

На правах рукописи

НУЖНЫЙ ЕВГЕНИЙ ПЕТРОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫХ АТАКСИЙ
У ПАЦИЕНТОВ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
профессор, доктор медицинских наук

Сергей Николаевич Иллариошкин

Официальные оппоненты:

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в «____:____» часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Аутосомно-рецессивные атаксии (АРА) – чрезвычайно обширная и гетерогенная группа прогрессирующих наследственных заболеваний (около 100 нозологических форм), характеризующихся дегенерацией или нарушением развития мозжечка, поражением спинного мозга и/или периферической нервной системы, аутосомно-рецессивным типом наследования и, в большинстве случаев, дебютом в детском или молодом возрасте [Anheim M. et al., 2012; Rossi M. et al., 2018]. Учитывая тот факт, что данные инвалидизирующие заболевания поражают преимущественно лиц трудоспособного возраста, проблема изучения АРА актуальна как в медицинском, так и социальном плане.

Распространенность АРА в различных популяциях составляет 3–6 на 100 000 [Ruano L. et al., 2014]. Среди отдельных нозологических форм АРА практически во всех популяциях преобладает болезнь Фридрейха (БФ), далее следуют атаксия-телеангиэктазия (АТ) и атаксии с окуломоторной апраксией (АОА) [Salman M.S., 2018]. В Японии наиболее частой атаксией является АОА 1-го типа, в Финляндии – *POLG*-ассоциированные атаксии, в странах Северной Африки и Средиземноморья – атаксия с дефицитом витамина Е [Salman M.S., 2018]. В России данные о распространенности АРА и их отдельных нозологических форм в различных возрастных группах, в том числе у пациентов взрослого возраста, до настоящего времени отсутствуют. Также не разработаны алгоритмы диагностики АРА, применимые для использования в отечественном здравоохранении, не определен спектр популяционно-специфичных мутаций для каждой из форм АРА. Работы, посвященные комплексному нейрофизиологическому и нейровизуализационному обследованию таких пациентов, отсутствуют.

До настоящего времени ДНК-диагностика АРА состояла в последовательном анализе методом классического сэнгеровского секвенирования генов, выбранных на основании клинической картины и параклинических обследований [Иллариошкин С.Н. с соавт., 2002]. Учитывая значительную гетерогенность, клинический полиморфизм, а также наличие «перекрывающихся» фенотипов и атипичных вариантов АРА, такой подход может занимать длительное время и является достаточно трудоемким. В последние годы ситуация с молекулярным анализом сложных групп заболеваний, к которым относятся АРА, значительно изменилась в связи с появлением новейших высокопроизводительных молекулярно-генетических технологий и, в первую очередь, массового параллельного секвенирования (Massive Parallel Sequencing, MPS). MPS

позволяет за один рабочий цикл проводить параллельный анализ сотен выбранных генов или тотальное секвенирование всего генома (экзома) [Erdmann J., 2011]. В последние годы появились немногочисленные работы зарубежных авторов, обсуждающие целесообразность и эффективность использования технологий MPS для диагностики наследственных атаксий [Sawyer S.L. et al., 2014; Hamza W. et al., 2015; Mallaret M. et al., 2016; Hadjivassiliou M. et al., 2017; Iqbal Z. et al., 2017; Sun M. et al., 2019; Kang C. et al., 2019]. В выборке российских пациентов взрослого возраста с АРА подобные исследования ранее не проводились.

Цель исследования: клинико-генетический анализ аутосомно-рецессивных атаксий в российских семьях у пациентов взрослого возраста, оценка частоты встречаемости отдельных форм этих заболеваний и разработка алгоритмов их молекулярно-генетической диагностики с использованием технологии массового параллельного секвенирования.

Задачи исследования

1. На невыборочной серии пациентов взрослого возраста с прогрессирующими атаксиями первично-дегенеративного генеза оценить встречаемость отдельных нозологических форм АРА в российских семьях.
2. Определить спектр клинических, электромиографических и нейровизуализационных проявлений АРА у пациентов взрослого возраста.
3. Оценить возможности использования оригинальной таргетной мультигенной MPS-панели в диагностике АРА.
4. Провести клинико-генетические сопоставления с оценкой данных нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований в отдельных группах АРА.
5. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики наиболее распространенных форм АРА у российских пациентов взрослого возраста.

Научная новизна

Впервые в России проведено комплексное исследование репрезентативной группы АРА с использованием современных методов молекулярно-генетической диагностики. Определен нозологический спектр данной группы заболеваний, выявлена высокая распространенность атаксий митохондриальной природы (32,9%). Впервые для дифференциальной диагностики АРА были использованы современные подходы, основанные на применении технологии MPS, позволившие установить молекулярный диагноз в 40% исследованных случаев. Подробно изучена репрезентативная группа

пациентов с синдромом SANDO (от англ.: sensory ataxic neuropathy, dysarthria, ophthalmoplegia): описаны наиболее характерные клинические проявления, выявлены нейровизуализационные особенности данного заболевания, определена мажорная мутация p.W748S в гене *POLG*, составившая 85% мутантных аллелей в российской популяции. Впервые в России были идентифицированы или подробно описаны пациенты с редкими фенотипами АРА: АОА 1-го типа, синдром MEMSA (от англ.: myoclonic epilepsy neuropathy sensory ataxia), *PNPLA6*-ассоциированные атаксии (синдром Буше–Нойхаузера и синдром Гордона Холмса), *SCAR10* (*ATX-ANO10*) и *SCAR16* (*ATX-STUB1*), нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге типа 2В, ювенильная форма болезни Краббе.

Теоретическая и практическая значимость

Установлены наиболее характерные фенотипы основных форм АРА, встречающихся у российских пациентов, выявлено преобладание классического клинического варианта болезни БФ у взрослых пациентов (86%), показана высокая частота атипичных форм АТ (без телеангиэктазий и признаков иммунодефицита, с незначительно повышенным уровнем альфа-фетопротеина). Разработан комплексный алгоритм диагностики АРА, основанный на клинической картине заболевания, а также на данных электромиографии, нейровизуализации и биохимических показателях.

При анализе спорадических случаев дегенеративных атаксий установлена целесообразность ДНК-диагностики наиболее частых аутосомно-доминантных форм спиноцеребеллярных атаксий, связанных с экспансией микросателлитных повторов, перед проведением MPS. Показано, что использование таргетной мультигенной MPS-панели позволяет оптимизировать диагностический процесс у пациентов с АРА.

Выявлены пациенты с превалирующим синдромом атаксии и мутациями в классических генах наследственных спастических параплегий, что доказывает патофизиологическое сходство генетически обусловленных атаксий и параплегий в рамках общего континуума наследственных спиноцеребеллярных дегенераций. Уточнен оптимальный перечень генов и связанных с ними групп заболеваний для включения в диагностические MPS-панели при обследовании пациентов с подозрением на АРА (наследственные спиноцеребеллярные атаксии, наследственные спастические параплегии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, наследственные лейкодистрофии).

Методология и методы исследования

С использованием комплексного алгоритма проведено обследование 87 пациентов взрослого возраста с атаксиями предположительно дегенеративного генеза. Проводился

подробный неврологический осмотр с использованием специализированных шкал, оценка экстраневральных проявлений. Исключались приобретенные и другие ненаследственные причины атаксии. На первом этапе скрининга проводилась прямая ДНК-диагностика наиболее распространенных форм аутосомно-доминантных спиноцереbellярных атаксий (АД-СЦА 1-го, 2-го, 3-го, 6-го, 17-го типов) и БФ, нейровизуализационное и нейрофизиологическое обследование, а также исследование различных специфических биохимических параметров. На следующем этапе скрининга большинству пациентов проведено генотипирование с использованием оригинальной таргетной мультигенной MPS-панели. На основании данных обследований были сформированы однородные по нозологиям группы пациентов с АРА, изучены их клинико-генетические характеристики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди всех форм АРА в группе российских пациентов взрослого возраста наиболее часто встречаются болезнь Фридрейха, *POLG*-ассоциированные атаксии, атаксия-телеангиэктазия и атаксии с окуломоторной апраксией, составляющие суммарно 42% случаев данных заболеваний.
2. У российских пациентов взрослого возраста имеется ряд фенотипических особенностей основных форм АРА – преобладание классического «полиорганный» клинического варианта болезни Фридрейха, высокая частота атипичных форм атаксии-телеангиэктазии (без телеангиэктазий и признаков иммунодефицита, с незначительно повышенным уровнем альфа-фетопротеина).
3. *POLG*-ассоциированные атаксии представлены преимущественно фенотипом синдрома SANDO с характерными клиническими и нейровизуализационными признаками (симметричные очаговые изменения в полушариях мозжечка, стволе головного мозга и таламусах), при этом на 85% мутантных хромосом выявляется мажорная мутация p.W748S.
4. Для ряда форм АРА характерно наличие специфических биомаркеров, позволяющих дифференцировать отдельные заболевания между собой, что может упростить диагностический поиск.
5. Для верификации конкретных нозологических форм АРА целесообразно использовать разработанный комплексный алгоритм, включающий в себя применение технологий MPS; использованная в работе оригинальная таргетная мультигенная MPS-панель позволяет установить диагноз в 40% случаев АРА.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Все этапы клинического осмотра, интерпретация нейрофизиологических и нейровизуализационных данных выполнены автором лично. ДНК-диагностика БФ, а также анализ данных MPS, в том числе с использованием специализированных программ и баз данных, выполнены автором лично. Автором проведен анализ и статистическая обработка данных, сформулированы выводы по итогам работы, подготовлены статьи с их публикацией в научных журналах.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объёмом группы обследованных пациентов, четкой постановкой цели и задач, применением современных молекулярно-генетических, нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-ого неврологических отделений, научно-консультативного отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол № 3 от 18 июля 2019 года).

