач, использование в исследовании молекулярно-генетических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и клинических методов обследования, с соответствующим полным статистическим анализом полученных данных определяет степень достоверности результатов данной научно-исследовательской работы.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии и нейрохирургии и проблемной комиссии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 23.09.2020 г.). Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ.

Материалы диссертации доложены в виде тезисных и устных докладов на XXI Краевом конкурсе молодых ученых и аспирантов Хабаровского края (г. Хабаровск, Россия, 21 января 2019 г.), XXIV Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (г. Москва, Россия, 10 июня 2019 г.), XII международной научно-практической конференции (г. Новосибирск, Россия, 15 июля 2019 г.), III Дальневосточном медицинском молодежном форуме «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Хабаровск, Россия, 2-4 октября 2019 г.), XXII Краевом конкурсе молодых ученых и аспирантов Хабаровского края (г. Хабаровск, Россия, 15 января 2020 г.), Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки – 2020» в рамках Международного медицинского форума «Вузовская наука. Инновации»

(г. Москва, Россия, 7-8 февраля 2020 г.), I Дальневосточном международном медицинском конгрессе (г. Хабаровск, Россия, 5 октября 2020 г.), IV Дальневосточный медицинском молодежном форуме с международным участием (г. Хабаровск, Россия, 5 октября 2020 г.), 87 Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Иркутск, Россия, 12 октября 2020 г.)

Внедрение результатов работы

Результаты проведенных исследований и разработанные на их основании рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, в работу неврологического отделения и медико-генетической консультации Краевых государственных бюджетных учреждений здравоохранения (КГБУЗ) «Краевая клиническая больница №2», «Перинатальный центр»; неврологического отделения Частного учреждения здравоохранения (ЧУЗ) «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Хабаровск».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах по научной специальности, включенных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ в «Перечень периодических научных изданий, рекомендуемых для публикации научных работ, отражающих основное научное содержание кандидатских диссертаций», 2 из которых приняты в печать.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 248

источников, из которых 16 отечественных и 223 зарубежных источника литературы, а также 9 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационного исследования. Диссертация проиллюстрирована 22 рисунками и 17 таблицами, а также дополнена клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведена работа с архивами (истории болезни с 2000 года) КГБУЗ Министерства здравоохранения Хабаровского края: «Перинатальный центр», «Краевая клиническая больницы №1», «Краевая клиническая больница №2» и «Территориальный консультативно-диагностический центр»; ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-медицина». Регистрировались паспортные данные, адрес проживания, телефоны больных, жалобы, анамнез, родословные, неврологический осмотр, результаты инструментальных и лабораторных методов обследования, диагноз. Были учтены случаи с диагнозами: поздняя мозжечковая атаксия, другая наследственная атаксия, наследственная атаксия неуточненная, под которыми могли скрываться нераспознанные АД СЦА.

Произведены командировки в г. Комсомольск-на-Амуре и семь районов Хабаровского края (Бикинский, Верхнебуреинский, Вяземский, Комсомольский, им. Лазо, Солнечный, Охотский, Николаевский, Хабаровский).

В исследование включены 167 человек, из них 107 пациентов с первичным диагнозом «мозжечковая атаксия нейродегенеративного генеза», 30 пациентов с БП вошли в группу сравнения при анализе ВП; 30 здоровых человек вошли в группу контроля. Критерий включения в исследование – прогрессирование мозжечковой атаксии более 1 года.

Проводилось детальное изучение неврологического и соматического статусов, сбор общего и генеалогического анамнеза. Тяжесть атаксии оценивалась с использованием шкал: Шкала оценки и определения степени атаксии (SARA), общий балл по шкале от 0 до 40 (норма и тяжелая атаксия соответственно); Международная объединенная шкала оценки атаксии (ICARS), общий балл от 0-100 (норма и тяжелая атаксия соответственно). Шкалы являются валидными, применяются при клинической оценке

выраженности атаксий при различных патологиях, но преимущественно при АД СЦА (Brandsma R. et al., 2017). Для уточнения степени выраженности когнитивных нарушений применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA): 30 баллов является максимальным, что соответствует норме, меньше 26 баллов соответствует когнитивным нарушениям. При изучении вегетативных расстройств использовалась оценка по опроснику для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998). Оценка инвалидизации пациентов производилась по индексу Бартель, оценивающему десять пунктов в сфере самообслуживания и мобильности.

