

DOI 10.25789/YMJ.2025.92.30

УДК 616.8(571.56)

М.А. Варламова, Т.К. Давыдова, О.Г. Сидорова

СЕМЕЙНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ДВУХ МЕНДЕЛИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ I ТИПА И ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА

Сочетание двух генетических синдромов у одного пациента – достаточно редкая ситуация. В статье представлено описание клинического случая сочетания редкого сочетания двух менделирующих заболеваний: спиноцеребеллярной атаксии I типа (СЦА1) и гипофосфатемического рахита в одной якутской семье, что, учитывая низкую частоту встречаемости обоих заболеваний, представляет научный и практический интерес. В работе обсуждается клиническое наблюдение, осмотренных членов семьи в 2012 и 2025 гг. Клинический пример актуален также для врачей практического звена. Необходима разработка алгоритмов мониторинга осложнений СЦА1 и фосфатдиабета, поиска патогенетической терапии.

Ключевые слова: спиноцеребеллярная атаксия I типа, гипофосфатемический рахит, костная деформация, фосфат диабет, семейный случай

The combination of two genetic syndromes in a single patient is a rare occurrence. This article describes a clinical case of a rare combination of two Mendelian diseases: spinocerebellar ataxia type I (SCA 1) and hypophosphatemic rickets in a single Yakut family. Given the low incidence of both diseases, this finding is of scientific and practical interest. The paper discusses a clinical observation of family members examined in 2012 and 2025. This clinical example is also relevant for practicing physicians. It is necessary to develop algorithms for monitoring complications of spinocerebellar ataxia and phosphate diabetes and to identify pathogenetic therapy.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 1, hypophosphatemic rickets, bone deformity, phosphate diabetes, family case

Для цитирования: Варламова М.А., Давыдова Т.К., Сидорова О.Г. Семейный клинический случай сочетания двух менделирующих заболеваний: спиноцеребеллярной атаксии I типа и гипофосфатемического рахита. Якутский медицинский журнал, 2025; 92(4): 137-140. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.30>

Введение. Спинаocereбеллярная атаксия I типа (СЦА1) – гетерогенное нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется прогрессирующей мозжечковой атаксией, дизартрией и постепенным ухудшением бульбарных функций [5]. На ранних стадиях заболевания у пациентов могут наблюдаться нарушения походки, невнятная речь, проблемы с равновесием, оживленные глубокие сухожильные рефлексы, гиперметрические саккады, нистагм и легкая дисфагия. К более поздним симптомам относятся замедление скорости саккад, развитие паралича взора вверх, дисметрия, дисдиадохокinesis и гипотония. На поздних стадиях наблюдаются

атрофия мышц, снижение глубоких сухожильных рефлексов, потеря проприоцепции, когнитивные нарушения (например, лобная дисфункция, ухудшение вербальной памяти), хорея, дистония и бульбарная дисфункция [3, 7]. Заболевание обычно проявляется в возрасте от 30 до 40 лет, хотя сообщалось и о случаях в детском возрасте и у пожилых людей. У пациентов, у которых заболевание проявилось после 60 лет, может наблюдаться чисто мозжечковый фенотип. Интервал от начала заболевания до смерти варьируется от 10 до 30 лет; у пациентов с ювенильным началом заболевания наблюдается более быстрое прогрессирование и более тяжелое течение болезни. Часто встречается аксональная сенсорная нейропатия, выявляемая при электрофизиологическом тестировании; при визуализации головного мозга обычно наблюдается атрофия мозжечка и ствола головного мозга [3, 8].