Материалы диссертации были представлены в виде постерных и устных докладов на следующих конференциях: IV Национальном конгрессе с международным участием «Болезнь Паркинсона и расстройства движений» (Москва, Россия, 11-13 сентября 2017 г.); International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Гонконг, 5-9 октября 2018 г.); Российской научно-практической конференции «Перекрестные синдромы и фенотипы при наследственных и приобретенных болезнях нервной системы» (Москва, Россия, 14-15 декабря 2018 г.); 71st American Academy of Neurology Annual Meeting (Филадельфия, США, 4-10 мая 2019 г.); международном научном конгрессе «Генетика 21 века» (Москва, Россия, 25-28 мая 2019 г.); объединённом XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, Россия, 15-19 июня 2019 г.); 5th Congress of the European Academy of Neurology (Осло, Норвегия, 29 июня – 2 июля 2019 г.), а также на семинарах 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (1 из них принята в печать).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы ДНК-лаборатории, 5-го неврологического отделения и научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 163 листах машинописного текста, содержит 19 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 36 отечественных и 176 зарубежных источников литературы, а также 12 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

2. МАТЕРИАЛЫ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий дизайн и методология исследования

Работа выполнялась в ФГБНУ НЦН на базе 5-го неврологического отделения с ДНК-лабораторией и научно-консультативного отделения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-2/18 от 14.11.2018 г.).

В исследование вошла невыборочная серия пациентов взрослого возраста с мозжечковой атаксией дегенеративного генеза, наблюдавшихся в ФГБНУ НЦН с 2016 г. по 2019 г. В общей сложности были обследованы 87 пациентов (39 мужчин (44,8%), возраст 31 [26; 38] лет, возраст дебюта 21 [14; 30] лет).

Критериями включения в исследование были: полученное разрешение на обработку персональных данных и подписанное информированное согласие на участие в исследовании; возраст пациентов старше 18 лет; дебют заболевания до 50 лет; прогрессирование заболевания в течение >1 года; спорадические и семейные случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования. **Критерии не включения:** возраст менее 18 лет; дебют заболевания в возрасте более 50 лет; семейный анамнез, свидетельствующий об аутосомно-доминантном, митохондриальном или X-сцепленном типе наследования; установленные другие причины атаксии. **Критерии исключения:** отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе; противопоказания к проведению МРТ и электромиографии; выраженные психические расстройства и наличие тяжелой соматической патологии.

Исследование выполнялось в несколько последовательных этапов (Рисунок 1).

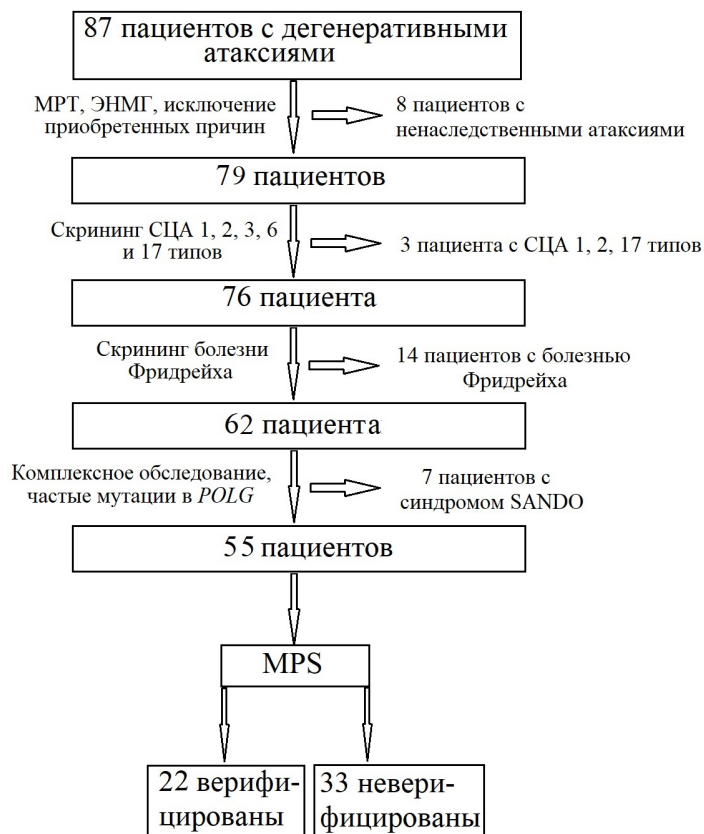


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики АРА, использованный в настоящем исследовании.

На первом этапе проводилось подробное исследование неврологического и соматического статуса, сбор общего и генеалогического анамнеза. Оценка выраженности атаксии осуществлялась с использованием соответствующих шкал – SARA (Шкала оценки и определения степени атаксии) и ICARS (Международная объединённая шкала оценки атаксии), для скрининга когнитивных нарушений применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

Из инструментальных методов обследования выполнялись МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR и DWI), стимуляционная (ЭНМГ), по показаниям – игольчатая электромиография (ЭМГ), при необходимости – комплекс лабораторных исследований, позволяющих выявить приобретённые формы мозжечковых атаксий. Диагностика мультисистемной атрофии проводилась согласно критериям S. Gilman [Gilman S. et al., 2008]. Диагноз алкогольной мозжечковой дегенерации устанавливался на основании соответствующих данных анамнеза, характерной клинической картины и данных нейровизуализации.

На втором этапе проводилась ДНК-диагностика наиболее распространённых АД-СЦА, связанных с экспансией микросателлитных повторов (АД-СЦА 1, 2, 3, 6 и 17 типов).

На третьем этапе осуществлялась ДНК-диагностика БФ. Дополнительно у

выявленных пациентов проводили ряд обследований для выявления и характеристики экстраневральных проявлений, а также МРТ шейного и/или грудного отдела позвоночника и спинного мозга.

На этом этапе была сформирована группа пациентов с АРА, которым проводилось расширенное лабораторно-инструментальное обследование для уточнения возможной нозологической формы, оценки других неврологических и экстраневральных проявлений (анализы крови на витамин Е, альфа-фетопроtein, иммуноглобулины, лактат, церулоплазмин, энзимодиагностика болезни Ниманна–Пика типа С, ЭЭГ и другие обследования).

Заключительным этапом было генотипирование 47 пациентов с использованием оригинальной таргетной мультигенной MPS-панели на платформе Illumina MiSeq (США); часть MPS-исследований (8 случаев) были проведены в других лабораториях.

2.2. Молекулярно-генетические методы исследования

В работе использовались следующие молекулярно-генетические методы: ДНК-экстракция, полимеразная цепная реакция (ПЦР), электрофорез в агарозном геле, фрагментный анализ на капиллярном генетическом анализаторе, прямое секвенирование ДНК по методу Сэнгера, массовое параллельное секвенирование (MPS).

Образцы геномной ДНК выделялись из цельной крови с помощью набора для выделения Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Cat. #A1125).

Генотипирование экспансии GAA-повторов, локализованных в 1-м интроне гена *FXN*, проводили методом ПЦР с последующей визуализацией полученных аплайконов методом электрофореза в агарозном геле с бромистым этидием.

Микросателлитное генотипирование tandemных CAG-повторов в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A* и CAG/CAA-повторов в гене *TBP* проводилось методом анализа длин фрагментов с помощью капиллярного гель-электрофореза с лазер-индуцированной флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР с флуоресцентно меченым праймером на капиллярном генетическом анализаторе ABI PRIZM 3130 (Applied Biosystems, США).

Для пациентов с типичной клинической картиной синдрома SANDO исследовали 7 частых мутаций в гене *POLG* с использованием таргетной MLPA-панели (лаборатория наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ).

Генотипирование с использованием оригинальной таргетной мультигенной MPS-панели проводилось на платформе Illumina MiSeq (США). Данная панель направлена на секвенирование кодирующей области 300 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний, в том числе 135 генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных атаксий. Каждый вариант, соответствующий фенотипу заболевания, подробно рассматривался и интерпретировался с использованием

специальных программ и баз данных согласно «Руководству по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS)» [Рыжкова О.П. с соавт., 2017].

Варианты, классифицированные как патогенные, вероятно патогенные и варианты неопределенного значения, подтверждались методом стандартного сэнгеровского секвенирования на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems).

2.3. Статистическая обработка данных

Обработка данных проводилась в пакетах Excel, Statistica 10.0 и SPSS. Количественные данные описывались с помощью среднего и стандартного отклонения (в случае нормального распределения данных), медианы и квартилей (в случае ненормального распределения). Качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Нормальность распределения оценивалась с помощью с помощью теста Шапиро–Уилка и графического представления распределения. В случае нормального распределения для сравнения двух независимых выборок применялся Т-критерий 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.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Общие результаты реализации диагностического алгоритма

На первом этапе в результате проведенных обследований из изучаемой выборки были исключены 8 пациентов (9,4%) с ненаследственными причинами развития заболевания: 5 пациентов с алкогольной мозжечковой дегенерацией, 2 пациента с мультисистемной атрофией мозжечкового типа, одному пациенту установлен диагноз «поздний симптомный нейросифилис».