Проводился молекулярно-генетический анализ самых распространенных форм АД СЦА на базе ДНК-лабораторий 5 неврологического отделения Федерального государственного научного учреждения «Научный центр неврологии» после получения информированного согласия больных и их родственников. Использовались базовые молекулярно-генетические методы исследования: полимеразная цепная реакция (ПЦР), фрагментный анализ и прямое капиллярное секвенирование по Сэнгеру. Генотипирование микросателлитных повторов генов *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*, *ATXN8* и *TBP* проводили методом фрагментного анализа на капиллярном генетическом анализаторе.

Для выявления нейвизуализационных, нейрофизиологических и лабораторных данных дополнительно проводили ряд обследований в группе пациентов с АД СЦА (магнитно-резонансная томография (МРТ), вызванные потенциалы, стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), игольчатая электромиография, электроэнцефалография (ЭЭГ), определение уровня селена в сыворотке крови).

Статистическая обработка результатов проводилась в пакетах Excel, Statistica 10.0 и SPSS. Количественные данные описывались с помощью среднего, стандартного отклонения, качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Гипотеза о равенстве дисперсий проверялась с помощью теста Левена. Для сравнения двух независимых групп использовался Т-тест Стьюдента, в случае иного распределения данных применялся тест Манна–Уитни. Для оценки связи качественных признаков использовался

критерий хи-квадрат, двусторонний точный критерий Фишера. Корреляционный анализ осуществлялся с помощью ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов уровень значимости принимался равным 0,05.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После уточнения диагноза из 107 пациентов были исключены 50 больных, не имеющие АД СЦА (болезнь Гентингтона, рассеянный склероз, мультисистемная атрофия, алкогольная мозжечковая дегенерация, аутосомно-рецессивные мозжечковые атаксии). Таким образом, в результате предварительного скрининга группу АД СЦА сформировали 57 пациентов из 28 неродственных семей, проживающих на территории Хабаровского края.

Клиническая картина у больных с АД СЦА была гетерогенна (Рисунок 1). Выраженность атаксии у пациентов в нашей выборке составила по шкалам ICARS – $47,0 \pm 2,9$, SARA – $18,3 \pm 1,2$ балла; индекс жизнедеятельности Бартель – $80,6 \pm 3,1$ балла, когнитивные функции по оценке МоСА – $23,8 \pm 0,4$ балла, степень выраженности вегетативной симптоматики по опроснику Вейна – $25,6 \pm 1,5$ балла.

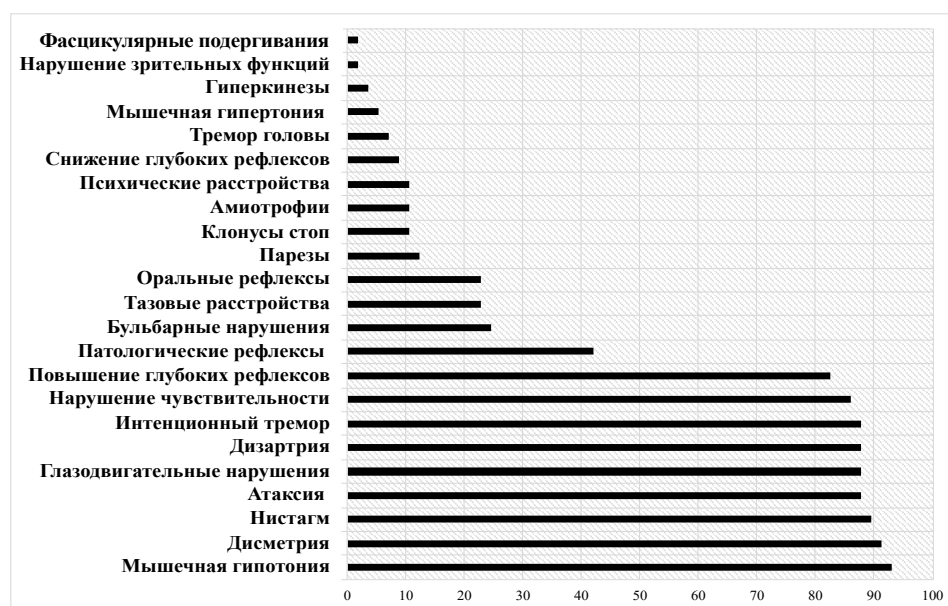


Рисунок 1 – Частота неврологической симптоматики у пациентов с АД СЦА в Хабаровском крае

При нейровизуализации у пациентов с АД СЦА превалировала атрофия полушарий и червя мозжечка – 54,4 % больных; реже встречались атрофия коры больших полушарий и диффузная атрофия мозжечка (12,3 %), атрофия ствола и диффузная атрофия мозжечка (10,5 %), атрофия полушарий мозжечка (10,5 %).