Гипофосфатемический рахит (фосфат диабет) – наследственная тубулопатия с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах и высокая резистентность к обычным дозам витамина D, следствием чего

является гиперфосфатурия, гипофосфатемия, клиника рахита [6]. Актуальность изучения фосфатдиабета связана со множеством нерешенных проблем у пациентов, страдающих данной патологией. Открытыми остаются вопросы диагностики, медикаментозной терапии, диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов при осложнениях [2]. Несвоевременная диагностика гипофосфатемического рахита связана с большим сходством клиники с другими генетически детерминированными метаболическими нарушениями и заболеваниями минерально-костного обмена [1]. Небольшое количество публикаций с клиническими примерами фосфатдиабета за последние годы также приводит к позднему выявлению данной патологии в клинической практике [4].

Материалы и методы исследования. Была исследована семья В., принадлежащая к якутской этнической группе, проживающая в сельской местности, в которой были обнаружены увеличения числа тринуклеотидных (CAG) повторов до 42 в одном из аллелей локуса 6p21.3 в гене атаксин-1 (ATXN1) и делеция экзона 15 гена PHEX.

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3): **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., врач-невролог Клиники, ORCID: 0000-0001-9904-1555, varlamova.m@yandex.ru; **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-9525-1512, tanya.davydova.56@inbox.ru; **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с., ORCID: 0000-0001-7089-6736, okssi66@mail.ru.

Методы исследования:

Молекулярно-генетическое исследование для определения мутаций в генах *ATXN1* и *PHEX*;

1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA);
2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS);
3. Шкала оценки риска падений Морса;
4. Модель риска падения Хендрика II;
5. Шкала оценки и определения степени атаксии (SARA);
6. Магнитно-резонансная томография;
7. Спирография;
8. Рентгенография;
9. Биохимические методы исследования.

Клиническое наблюдение. Пациентка В., 43 лет, поступила в неврологическое отделение Центра нейродегенеративных заболеваний (ЦНДЗ) Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП) в 2025 г. Жалобы при поступлении: шаткость и неустойчивость при ходьбе, ухудшение почерка, нечеткость речи, редкие поперхивания твердой и жидкой пищей, скованность, слабость в ногах, резко становятся «ватными», общую слабость, повышенную утомляемость, периодический жидкий стул.

Анамнез жизни и заболевания: пациентка В. родилась 3-м ребенком из 4-х детей. Больная была выявлена автором в 2012 г. в составе выездной бригады в Ленский район, с. Толон. При осмотре выявлен низкий рост – 127 см, варусная деформация диафизов бедренных костей (больше слева), укорочение нижних конечностей. С момента самостоятельной ходьбы в детстве возникли деформации ног, неоднократно проводилось оперативное лечение с 1987 по 2004 гг. С диагнозом «хондродисплазия», установлена инвалидность с детства.

У пациентки двое сыновей, у обоих низкий рост, рахитоподобные изменения скелета, деформации коленных и голеностопных суставов, варусные деформации нижних конечностей.

По направлению Медико-генетического центра ГАУ РС (Я) «РБ №1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» в 2015 г. впервые была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в г. Москве, где был установлен диагноз: E83.3 X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит. Делеция экзона 15 гена *PHEX*. О-образная деформация нижних ко-

нечностей (состояние после многократных оперативных коррекций). Артроз левого и правого коленных суставов. Соматическая низкорослость. Вторичный гиперпаратиреоз. Снижение МПК. Дефицит витамина D.

Диагноз фосфат-диабета подтвержден у обоих сыновей молекулярно-генетическим методом исследования, также как у матери и ее сибсов обнаружена гетерозиготная мутация – делеция экзона 15 гена *PHEX*.

В 2012 г. у пациентки В. в молекулярно-генетической лаборатории Медико-генетического центра Республиканской больницы №1 был проведен анализ ДНК, выявлено увеличение числа тринуклеотидных (CAG) повторов до 42 в одном из аллелей локуса 6p21.3 в гене атаксин-1 (*ATXN1*), симптомов СЦА1 в момент исследования не было.