На втором этапе в результате ДНК-диагностики АД-СЦА были выявлены 3 пациента (3,4%) со спорадическими случаями этих заболеваний (АД-СЦА 1-го, 2-го и 17-го типов).

Таким образом, условную группу АРА сформировали 76 пациентов (из них 31 мужчина), возраст 30 [25; 35] лет, возраст дебюта 20 [12; 28] лет. Большинство случаев АРА (81,1%) были спорадическими, положительный семейный анамнез, характерный для аутосомно-рецессивного типа наследования, выявлен в 7 семьях.

Неврологические проявления АРА представлены в таблице 1.

Наиболее частыми сопутствующими атаксии проявлениями были глазодвигательные нарушения с нарушением саккад и различные виды нистагма, когнитивные нарушения, полиневропатия, пирамидный синдром и поражение задних канатиков. У пациентов с дебютом заболевания младше 18 лет статистически значимо чаще выявлялись полиневропатия и экстрапирамидные расстройства ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Спектр неврологических проявлений АРА.

Синдром	Дебют ≤ 18 лет, n=38 (%)	Дебют > 18 лет, n=38 (%)	Всего пациентов, n=76 (%)
Глазодвигательные нарушения, в т.ч. нарушения саккад и нистагм	38 (100%)	38 (100%)	76 (100%)
Когнитивные нарушения	30 (78,9%)	24 (63,2%)	54 (71,1%)
Полиневропатия	26 (68,4%)*	15 (39,5%)	41 (53,9%)
Пирамидный синдром	20 (52,6%)	20 (52,6%)	40 (52,6%)
Поражение задних канатиков	13 (34,2%)	15 (39,5%)	28 (36,8%)
Экстрапирамидные расстройства	17 (44,7%)**	8 (21,1%)	25 (32,9%)
Эписиндром	4 (10,5%)	2 (5,2%)	6 (7,9%)
Поражение нижнего мотонейрона	3 (7,9%)	0	3 (3,9%)
Миопатия	0	1 (2,6%)	1 (1,3%)
Нейросенсорная тугоухость	1 (2,6%)	1 (2,6%)	2 (2,6%)
Тазовые нарушения	1 (2,6%)	3 (7,9%)	4 (5,2%)

Примечание: * – $p=0,01$; ** – $p=0,028$.

Таблица 2 – Генетическая и нозологическая структура АРА.

Заболевание	Ген	Число пациентов (%)
Болезнь Фридрейха	<i>FXN</i>	14 (18,4%)
<i>POLG</i> -ассоциированные атаксии	<i>POLG</i>	11 (14,5%)
Атаксия-телеангиэктазия	<i>ATM</i>	5 (6,5%)
Атаксия с окулоmotorной апраксией 1-го типа	<i>APTХ</i>	1 (1,3%)
Атаксия с окулоmotorной апраксией 2-го типа	<i>SETX</i>	2 (2,6%)
Наследственная спастическая параплегия 11-го типа	<i>SPG11</i>	2 (2,6%)
Наследственная спастическая параплегия 7-го типа	<i>SPG7</i>	1 (1,3%)
<i>PNPLA6</i> -ассоциированные атаксии	<i>PNPLA6</i>	2 (2,6%)
Нейродегенерация с накоплением железа 2В типа	<i>PLA2G6</i>	1 (1,3%)
АР-СЦА 10-го типа (SCAR10)	<i>ANO10</i>	1 (1,3%)
АР-СЦА 16-го типа (SCAR16)	<i>STUB1</i>	1 (1,3%)
Болезнь Краббе	<i>GALC</i>	1 (1,3%)
Болезнь Ниманна-Пика типа С	<i>NPCI</i>	1 (1,3%)
Неверифицированные	-	33 (43,4%)

На третьем этапе скрининга в результате проведения ДНК-диагностики были верифицированы 14 случаев БФ, а у 11 пациентов – выявлены мутации в гене *POLG* (синдромы SANDO и MEMSA).

Остальным 55 пациентам для верификации диагноза было проведено генетическое исследование с использованием технологии MPS, среди них окончательный молекулярно-генетический диагноз установлен 22 пациентам (40,0%). В результате реализации предложенного нами алгоритма конкретный диагноз АРА был верифицирован у 43 пациентов (49,4%), а окончательный нозологический диагноз (с учетом ненаследственных форм и АД-СЦА) – у 54 пациентов (62,0%).

Спектр верифицированных молекулярно-генетических диагнозов в группе АРА (76 пациентов) представлен в таблице 2.

Таким образом, в исследованной группе пациентов взрослого с АРА возраста наиболее часто встречались митохондриальные атаксии (БФ и *POLG*-ассоциированные атаксии — суммарно 32,9%), атаксия-телеангиэктазия (6,6%) и атаксии с окуломоторной апраксией (3,9%), другие нозологические формы АРА представлены единичными случаями.

3.2. Болезнь Фридрейха

В обследованной выборке были выявлены 14 пациентов из 13 семей с БФ — все были гомозиготными носителями патологической экспансии GAA-повторов в 1-м интроне гена *FXN* (7 муж., возраст 27,5 [24; 37] лет; возраст дебюта 12 [7; 21] лет). Длительность заболевания составила 16 [10; 18] лет. Величина GAA-экспансии в меньшем аллеле (GAA1) составила 500 [300, 700] повторов, в более длинном аллеле (GAA2) – 800 [700; 800] повторов.

Клиническая картина у большинства выявленных пациентов с БФ соответствовала классическому фенотипу: атаксия смешанного характера (сенситивная, мозжечковая), снижение или отсутствие глубоких рефлексов, вялые парезы, рефлекс Бабинского, вестибулярный синдром стволового уровня, снижение вибрационной и проприоцептивной чувствительности. У двух пациентов отмечались атипичные формы заболевания – с сохранными глубокими рефлексами (вариант FARR, генотип 250/600 GAA-повторов) и фенотип спастической атаксии (600/700 GAA-повторов). Медиана оценки по шкалам тяжести атаксии составила: SARA – 25,5 [16; 29] баллов, ICARS – 65 [55; 69] баллов, что свидетельствует о преобладании тяжелых двигательных нарушений в данной группе. Оценка когнитивных функций по шкале MoCA составила 24 [22; 27] баллов, у 9 пациентов (64,3%) отмечались легкие/умеренные когнитивные нарушения. Выявлена отрицательная корреляция между величиной повтора GAA1 и возрастом дебюта ($R = -0,84$; $p = 0,00036$).

Экстраневральные проявления в различных комбинациях были у всех пациентов, в их числе: скелетные деформации – деформации стоп (100% больных), сколиоз (85,7%);

признаки кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости сердца (по данным ЭХО-КГ, ЭКГ и холтеровского мониторинга) – у 9 пациентов (64,3%); нарушения углеводного обмена различного характера – у 6 пациентов (42,8%).

Таким образом, у российских пациентов взрослого возраста преобладает классический (полиорганный) фенотип БФ с типичными неврологическими и экстраневральными проявлениями. Атипичные формы (FARR и фенотип спастической атаксии) выявлены у двух пациентов (14,3%).

3.3. *POLG*-ассоциированные атаксии

В ходе исследования были выявлены 11 пациентов с *POLG*-ассоциированными атаксиями: 10 пациентов с синдромом SANDO и одна пациентка с синдромом MEMSA.

У всех пациентов с синдромом SANDO (4 мужчины (40%), возраст 32,5 [26, 37] лет, возраст дебюта 29 [24; 32] лет) атаксия носила смешанный (сенситивный и мозжечковый) характер. При оценке степени выраженности атаксии медиана счета по шкале SARA составила 14 [13; 17] баллов, а по шкале ICARS – 41,5 [36,5; 43,5] баллов. Медиана счета по шкале MoCA составила 22,5 [22; 25] балла, умеренные когнитивные нарушения были выявлены у всех пациентов. Другими характерными проявлениями были офтальмопарез, птоз верхних век (одному пациенту в дебюте заболевания выполнена блефаропластика) и дизартрия. Клинические проявления полиневропатии в различных комбинациях (гипо- и арефлексия, парезы, гипотрофии и снижение поверхностной чувствительности по дистальному типу, снижение проприоцептивной и вибрационной чувствительности, высокий свод стоп) были выявлены у всех пациентов. У 2 пациентов при проверке мышечного тонуса определялась паратония (в сочетании с рефлексом орального автоматизма), что может указывать на поражение лобных долей при данном заболевании. Реже встречались экстрапирамидные (миоклонус, дистония), аффективные и тазовые нарушения; у одного пациента отмечались генерализованные миоклонические эпилептические приступы.

При проведении МРТ головного мозга у 7 пациентов (70%) обнаружены симметричные изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга в различных его отделах: в полушариях мозжечка (5 пациентов), нижних оливах (3 пациента), таламусах (3 пациента), мосту головного мозга и в среднем мозге (1 пациент). Кроме того, у 2 пациентов выявлено диффузное повышение МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR от семиовальных центров, у 3 пациентов — слабое расширение ликворосодержащих пространств (преимущественно субарахноидальных пространств лобных долей), у 1 пациентки – признаки атрофии червя мозжечка (Рисунок 3). У 3 пациентов отклонений от нормы при проведении МРТ головного мозга не выявлено, что необходимо учитывать, сохраняя диагностическую настороженность при характерной клинической картине и отсутствии типичных нейровизуализационных изменений.