В Хабаровском крае распространенность АД СЦА составила 4,33 : 100 000 населения, что несколько превышает имеющиеся данные в среднем по европейской популяции (1,00-3,00 : 100 000 населения), в частности по российской (0,40-3,30 : 100 000 населения), датской и норвежской популяциям (3,00 : 100 000, 4,20 : 100 000 населения соответственно) (Барышникова и др., 2002; van de Warrenburg, 2002; Кириленко, 2004; Иллариошкин и др., 2006; Мингазова, 2009; Paulson et al., 2017).

В молекулярной структуре АД СЦА в Хабаровском крае преобладают СЦА2 (26,3 % больных) и СЦА1 (21,0 %), за ними идут СЦА6 (12,3 %), СЦА17 (1,8 %); неуточненные АД СЦА составляют 38,6 % (Рисунок 2).

Доли СЦА1 и СЦА2 в Хабаровском крае в 4-10 раз превышают данные по японской популяции (5,5 % и 2,4 % соответственно). Как и в Хабаровском крае, СЦА2 преобладает в Мексике (45,4 %), Соединенные штаты Америки (США) (21,7-24,8 %), Италии (24,0 %), Венесуэле (21,9 %), и ее доля больше, чем в Канаде (14,3 %), Корее (12,6 %), Перу (7,8 %). Доля СЦА1 в Хабаровском крае соответствует данным по Италии (21,0 %), Венесуэле (17,2 %) и превышает показатель в США (9,2-17,4 %), канадской (4,8 %), бразильской популяциях (6,0 %). Процентное соотношение СЦА6 в Хабаровском крае превышает данные по итальянской и корейской популяциям (1,0 % и 6,9 % соответственно); то же самое отмечается для СЦА17 – шестикратное превышение в Хабаровском крае в сравнении с Японией (1,8 % и 0,3 % пациентов), двукратное – в сравнении с итальянской популяцией (1,0 %). Количество неуточненных форм АД СЦА в Хабаровском крае меньше (38,6 %), чем в итальянской популяции (50,2 %) и в целом по России (58,1 %). Важно отметить, что до 40,0 % больных с АД СЦА в мире не имеют установленной генетической причины при секвенировании и характеризуются только фенотипом (Moseley M.L. et al., 1998; Jin D.K. et al., 1999; Maruyama H. et al.,

2002; Brusco A. et al., 2004; Kraft S. et al., 2005; Bettencourt C., Lima M., 2011; Cornejo M.R. et al., 2011; Ashizawa T. et al., 2013; Jayadev S., Bird T.D., 2013; Krysa W. et al., 2016; Paradisi I. et al., 2016; Ключников С.А. и др., 2017; Teive H.A. et al., 2019).