Наследственный анамнез по гипофосфатемическому рахиту и СЦА1. На рис. 1 представлена родословная по обоим заболеваниям пациентки В. Наследственность по фосфатдиабету отягощена со стороны матери. Пробанд родилась 3 ребенком из 4 детей. Все четверо страдают наследственной па-

тологией. При генеалогическом исследовании пробанда, выявлено, что из 4-х сибсов, страдают указанными двумя наследственными заболеваниями трое: пробанд и двое братьев (рис. 2). При этом, у старшей сестры установлена только СЦА I типа, гетерозиготной мутации – делеции экзона 15 гена *PHEX* не обнаружено. У остальных 3-х детей обнаружены параллельно две мутации в генах, вызывающих гипофосфатемический рахит и СЦА1.

Семейная отягощенность по СЦА1 выявлена по отцовской линии. У отца, в возрасте 42 лет, отмечалась шаткость при ходьбе, нарушение речи, последние 5 лет был прикован к постели, т. к. не мог ходить из-за шаткости, умер в 67 лет от аспирационной пневмонии. Со слов дочери, отцу было проведено молекулярно-генетическое тестирование, была обнаружена мутация в гене *ATXN1* с количеством повторов 32/48. У отца была больна мать, умерла в 55 лет, длительность заболевания 15 лет, ходила с поддержкой из-за шаткости. Отец был старшим ребенком в семье, из 8-ми сибсов которого, в настоящее время 2-е сибсов страдают СЦА1, а 4 умерли от данной патологии.

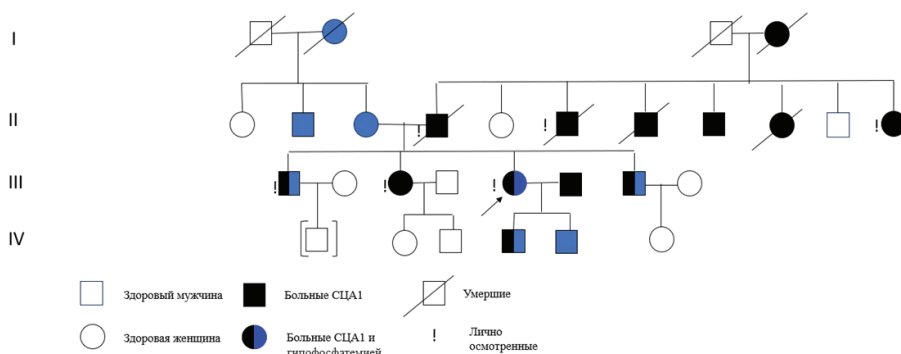
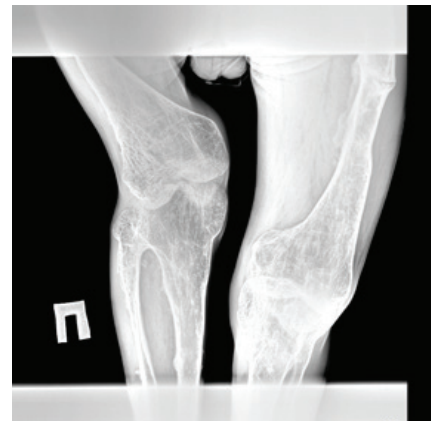


Рис. 1. Родословная пробанда В.



Рис. 2. Рентгенограмма сибса пробанда В.