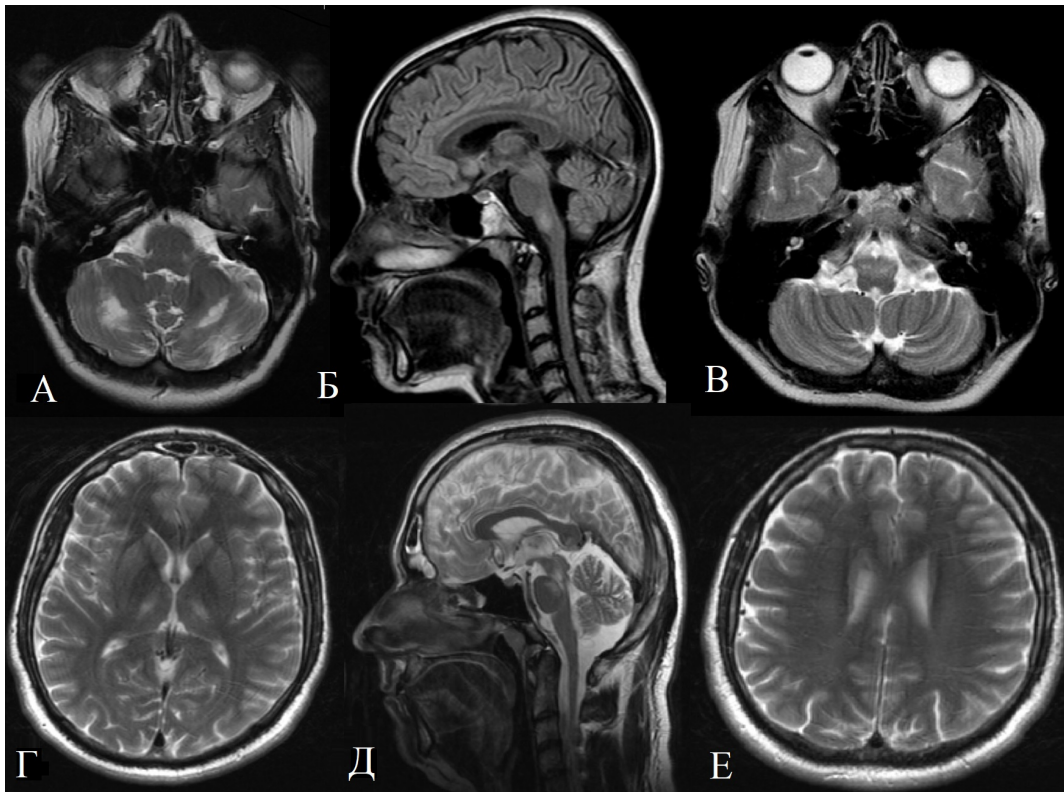


Рисунок 3 - МРТ головного мозга пациентов с синдромом SANDO. А (аксиальный срез, T2-ВИ) – симметричные зоны повышенного МР-сигнала от белого вещества обоих полушарий мозжечка; Б (сагиттальный срез, T2-FLAIR) и В (аксиальный срез, T2-ВИ) – гиперинтенсивный МР-сигнал от передних отделов продолговатого мозга (нижние оливы); Г (аксиальный срез, T2-ВИ) – симметричное повышение МР-сигнала от таламусов; Д (сагиттальный срез, T2-ВИ) – очаг повышенного МР-сигнала в покрышке моста и дорсальных отделах среднего мозга; Е (аксиальный срез, T2-ВИ) – диффузное симметричное повышение МР-сигнала от семиовальных центров

Молекулярно-генетический анализ выявил у всех пациентов носительство двух мутаций в гене *POLG*, при этом одна из частых мутаций p.W748S встречалась у 9 пациентов (у 8 из них – в гомозиготном состоянии), составив 85% мутантных аллелей.

С использованием оригинальной MPS-панели впервые в нашей стране была выявлена и описана пациентка 36 лет с синдромом MEMSA и компаунд-гетерозиготным носительством мутаций в гене *POLG* (генотип p.A143V/p.W748S). Заболевание дебютировало в 30 лет с вторично-генерализованного судорожного приступа. На момент осмотра клиническая картина заболевания представлена легким офтальмопарезом, дизартрией, статико-локомоторной атаксией, легким вялым проксимальным тетрапарезом (по данным ЭМГ — первично-мышечный паттерн поражения), сенсорной аксональной полиневропатией, фокальным миоклонусом в правой руке, цервикальной дистонией, когнитивными и аффективными нарушениями. При ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность в виде спайков и острых волн в затылочно-теменно-задневисочных отделах, выраженных билатерально без четкой асимметрии. МРТ головного мозга представлена на рисунке 4.

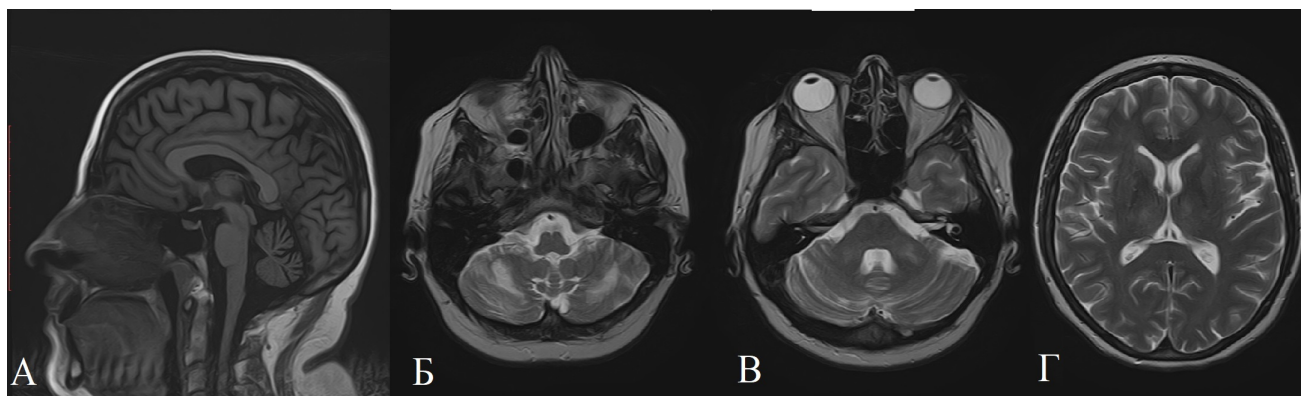


Рисунок 4 – МРТ головного мозга пациентки с синдромом MEMSA. А – T1-ВИ, сагиттальный срез: атрофия червя мозжечка. Б, В, Г – T2-ВИ, аксиальные срезы: гиперинтенсивные симметричные участки в полушариях мозжечка (Б), средних мозжечковых ножках (В), таламусах (Г) с обеих сторон.

Таким образом, *POLG*-ассоциированные атаксии среди пациентов взрослого возраста представлены преимущественно синдромом SANDO с характерной клинической картиной и нейровизуализационными признаками [Rahman S. et al., 2019]. По данным литературы, мажорная мутация p.W748S является самой частой среди всех *POLG*-ассоциированных фенотипов с манифестацией в детском и взрослом возрасте [Cohen B.H. et al., 2010], а гомозиготное состояние данной мутации чаще всего связано с более мягкими клиническими синдромами, проявляющимися во взрослом возрасте [Накопен А.Н. et al., 2005], что соответствует и полученным нами результатам.

3.4. Атаксия-телеангиэктазия

АТ была верифицирована у 5 пациентов из 3 семей (1 мужчина, возраст 28 [27; 30] лет, возраст дебюта 7 [4; 7] лет). Возраст дебюта и неврологические проявления в данной группе были типичными: тяжелая (преимущественно мозжечковая) атаксия, выраженные глазодвигательные нарушения (окулоmotorная апраксия, страбизм, нистагм), сенсомоторная полиневропатия, двигательные (дистония, хорья, хореоатетоз) и когнитивные нарушения. На МРТ головного мозга у 100% пациентов обнаружены признаки атрофии червя и полушарий мозжечка.

Среди экстракраневральных проявлений у одной пациентки (20%) был выявлен острый В-лимфобластный лимфолейкоз. Частых инфекционных заболеваний (как и лабораторных признаков иммунодефицита), а также телеангиэктазий на коже, конъюнктиве и слизистых оболочках ни у одного пациента не было обнаружено, что характерно для атипичных форм АТ с более мягким фенотипом [Levy A. et al., 2018].

По данным биохимических анализов, у всех пациентов отмечалось повышение уровня АФП в крови в 2–6 раз (медиана 22,7 [18,2; 22,94] МЕ/мл), что считается облигатным маркером АТ, однако его уровень был ниже, чем в большинстве других исследований (50–500 МЕ/мл) [Schieving J.H. et al., 2014].

Выявленная мутация p.L1824R в гене *ATM* была описана ранее как патогенная [Cavalieri S. et al., 2006]. Мутации p.H2872L, p.K241R, c.3284+4A>G, а также протяженная делеция участка chr11:108196036-108235945 выявлены нами впервые.

Таким образом, в выборке пациентов взрослого возраста с АРА атаксия-телеангиэктазия характеризуется рядом атипичных признаков (отсутствием телеангиэктазий, признаков иммунодефицита и незначительным повышением уровня АФП), а также большим числом новых, ранее не описанных мутаций.