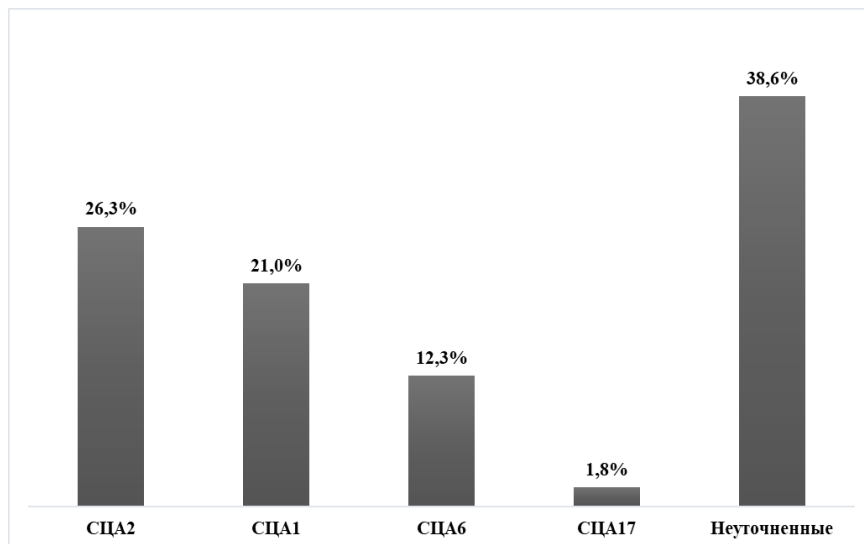


Рисунок 2 – Распространенность генетических форм СЦА в Хабаровском крае

В Хабаровском крае распространенность СЦА1 равна 0,91 : 100 000 населения, что соответствует общемировым данным (1,00-2,00 : 100 000 населения) (Manto M.U., 2005). Часто встречающимися клиническими проявлениями СЦА1 в популяции Хабаровского края были пирамидные симптомы – у 66,7% пациентов, в то время как пирамидные симптомы выявлялись только у трети больных СЦА1 в Италии (Filla A. et al., 1996) и не упоминаются в клинических описаниях других авторов (Jacobi H. et al., 2011). В хабаровской популяции фокальные дистонии при СЦА1 отмечались у 8,3 % больных, в тайваньской популяции – в два раза меньше (4,4% пациентов) (Chen S.J. et al., 2019).

Когнитивные нарушения при СЦА1 в популяции Хабаровского края выявлялись в 2-3 раза чаще, чем в зарубежных исследованиях (66,7 % и 20,0-30,0 % случаев соответственно) (Schols L. et al., 1997; Filla A. et al., 2000). Отмечена корреляционная связь между выраженностью когнитивных нарушений по шкале МоСА и тяжестью мозжечковой симптоматики по шкалам SARA и ICARS, а также с количеством CAG-повторов в гене *ATXN1*, что не

отмечено в доступной мировой литературе ($r = -0,88$, $p < 0,01$; $r = -0,93$, $p < 0,01$; $r = -0,56$, $p < 0,05$, соответственно). У 41,7 % больных с СЦА1 выявлялись психические нарушения (поведенческие расстройства, агрессивность, снижение критики, отсутствие чувства дистанции, алкоголизм), в то время как в мировой литературе психическая симптоматика описывалась редко (Kameya T. et al., 1995). Синдром вегетативной дистонии выявлялся у 75,0 % пациентов с СЦА1. Регистрировалась прямая корреляционная связь между возрастом начала и тяжестью проявления вегетативной недостаточности ($r = 0,705$; $p < 0,05$).

Распространенность СЦА2 в Хабаровском крае составила 1,14 : 100 000 населения. Доля СЦА2 – 26,3 % случаев от всех АД СЦА, что соответствует мировой статистике (10,0-25,0 %), но выше, чем в Северной Америке (15,0-18,0 %), Южной Африке (13,0 %), Бразилии (9,0 %), Австралии (6,0 %) и Японии (5,0 %) (Lopes-Cendes I. et al., 1997; Storey E. et al., 2000; Bryer A. et al., 2003; Kraft S. et al., 2005; Klockgether T. et al., 2019).

Деменция, психические нарушения, эпилепсия, спастичность обычно не обнаруживаются при СЦА2 (Orozco-Diaz G. et al., 2012), но в нашей выборке когнитивные нарушения были выявлены у 73,3 % больных с СЦА2, отмечалась корреляция баллов по шкале МоСА с тяжестью атаксии по шкалам SARA и ICARS ($r = -0,76$, $p < 0,01$; $r = -0,88$, $p < 0,01$, соответственно). У 13,3 % пациентов выявлялись психические нарушения в виде бреда и эпилептические припадки, у 53,3 % – пирамидная симптоматика со спастичностью. Вегетативные проявления обнаружены у 66,7 % и коррелировали с продолжительностью заболевания и тяжестью атаксии по шкалам SARA и ICARS ($r = 0,63$, $p < 0,05$; $r = -0,84$, $p < 0,01$; $r = -0,89$, $p < 0,01$ соответственно).