3.5. Атаксии с окуломоторной апраксией

В ходе исследования были выявлены 3 пациента с АОА (АОА 1-го типа — 1 пациент, АОА 2-го типа — 2 пациента), данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациентов с АОА.

Пациент	Пациент <i>ГВА</i>	Пациент <i>ТДВ</i>	Пациент <i>ЖЕС</i>
Возраст/дебют, лет	35/6	28/18	20/17
Мозжечковая атаксия	+++	+++	+++
Сенситивная атаксия	++	+	+
Глазодвигательные нарушения	Страбизм, офтальмопарез, нистагм, дисметрия и замедление саккад	Горизонтальный и вертикальный нистагм, дисметрия саккад	
Окуломоторная апраксия	++	+	Нет
МоСА, баллы	21	27	28
АФП, МЕ/мл	Норма	13,9 ↑	55,7 ↑
Альбумин/холестерин, ммоль/л	34↓ / 10↑	Норма/норма	Норма/норма
Мутация-1	<i>APTX</i> : p.R247X	<i>SETX</i> : p.N2010S	<i>SETX</i> : p.R2414L
Мутация-2	<i>APTX</i> : p.V230G	<i>SETX</i> : p.R326fs	<i>SETX</i> : p.S1613fs
Диагноз	АОА 1 типа	АОА 2 типа	АОА 2 типа

Клиническая картина заболевания у всех пациентов была типичной – характерный возраст дебюта, сочетание мозжечковой и сенситивной атаксии, наличие сенсомоторной аксональной полиневропатии, грубых глазодвигательных нарушений (у двух пациентов выявлена окуломоторная апраксия), характерные данные нейровизуализации (атрофия червя и полушарий мозжечка) и лабораторных маркеров.

Таким образом, в обследованной группе АРА частота АОА составила 3,9%, фенотипы пациентов с АОА 1-го и 2-го типов были классическими [Anheim M. et al., 2009; Renaud M. et al., 2018].

3.6. Спастические атаксии и НСП-плюс

Выявлены и подробно описаны 3 пациента с фенотипом спастической атаксии, у которых были обнаружены мутации в генах НСП (*SPG11* – 2 пациента, *SPG7* – 1 пациент). У всех пациентов в клинической картине наблюдались как симптомы поражения мозжечка (статико-локомоторная атаксия, нистагм, нарушения саккад, дизартрия), так и нижний спастический парапарез с гиперрефлексией, клонусами стоп и рефлексом Бабинского. У обеих пациенток с НСП 11-го типа наблюдались когнитивные нарушения, на МРТ головного мозга выявлены характерные для данного заболевания изменения (Рисунок 5).

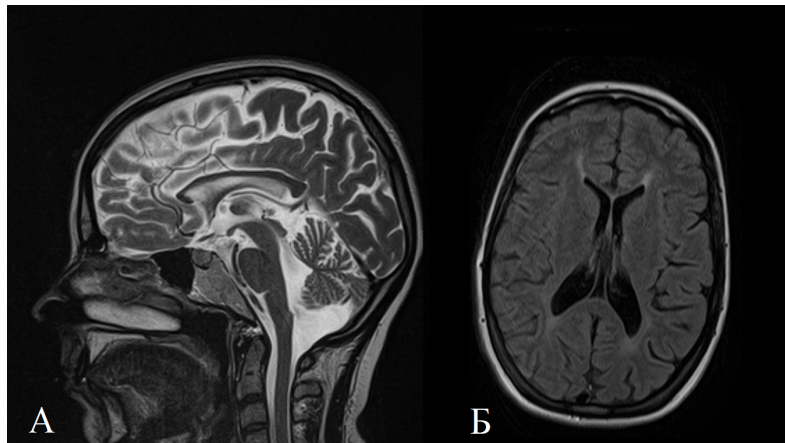


Рисунок 5 – МРТ головного мозга (*SPG11*). А (сагиттальный срез, T2-ВИ): определяется истончение мозолистого тела и признаки атрофии червя мозжечка; Б (аксиальный срез, T2-FLAIR): симметричное повышение МР-сигнала у передних рогов боковых желудочков (симптом «уши рыси»).

Выявленные у пациенток с НСП 11-го типа нонсенс-мутация p.Q811X и делеция c.733_734delAT в гене *SPG11* были описаны ранее как патогенные [Stevanin G. et al., 2008; Travaglini L. et al., 2018]. Мутация c.7168dupC в гене *SPG11*, приводящая к сдвигу рамки считывания, ранее в литературе описана не была и выявлена нами впервые.

У пациента с НСП 7-го типа была выявлена лишь одна нонсенс-мутация p.L78X в гене *SPG7*, однако детальное сопоставление с фенотипом позволяет рассматривать её как каузальную. Данная мутация расположена в начале кодирующей области (2 экзон) и была описана ранее как патогенная [Arnoldi A. et al., 2008; Choquet K. et al., 2016].

Полученные данные подтверждают тот факт, что НСП и СЦА представляют собой единый континуум наследственных спиноцеребеллярных дегенераций, различаясь между собой степенью поражения мозжечка и верхнего мотонейрона, что затрудняет их дифференциальную диагностику [de Souza P.V.S. et al., 2017].

3.7. *PNPLA6*-ассоциированные атаксии

В ходе исследования были верифицированы типичные случаи синдрома Гордона Холмса у пациентки 32 лет (атаксия, гипогонадизм, пирамидный синдром) и синдрома

Буше–Нойхаузера у пациентки 33 лет (атаксия, гипогонадизм, хориоретинальная дистрофия), обе больные – компаунд-гетерозиготные носители мутаций в гене *PNPLA6*. Пациенты с данными диагнозами ранее в России не выявлялись и подробно описаны нами впервые. Заболевания дебютировали в детском и подростковом возрасте, МРТ головного мозга и данные офтальмоскопии представлены на рисунке 6. Все выявленные в компаунд-гетерозиготном состоянии мутации в гене *PNPLA6* (p.D616fs, p.R1020C, p.G964S, c.3397+1G>A) ранее описаны не были.

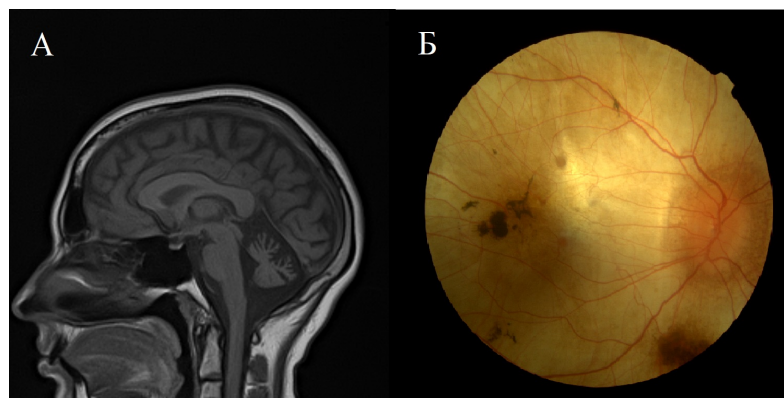


Рисунок 6 – МРТ головного мозга в режиме T1-ВИ, сагиттальный срез (рис. А): признаки атрофии червя мозжечка. Фотография глазного дна при офтальмоскопии (рис. Б): картина хориоретинальной дегенерации (пигментные очаги, побледнение сетчатки и диска зрительного нерва).

Данные наблюдения представляют собой случаи с классической клинической картиной, характерной для заболеваний из ранее выделяемой группы атаксий с гипогонадотропным гонадизмом, дифференциальная диагностика которых стала возможна благодаря внедрению технологии MPS [Tarnutzer A.A. et al., 2015; Manto M. et al., 2018; Salgado P. et al., 2019].

3.8. Другие редкие формы аутосомно-рецессивных атаксий

Впервые в России нами были выявлены 4 пациента с редкими формами АРА, обусловленными носительством мутаций в генах *STUB1* (SCAR16; ATX-*STUB1*), *ANO10* (SCAR10; ATX-*ANO10*), *PLA2G6* (атипичная форма нейроаксональной дистрофии) и *GALC* (ювенильная форма болезни Краббе). Данные формы АРА ранее в отечественной литературе описаны не были и выявлены нами впервые. Также выявлен случай болезни Ниманна–Пика типа С, верифицированный в ФГБНУ НЦН с использованием MPS.

1. Пациент *КИМ*, 29 лет: с 24-летнего возраста – прогрессирующая мозжечковая атаксия, дизартрия, умеренные когнитивные нарушения, по данным ЭНМГ — сенсорная аксональная полиневропатия. В результате генотипирования методом MPS выявлены две миссенс-мутации в гене *STUB1*: p.K145Q (вероятно патогенная) и p.P228L (вариант неопределенной клинической значимости), установлен диагноз SCAR16 (ATX-*STUB1*).

2. Пациентка *ЗВС*, 22 лет: с 20-летнего возраста – страбизм, прогрессирующая мозжечковая атаксия, негрубый пирамидный синдром. При генотипировании методом MPS выявлены две мутации в гене *ANO10*: с.1477-2A>G, приводящая к нарушению канонического сайта сплайсинга (вероятно патогенная); миссенс-замена р.L35P (вариант с неопределенной клинической значимостью), установлен диагноз SCAR10 (ATX-*ANO10*).