Третьей по распространенности АД СЦА в Хабаровском крае явилась СЦА6 – 0,53 : 100 000 населения. В ранее выявленных российских семьях с СЦА6 у всех пациентов мутантный ген *CACNA1A* содержал 25 CAG-повторов (Новикова Л.В., 2002; Мингазова Э.З., 2009), в то время как в представленной нами семье все больные имели более протяженную экспансию в 27 CAG-повторов. Специфической особенностью описанной нами семьи является более ранний дебют болезни в последующих поколениях, с превышением разницы между поколениями в 12 лет, представленной в литературе (Casey et al., 1993;

Solodkin et al., 2012). Отмечался более быстрый темп прогрессирования атаксии по шкале SARA в данной семье (0,4-9,0 баллов/год), в отличие от мировых данных (0,8 баллов/год) (Coarelli G. et al., 2018). Обращает внимание наличие психических нарушений в данной семье.

На четвертом месте по распространенности в Хабаровском крае занимает СЦА17. В мире описаны менее 100 семей с СЦА17, что занимает 0,3 % от всех АД СЦА (Maruyama H. et al., 2002; Toyoshima Y. et al., 2019). В Хабаровском крае распространенность СЦА17 составила 0,08 : 100 000 населения, что превышает распространенность в Японии (0,05 : 100 000 населения).

Считается, что при СЦА17 нормальное количество CAG/CAA-повторов – 25-40, при патологии – 49-66. В мировой литературе представлены 4 случая с СЦА17, у которых выявлено 42 CAG/CAA-повтора в гене *TBP*, с относительно доброкачественным фенотипом в виде легкой атаксии, дизартрии и дисдиадохокинеза (Nolte D. et al., 2010) и несколько случаев с 41 CAG/CAA-повтором в гене *TBP* (Nanda A. et al., 2007; Alibardi A. et al., 2014; Doherty K.M. et al., 2014; Park H.A. et al., 2016; Origone P. et al., 2018).

Описанный нами случай СЦА17 с клинической картиной атаксии, деменции, хореических гиперкинезов в кистях, атрофией мозжечка, пациентка имела экспансию в 42 CAG/CAA-повтора в гене *TBP*. Данные мировой литературы позволяют предположить, что 42 CAG/CAA-повтора в гене *TBP* следует рассматривать как патогенное число повторов при СЦА17.

Согласно результатам нашего исследования, у 83,3 % пациентов с АД СЦА имеется ЭНМГ-картина полиневропатии, преимущественно нижних конечностей, при этом без клинических проявлений. В первую очередь при АД СЦА поражаются малоберцовые нервы – в 40,0 % случаев. Отмечались более грубые поражение моторных нервов при СЦА1 и СЦА6, чувствительных при СЦА2 ($p < 0,05$).

При проведении зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) изменения обнаруживались у 73,3 % больных с АД СЦА (Таблица 1). При БП изменения наблюдались в 3 раза реже (21,4 % пациентов). Отмечалось более выраженное аксональное поражение зрительной афферентации в кору при АД СЦА, чем при БП ($p < 0,001$).

Таблица 1 – Показатели латентности и амплитуды P100

Показатели ЗВП	АД СЦА (n=30)	БП (n=30)	Группа контроля (n=30)
Латентность P100, мс	112,39 ± 2,08*	108,43 ± 2,03	97,32 ± 4,40
Амплитуда P100, мкВ	5,61 ± 0,59**	9,95 ± 0,84	6,51 ± 3,31

Примечание: * – увеличенная латентность по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$),
 ** – снижение амплитуды по сравнению с группой БП ($p < 0,001$).

Изменения акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) были обнаружены у 83,3 % пациентов с АД СЦА. При БП регистрировались изменения намного реже – у 26,6 %. Изменения носили преимущественно аксональный характер на понто-мезенцефальном уровне при АД СЦА.

Аномалии соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) при стимуляции срединных нервов выявлены у 100% пациентов с АД СЦА, поражение отмечалось преимущественно на шейно-стволовом уровне, в отличие от пациентов с БП (Таблица 2; Таблица 3), у которых изменения регистрировались преимущественно на корковом уровне.