3. Пациент *БКМ*, 26 лет: в ходе исследования верифицирована нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 2В типа, или атипичная форма нейроаксональной дистрофии. Заболевание дебютировало в 5 лет, на момент осмотра выявляются выраженные когнитивные нарушения (деменция), мозжечковая атаксия, псевдобульбарный синдром, экстрапирамидные (дистония, миоклонус, паркинсонизм) и глазодвигательные нарушения, амиотрофии конечностей (по данным ЭМГ — признаки поражения нижнего мотонейрона). МРТ головного мозга представлена на рисунке 7. При проведении ДНК-диагностики с использованием оригинальной MPS-панели выявлены две мутации в гене *PLA2G6*: нонсенс-мутация р.Y790X и миссенс-мутация р.G340R, описанные ранее в литературе как патогенные.

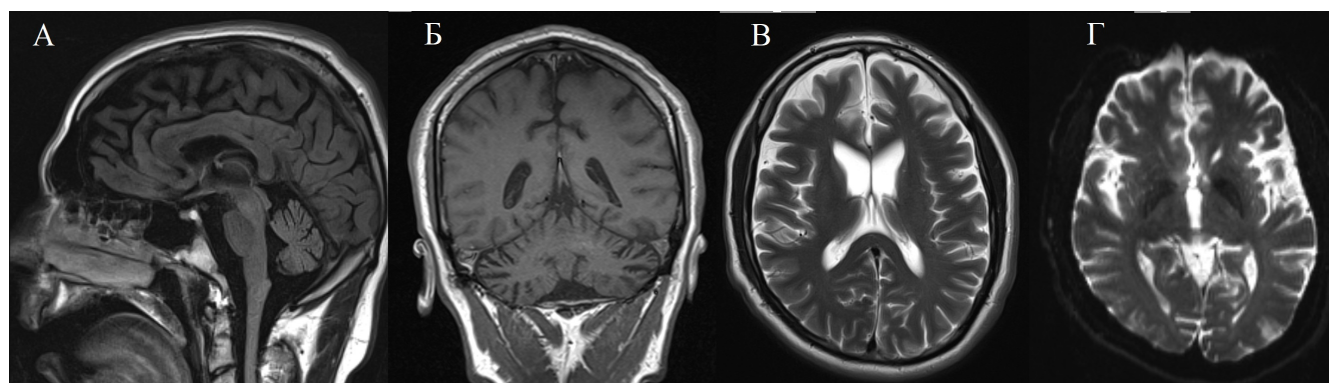


Рисунок 7 – МРТ головного мозга (*PLA2G6*). А – признаки атрофии червя мозжечка (Т1-ВИ, сагиттальный срез); Б – расширение борозд обоих полушарий мозжечка (Т1-ВИ, коронарный срез); В – расширение субарахноидального пространства лобных долей, силвиевых щелей мозга, расширение боковых желудочков мозга (преимущественно передних рогов) (Т2-ВИ, аксиальный срез); Г – в бледных шарах определяются гипоинтенсивные симметричные участки, режим DWI (b=0).

4. Пациентка *ТКЕ*, 23 лет: заболевание дебютировало в 5 лет в виде снижения остроты зрения, шаткости при ходьбе и дрожания в руках. На момент осмотра в неврологическом статусе определялись статико-локомоторная атаксия, выраженное снижение остроты зрения (до уровня силуэтов), глазодвигательные нарушения (страбизм, межъядерная офтальмоплегия), экстрапирамидные расстройства (постурально-кинетический тремор рук, цервикальная дистония), пирамидный синдром. МРТ головного мозга представлена на Рисунке 8. При дообследовании выявлено снижение активности фермента галактоцереброзидазы в лейкоцитах крови. При использовании

таргетной MPS-панели выявлены две патогенные мутации в гене *GALC*: p.T67P во 2-м экзоне и p.Y319C в 9-м экзоне. Данный случай является первым в России описанием ювенильной формы болезни Краббе.

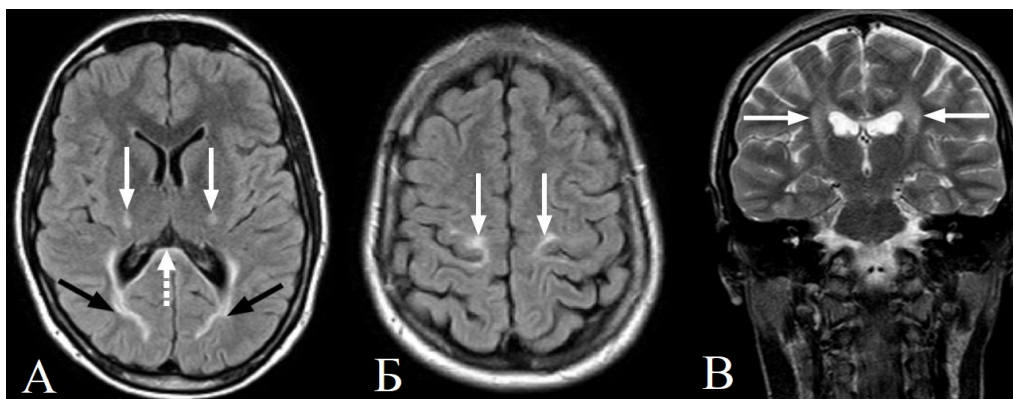
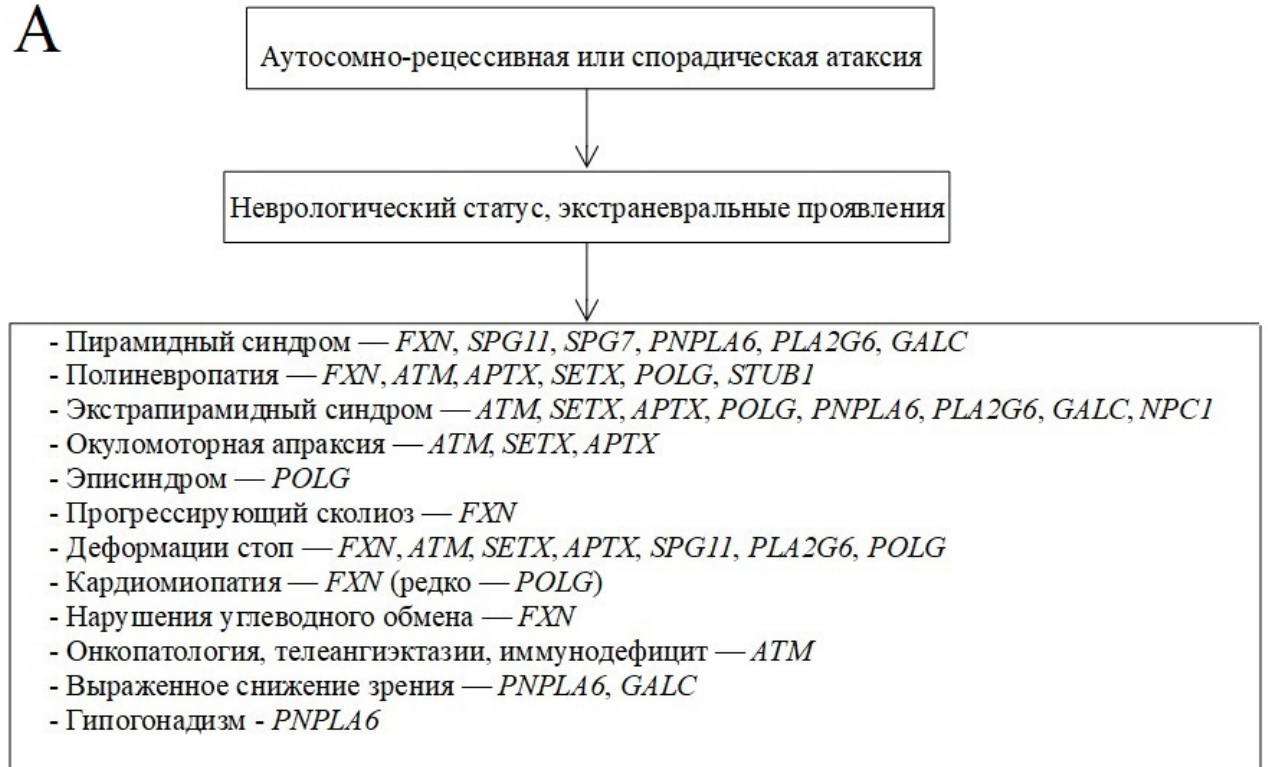


Рисунок 8 – МРТ головного мозга (ювенильная форма болезни Краббе). А, Б — аксиальные срезы (T2-FLAIR); В — коронарный срез (T2-ВИ). Симметричное повышение МР-сигнала по ходу пирамидных трактов (белые стрелки), в зрительной лучистости (черные стрелки) и валике мозолистого тела (пунктирная стрелка).

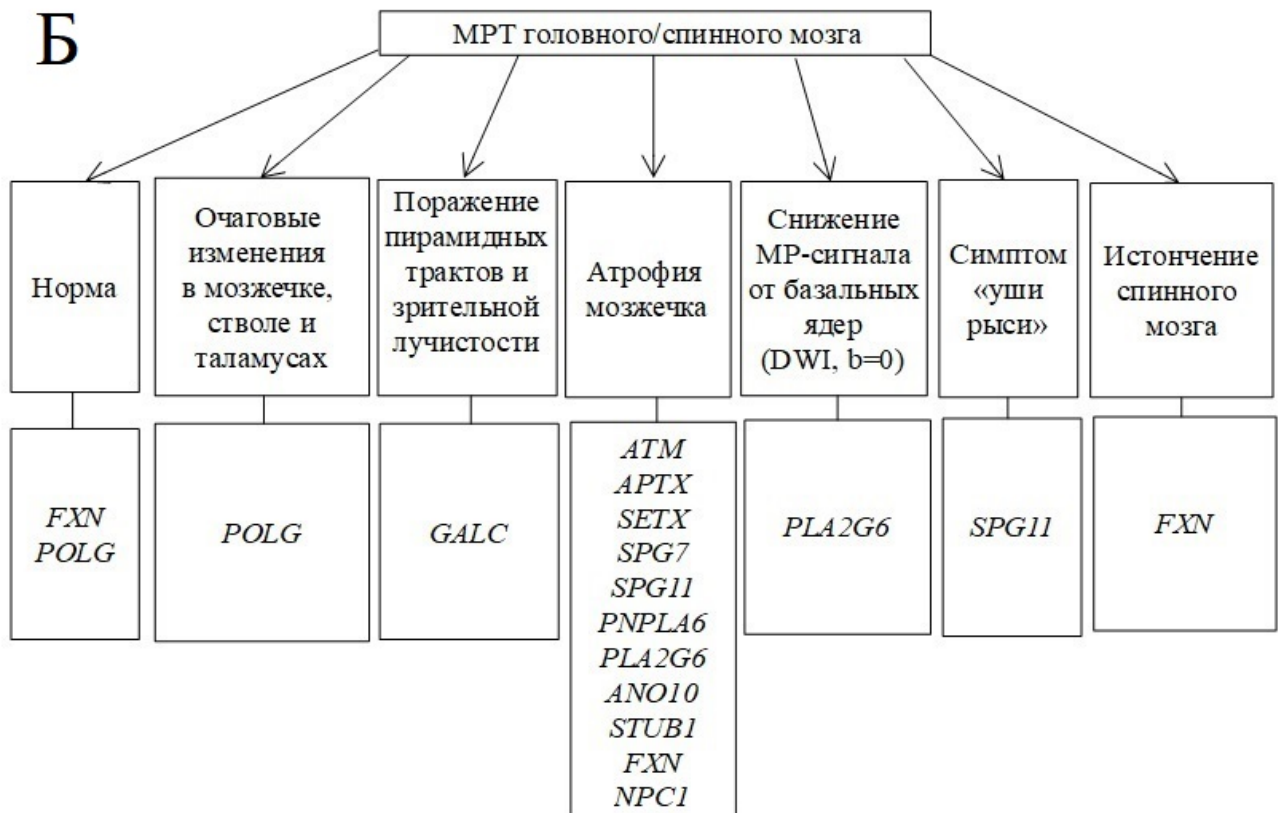
5. Пациентка *МAB*, 25 лет, длительное время наблюдалась в ФГБНУ НЦН с диагнозом «спиноцеребеллярная атаксия», был верифицирован диагноз болезни Ниманна–Пика типа С благодаря использованию оригинальной мультигенной MPS-панели. Заболевание дебютировало в 10 лет с появления и нарастания шаткости при ходьбе, постепенно присоединялись когнитивные нарушения, дистония. На момент осмотра выявлялся вертикальный надъядерный паралич взора, дизартрия, пирамидный синдром, дистония в дистальных отделах конечностей и туловище, статико-локомоторная атаксия и когнитивные нарушения в стадии деменции (MoCA – 14 баллов). При проведении MPS выявлены две патогенные мутации в гене *NPCI*: нонсенс-мутация p.Q119X в 4 экзоне (описана впервые) и миссенс-замена p.G992R в 20 экзоне, описанная ранее в литературе, что позволило подтвердить диагноз.

Полученные в результате исследования данные позволили нам разработать комплексный алгоритм дифференциальной диагностики АРА, который целесообразно использовать при обследовании пациентов со спорадическими формами дегенеративных атаксий, либо в семьях с аутосомно-рецессивным типом наследования прогрессирующей атаксии (Рисунок 9). Основное назначение алгоритма – рациональный отбор пациентов на те или иные конкретные методы молекулярно-генетической диагностики.

А



Б



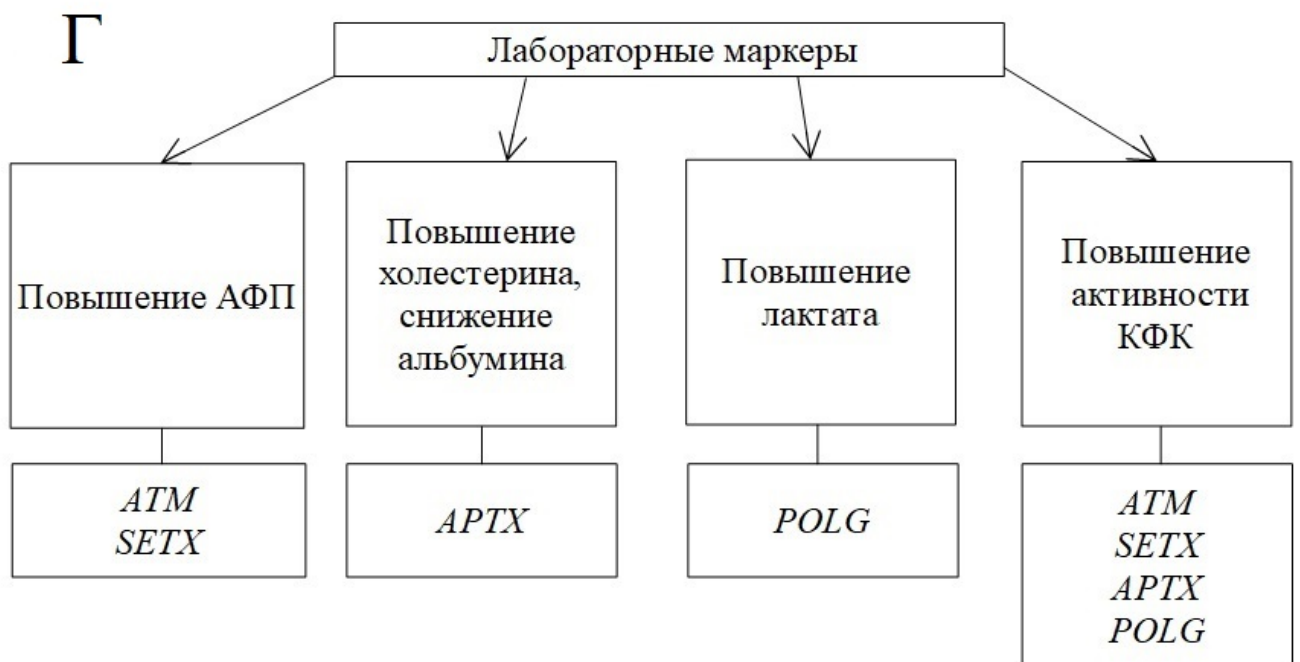
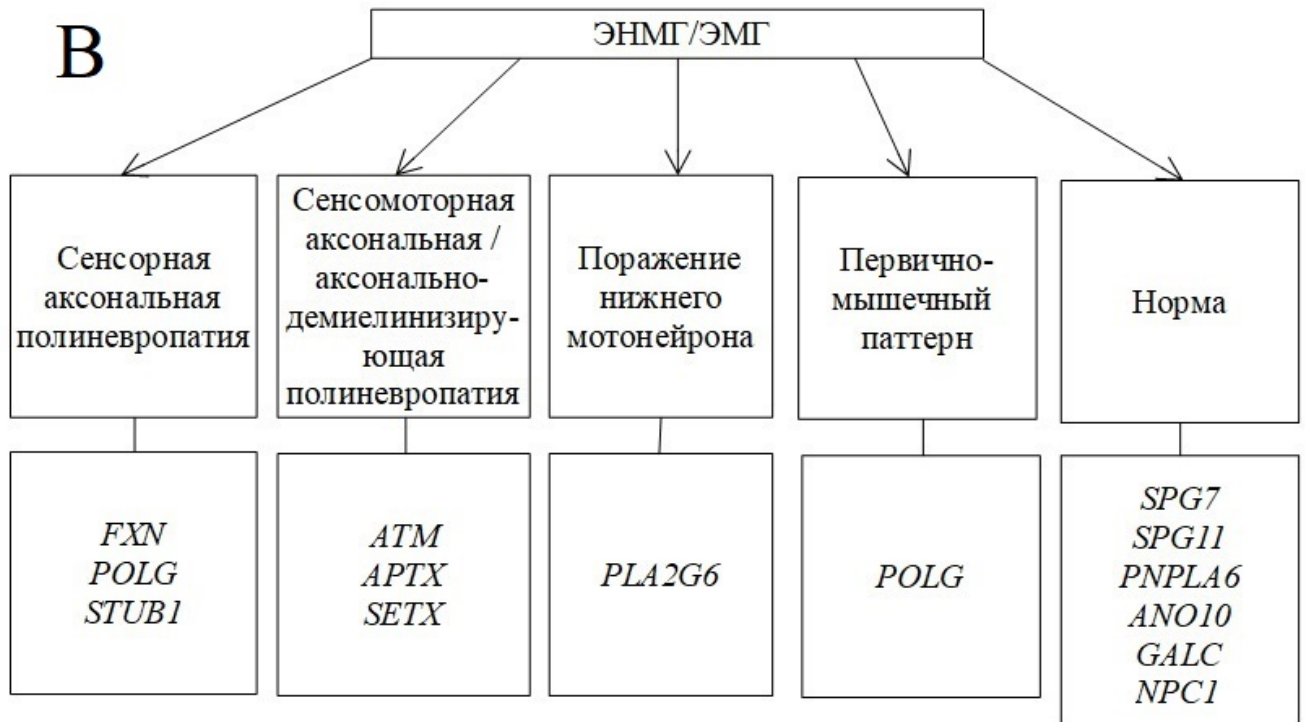


Рисунок 9 – Алгоритм дифференциальной диагностики АРА. А — по клинической картине заболевания; Б — по нейровизуализационным признакам; В — по данным ЭНМГ и ЭМГ; Г — по лабораторным исследованиям крови.