Таблица 2 – Показатели латентности пиков ССВП при стимуляции срединного нерва

Латентность, мс	АД СЦА (n=30)	БП (n=30)	Группа контроля. (n=30)
N9 (т. Эрба)	10,32 ± 0,20	10,25 ± 0,28	9,60 ± 0,70
N13 (C _{VII})	15,78 ± 0,53*,##	13,99 ± 0,25	13,21 ± 0,80
N20 (Кора)	22,91 ± 0,94*	22,64 ± 0,67	18,90 ± 1,02

Примечание: * – увеличенная латентность по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$),
 ## – увеличенная латентность в группе АД СЦА по сравнению с БП ($p < 0,01$).

При регистрации ССВП с большеберцовых нервов у 66,7 % пациентов с АД СЦА отмечалась редукция ответов на спинально-поясничном уровне, чего не наблюдалось у пациентов при БП (Таблица 4). При АД СЦА наблюдалось более выраженное увеличение латентности коркового ответа, чем при БП ($p < 0,001$).

Таблица 3 – Межпиковые интервалы ССВП при стимуляции срединного нерва

МПИ, мс	АД СЦА (n=30)	БП (n=30)	Группа контроля (n=30)
N13-20	8,24 ± 0,62**	8,15 ± 0,59	5,81 ± 0,52
N9-13	5,50 ± 0,52**,***	3,73 ± 0,20	3,50 ± 0,40
N9-20	13,63 ± 0,80*	12,39 ± 0,58	9,20 ± 0,51

Примечание: * – увеличенный МПИ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), ** – увеличенный МПИ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), *** – увеличенный МПИ в группе АД СЦА по сравнению с БП ($p < 0,01$).

Таблица 4 – Показатели латентности пиков ССВП при стимуляции большеберцового нерва

Показатели ССВП	АД СЦА (n=30)	БП (n=30)	Группа контроля (n=30)
Латентность N22 (спинальный ответ), мс	22,69 ± 0,88	23,87 ± 0,57	20,96 ± 0,81
Латентность P38 (кора), мс	41,10 ± 0,49*,**	38,43 ± 0,74	35,11 ± 0,46
МПИ N22-P38, мс	19,16 ± 1,19*	15,03 ± 3,03	14,14 ± 0,61

Примечание: * – увеличенный параметр по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), ** – увеличенный параметр в группе АД СЦА по сравнению с БП ($p < 0,01$).

Когнитивные расстройства были обнаружены у 70,2 % пациентов с АД СЦА, что говорит о нарушении корково-мозжечковых связей при данной патологии. Это подтверждается не только когнитивными тестами, но и регистрацией когнитивных вызванных потенциалов (КВП) методом P300 (латентность P300 – $358,05 \pm 10,66$ мс), что еще раз подтверждает роль мозжечка в контроле высших психических функций.

Более грубые когнитивные нарушения определялись по оценке МоСА у пациентов с СЦА2, чем у пациентов с неуточненным типом АД СЦА ($p < 0,05$), а также более выраженные нарушения у пациентов с СЦА2, в отличие от пациентов с СЦА1 ($p < 0,05$).

По результатам кожно-симпатического вызванного потенциала (КСВП) у пациентов с АД СЦА выявлялось снижение парасимпатической и

симпатической составляющей или полная редукция вегетативной реакции (у 34,5 % больных), чего не было обнаружено при БП (Таблица 5).

Обнаружено достоверное преобладание вегетативной дистонии при оценке по опроснику Вейна у больных с СЦА6 в сравнении с СЦА1, СЦА2 ($p < 0,01$), а также у больных с неуточненным типом в сравнении с СЦА2 ($p < 0,05$). Вегетативные нарушения по опроснику Вейна коррелируют с тяжестью атаксии по SARA ($r = 0,503$, $p < 0,05$), что говорит о нарастании вегетативной недостаточности по мере прогрессирования болезни.

При исследовании ЭЭГ у пациентов с АД СЦА не было значимых изменений.

Уровень селена в сыворотке крови у 30 пациентов с АД СЦА был снижен на 41,5 %, что составило $48,3 \pm 1,5$ мкг/л, при этом в группе контроля у 30 здоровых жителей Хабаровского края – $82,5 \pm 1,8$ ($p < 0,001$). В группе пациентов оценка по шкале SARA составила $18,2 \pm 1,5$, по MoCA – $23,0 \pm 0,6$ баллов.

Таблица 5 – Показатели при исследовании КСВП

Показатели КСВП	АД СЦА (n=30)	БП (n=30)	Группа контроля (n=30)
Дистальная латентность, мс	$1,49 \pm 0,07$	$1,39 \pm 0,04$	$1,45 \pm 0,02$
Амплитуда A1, мВ	$0,30 \pm 0,07^{**}$	$0,38 \pm 0,09$	$0,56 \pm 0,10$
Амплитуда A2, мВ	$2,13 \pm 0,39^*$	$2,11 \pm 0,21$	$3,31 \pm 0,25$

Примечание: * – снижение амплитуды в группе АД СЦА по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), ** – снижение амплитуды в группе АД СЦА по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Отмечается обратная корреляция тяжести атаксии по шкале SARA и содержания селена в сыворотке крови у пациентов с АД СЦА ($r = -0,501$; $p < 0,05$), прямая корреляция уровня селена в сыворотке крови у пациентов с АД СЦА и оценкой по MoCA ($r = 0,455$, $p < 0,05$).

Отмечается обратная корреляция тяжести атаксии по шкале SARA и содержания селена в сыворотке крови у пациентов с АД СЦА ($r = -0,501$; $p < 0,05$); прямая корреляция уровня селена в сыворотке крови у пациентов с АД

СЦА и оценкой по МоСА ($r = 0,455$, $p < 0,05$). Таким образом селен, вероятно, играет роль в патогенезе АД СЦА.

Таким образом результаты исследования свидетельствуют о выраженном клиническом полиморфизме и трудностях дифференциальной диагностики данного заболевания. Несмотря на развитие молекулярно-генетических технологий, диагностика АД СЦА до сих пор в практике основывается на тщательно собранных данных неврологического осмотра и анамнеза. В исследовании показана прямая корреляционная связь между когнитивными, вегетативными нарушениями с тяжестью атаксии и снижением качества жизнедеятельности.

ВЫВОДЫ

1. В Хабаровском крае распространенность аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий равна 4,33 на 100 000 населения, что превышает показатели для европейских и других российских популяций.

2. В Хабаровском крае наиболее часто встречается спиноцеребеллярная атаксия 2 типа (26,3 % случаев), характеризуется преобладанием когнитивных (73,3 %), вегетативных нарушений (66,7 %), пирамидной симптоматики со спастичностью (у 53,3 %), психическими расстройствами (13,3 %).

3. Выявленная спиноцеребеллярная атаксия 6 типа с протяженной экспансией в 27 CAG-повторов характеризуется более ранним дебютом заболевания в последующих поколениях (с разницей в 3 года по сравнению с мировыми данными); более быстрым темпом прогрессирования заболевания и наличием психических расстройств в виде запойного пьянства, суицидальных действий.

4. Обнаружена спиноцеребеллярная атаксия 17 типа с небольшой экспансией (42 CAG/CAA-повтора) в гене *TBP* и выраженными клиническими проявлениями, что подтверждает патологичность малых CAG/CAA-повторов в гене *TBP*.

5. Для аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий в Хабаровском крае характерно вовлечение в патологический процесс

периферических нервов нижних конечностей, когнитивной, вегетативной, зрительной, слуховой, чувствительной афферентной систем.

6. Выявлен низкий уровень селена в сыворотке крови при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях в Хабаровском крае.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы является продолжение изучение нейрофизиологических и лабораторных особенностей при АД СЦА, и отличий от других нейродегенеративных заболеваний для дифференциальной диагностики в практике врача-невролога, а также применение при неустановленном генетическом дефекте метод массового параллельного секвенирования для уточнения распространенности более редких форм АД СЦА в Хабаровском крае.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую распространенность АД СЦА в Хабаровском крае, необходимо проявлять диагностическую настороженность в отношении в данной патологии в регионе.

2. При проведении молекулярно-генетической диагностики АД СЦА в первую очередь рекомендуется поиск мутаций в генах *ATXN2*, *ATXN1*, *CACNA1A*, *TBP*. Следующим этапом диагностики при неустановленном генетическом дефекте возможно применение массового параллельного секвенирования.

3. У пациентов при спорадических случаях атаксий нейродегенеративного генеза рекомендуется проводить поиск мутаций в генах *CACNA1A* (СЦА6), *TBP* (СЦА17).