ВЫВОДЫ

1. Аутосомно-рецессивные атаксии в обследованной группе российских пациентов характеризуются разнообразием нозологических форм и значительным полиморфизмом неврологических и экстраневральных проявлений. Наиболее часто встречаются атаксии митохондриальной природы (болезнь Фридрейха и *POLG*-ассоциированные атаксии – суммарно 32,9%), атаксия-телеангиэктазия (6,6%) и атаксии с окуломоторной апраксией (3,9%), реже выявляются атаксии, обусловленные мутациями в генах *PNPLA6* и *SPG11* (по 2,6%), *SPG7*, *ANO10*, *STUB1*, *PLA2G6*, *NPC1* и *GALC* (по 1,3%).
2. У российских пациентов взрослого возраста с аутосомно-рецессивными атаксиями болезнь Фридрейха встречается в 18,4% случаев и характеризуется преимущественно классическим фенотипом и отсутствием компаунд-гетерозиготных носителей мутаций в гене *FXN*. Атипичные формы заболевания наблюдались у 14,3% пациентов и были представлены болезнью Фридрейха с сохранными глубокими рефлексам и фенотипом спастической атаксии.
3. *POLG*-ассоциированные атаксии являются второй по частоте встречаемости группой аутосомно-рецессивных атаксий взрослого возраста и представлены преимущественно синдромом SANDO с характерной клинической картиной и нейровизуализационными признаками (симметричные очаговые изменения в полушариях мозжечка, стволе головного мозга и таламусах). Выявленная мажорная мутация p.W748S составляет 85% мутантных аллелей, в том числе у 80% пациентов – в гомозиготном состоянии.
4. Атаксия-телеангиэктазия встречается у 6,6% взрослых пациентов с аутосомно-рецессивными атаксиями взрослого возраста и характеризуются рядом атипичных признаков: отсутствием телеангиэктазий, признаков иммунодефицита и незначительным повышением уровня альфа-фетопротеина.
5. Выявление у ряда пациентов с преимущественно атактическим фенотипом мутаций в классических генах наследственных спастических параплегий доказывает патофизиологическое сходство прогрессирующих атаксий и параплегий нейродегенеративной природы в рамках общего континуума наследственных спиноцереbellарных дегенераций.
6. Использованная оригинальная таргетная мультигенная MPS-панель позволяет установить диагноз в 40% случаев аутосомно-рецессивных атаксий, не идентифицированных на предыдущих этапах мутационного скрининга, что сопоставимо с большинством аналогичных мировых исследований. Проведенный анализ позволил впервые диагностировать или подробно описать ряд

нозологических форм: атаксию с окулоmotorной апраксией 1-го типа, синдром MEMSA, *PNPLA6*-ассоциированные атаксии (синдром Буше–Нойхаузера и синдром Гордона Холмса), SCAR10 (*ATX-ANO10*) и SCAR16 (*ATX-STUB1*), нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 2В типа, ювенильную форму болезни Краббе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При анализе спорадических случаев атаксий дегенеративного генеза у пациентов взрослого возраста перед проведением MPS рекомендовано проводить ДНК-диагностику наиболее частых аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий, связанных с экспансией микросателлитных повторов, а также болезни Фридрейха.
2. Для диагностики аутосомно-рецессивных атаксий в мультигенные MPS-панели необходимо включать гены, ответственные за развитие широкого спектра нейродегенеративных заболеваний (наследственные атаксии и параплегии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, лейкодистрофии).

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ключников, С.А. Генетическая структура аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных атаксий в российской популяции / Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Нужный Е.П., Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. // *Болезнь Паркинсона и расстройства движения: руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений.* - 2017. - С. 258-262.
2. Фомичева, Е.И. Кардиомиопатия при атаксии Фридрейха: клинические проявления и диагностика осложнений / Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селивёрстов Ю.А., Дадали Е.Л., Коталевская Ю.Ю., Харлап М.С., Корецкий С.Н., Нужный Е.П., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Вернохаева А.Н., Базаева Е.В., Драпкина О.М., Бойцов С.А. // **Российский кардиологический журнал.** - 2017. - Т. 22, № 10. - С. 100-106.
3. Nuzhnyi, E.P. *FXN* and *ATXN2* methylation profile in Friedreich's ataxia and spinocerebellar ataxia type 2 / Nuzhnyi E.P., Abramycheva N.Yu., Pogoda T.V., Klyushnikov S.A., Ershova M.V., Illarioshkin S.N., Fedotova E.Yu. // *Movement Disorders.* - 2018. - V. 33, Supplement 2. - S302.
4. Ключников, С.А. Идентификация случаев болезни Ниманна-Пика типа С в группе атаксий неясного генеза у взрослых // Ключников С.А., Прошлякова Т.Ю., Байдакова Г.В., Нужный Е.П., Николаева Н.С., Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова Н.А., Дегтерева Е.В., Черникова В.В., Горшкова К.В., Артемова Н.С., Шперлинг Л.П., Антипова Л.Н., Циплугина О.Ю., Иванова И.Л., Чепкасова Л.В., Иллариошкин С.Н. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2018. - Т. 12, № 4. - С. 37-46.
5. Нужный, Е.П. Ювенильная форма болезни Краббе: описание клинического случая / Нужный Е.П., Коновалов Р.Н., Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // **Медицинская генетика.** - 2018. - Т. 17, № 12. - С. 59-63.
6. Seliverstov, Y. Diagnostic value of next generation sequencing ataxia panel as a part of multistep investigation approach in sporadic and autosomal recessive cerebellar ataxias in Russia / Seliverstov Y., Nuzhnyi E., Klyushnikov S., Abramycheva N., Vetchinova A., Illarioshkin S. // *Neurology.* - 2019. – V. 92, Supplement 15. - P1.8-013.
7. Калашникова, Л.А. Нейросифилис с постепенно нарастающей мозжечковой атаксией и ишемическими инсультами // Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Легенько М.С., Древаль М.В., Нужный Е.П., Лосева О.К. // **Нервные болезни.** - 2019. - № 1. - С. 28-33.
8. Нужный, Е.П. Диагностика аутосомно-рецессивных мозжечковых атаксий с использованием технологии массового параллельного секвенирования / Нужный

- Е.П., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Селивёрстов Ю.А., Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. - 2019. - Т. 119, № 5. - С. 195.
9. Nuzhnyi, E. Recessive ataxias associated with oculomotor apraxia in Russia / Nuzhnyi E., Klyushnikov S., Abramychева N., Vetchinova A., Illarioshkin S. // European Journal of Neurology. - 2019. - V. 26, Supplement 1. - P. 884.
 10. Абрамычева, Н.Ю. Эпигенетика болезни Фридрейха: метилирование области экспансии (GAA)_n-повторов гена FXN / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Нужный Е.П., Николаева Н.С., Ключников С.А., Ершова М.В., Танас А.С., Иллариошкин С.Н. // **Вестник Российской академии медицинских наук.** - 2019. - Т. 74, № 2. - С. 80-87.
 11. Нужный, Е.П. Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России / Нужный Е.П., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Захарова Е.Ю., Касаткин Д.С., Спирин Н.Н., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2019. - Т. 13, № 2. - С. 5-13.
 12. Нужный, Е.П. Алгоритм диагностики аутосомно-рецессивных атаксий / Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Селивёрстов Ю.А., Ветчинова А.С., Погода Т.В., Ершова М.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2019. - Т.119. - принята в печать.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД-СЦА — аутосомно-доминантная спиноцеребеллярная атаксия

АОА — атаксия с окуломоторной апраксией

АРА — аутосомно-рецессивные атаксии

АТ — атаксия-телеангиэктазия

АФП — альфа-фетопротеин

БФ — болезнь Фридрейха

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

МРТ — магнитно-резонансная томография

НСП — наследственные спастические параличи

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ЭКГ — электрокардиография

ЭМГ — электромиография

ЭНМГ — электронейромиография

ЭХО-КГ — эхокардиография

ЭЭГ — электроэнцефалография

FARR (Friedreich's ataxia with retained reflexes) — болезнь Фридрейха с сохранными глубокими рефлексам

ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) — Международная объединённая шкала оценки атаксии

MEMSA (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia) — миоклонус-эпилепсия с миопатией и сенсорной атаксией

MPS (massive parallel sequencing) — массовое параллельное секвенирование

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская шкала оценки когнитивных функций

SANDO (sensory ataxic neuropathy, dysarthria, ophthalmoplegia) — сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия, офтальмоплегия

SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) — Шкала оценки и определения степени атаксии

SCAR (spinocerebellar ataxia recessive) — аутосомно-рецессивная спиноцеребеллярная атаксия