4. Необходимо проведение стимуляционной ЭНМГ для диагностики субклинических полиневропатий, которые могут усугублять атаксию у пациентов с АД СЦА и требуют симптоматического лечения.

5. Пресимптомным носителям СЦА-мутаций рекомендуется динамическое наблюдение с изучением вызванных потенциалов для

своевременной диагностики моторной стадии заболевания и раннего назначения симптоматической, а в будущем – патогенетической терапии.

6. Психические, когнитивные нарушения среди пациентов с АД СЦА диктуют проведение нейропсихологического скрининга во время осмотра больных с дальнейшим проведением когнитивной реабилитации при необходимости.

7. У пациентов с АД СЦА требуется тщательное исследование вегетативного статуса с применением КСВП для выявления нарушений и ранней медикаментозной коррекции.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кожно-симпатический вызванный потенциал при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях / **Д.В. И.**, Т.Н. Проскокова, Е.С. Шулятицкая, А.М. Хелимский // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2019. – Т. 110, № 3. – С. 55-58.

2. **И., Д.В.** Зрительный вызванный потенциал при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях / Д.В. И., Т.Н. Проскокова // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. ст. по материалам XXIV Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». – М., Изд. «Интернаука», 2019. – С. 19-23.

3. **И., Д.В.** Когнитивный вызванный потенциал при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях / Д.В. И., Т.Н. Проскокова // Естественные науки и медицина: теория и практика: сб. ст. по матер. XII междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: СибАК, 2019. – С. 27-32.

4. Вегетативные расстройства у пациентов с аутосомно-доминантными атаксиями / А.К. Филонова, Т.А. Энгиноева, **Д.В. И.**, Т.Н. Проскокова // Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Дальневосточного медицинского молодежного форума. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2019. – С. 57-59.

5. **И, Д.В.** Генетическая структура аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий в Хабаровском крае / Д.В. И // Молодые ученые - Хабаровскому краю. Материалы XXII краевого конкурса молодых ученых и аспирантов. – Хабаровск: Изд-во ТоГУ, 2020. – С. 167-169.
6. Содержание селена в сыворотке крови у пациентов с аутосомно-доминантными спиноцеребеллярными атаксиями в Хабаровском крае / **Д.В. И**, Т.Н. Проскокова, Н.Ю. Якушева и др. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – Т. 124, № 2. – С. 80-83.
7. Синдром CANVAS-частая форма наследственной атаксии с поздним началом / Е.П. Нужный, Н.Ю. Абрамычева, Е.Г. Воробьев и др. // Медицинская генетика. – 2020. – № 4. – С. 51-52.
8. Социальная роль наследственных заболеваний нервной системы в Хабаровском крае / Н.В. Вялова., Т.Н. Проскокова, **Д.В. И**, А.М. Хелимский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 3. – С. 54-57.
9. **И, Д.В.** Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические особенности спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в Хабаровском крае / Д.В. И, Т.Н. Проскокова, Н.В. Сикора // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 10. – С. 33-39.
10. Молекулярная эпидемиология аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий в Хабаровском крае / **Д.В. И**, Т.Н. Проскокова, Н.Ю. Абрамычева, С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2020. – № 4. – принята к печати.
11. Фенотипические особенности российской семьи с СЦА6 из Хабаровского края / Т.Н. Проскокова, **Д.В. И**, Н.Б. Сердюк, Н.Ю. Абрамычева // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – № 2. – принята к печати.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД СЦА – аутосомно-доминантная спиноцеребеллярная атаксия
АСВП – акустический стволовый вызванный потенциал
БП – болезнь Паркинсона
ЗВП – зрительный вызванный потенциал

КВП – когнитивный вызванные потенциал
КСВП – кожно-симпатический вызванный потенциал
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы
США – Соединенные штаты Америки
ЭНМГ – электронейромиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) – Международная
объединенная шкала оценки атаксии
MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки
когнитивных функций
MPS (massive parallel sequencing) – массовое параллельное
секвенирование
SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) — Шкала оценки и
определения степени атаксии

Подписано в печать 16.12.2020. Формат 60x84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура «Times New Roman». Печать цифровая.
Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз. Заказ 1/12.

Отпечатано с готового оригинала-макета
в типографии «Цвет в цифре» (ИП Егоров Д.И.)
420054, г. Казань, ул. Тракторная, 3.