При осмотре и оценке неврологического статуса выявлено следующее: низкий рост – 120 см, с варусной деформацией нижних конечностей, укорочение правой нижней конечности на 1,5-2,0 см, вес 40 кг (рис. 3). Сознание ясное, ориентация в пространстве и во времени, в собственной личности не нарушена. ЧН: обоняние не нарушено, зрачки D=S, фотореакция живая, ограничения полей зрения контрольно-сравнительным способом не выявлено, двоение не беспокоит. Движения глазных яблок в полном объеме. Конвергенция недостаточная. Тригеминальные точки при пальпации безболезненны, чувствительность на лице не нарушена. Асимметрия носогубных складок легкая, сглажена слева. Язык легкая девиация вправо, uvula подвижная, вправо. Речь слегка изменена по типу мозжечковой дизартрии. Дисфагия легкая жидкой и твердой пищей. Глоточный рефлекс чуть снижен. Шепотную речь различает, слева и справа на расстоянии 6 м. Функции грудинно-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц не нарушены. Двигательная сфера: походка с широко расставленными ногами по типу мозжечковой атаксии с помощью двух опорных тросточек. Мышечный тонус: D=S, в руках повышен. Контрактура конечностях: в области тазобедренных суставов с обеих сторон, при горизонтальном положении, в области коленных суставов согнуты, ограничены в движении. Сила мышц в конечностях: в руках проксимально до 5,0 б, равные, дистально до 5,0 б, равные, в ногах проксимально 4,0 б равные, дистально 4,0 б. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей: D=S, высокие, с расширением рефлексогенных зон. Патологические



Рис. 3. Пациентка В. Типичные изменения скелета и нижних конечностей при гипопаратиреозе

стопные знаки (-) с двух сторон. В позе Ромберга умеренная шаткость, усиливающаяся при закрывании глаз. Пальценосовую пробы выполняет с атаксией с двух сторон, пяточно-коленные пробы не может выполнить из-за деформации нижних конечностей. Нарушение глубокой чувствительности в пальцах ног и рук нет. Нарушение поверхностной чувствительности объективно не выявлено. Тазовые функции: не нарушены.

Результаты и обсуждение. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) – 30,0 б (соответствует норме). Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): Тревога – 4,0 б (соответствует норме), депрессия – 5,0 б (соответствует норме).

Шкала оценки риска падений Морса – 80,0 б, что говорит о высоком риске падений. Модель риска падения Хендрика II – 5,0 б, также выявляет высокий риск падения. Шкала оценки и определения степени атаксии Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) – 16,0 б (максимум 40,0 б).

Заключение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: признаки легкой атрофии мозжечка и ствола головного мозга (рис. 4).

Игольчатая электронейромиография, заключение: при проведении игольчатой ЭМГ – m. лев., Vastus lateralis, Femoralis, I2 L3 L4 – спонтанная активность не выявлена; интерференционная ЭМГ – турно-амплитудное облако растянуто по горизонтали, отмечается повышение средней частоты ПДЕ до 600/с; исследование ПДЕ – выявлена IIIa ЭМГ стадия (промежуточный тип). В клиническом аспекте данных за первично-мышечное, первично-нейрональное нарушения не выявлено.

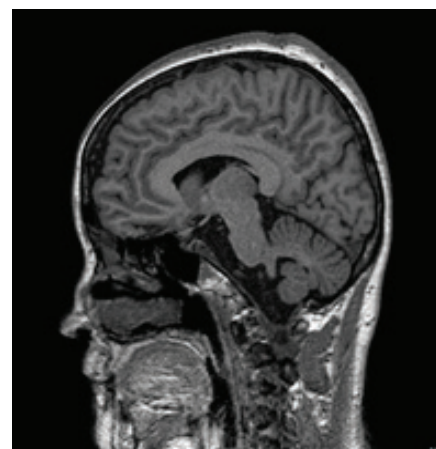
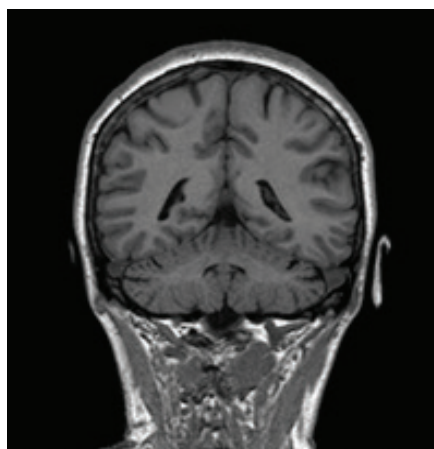
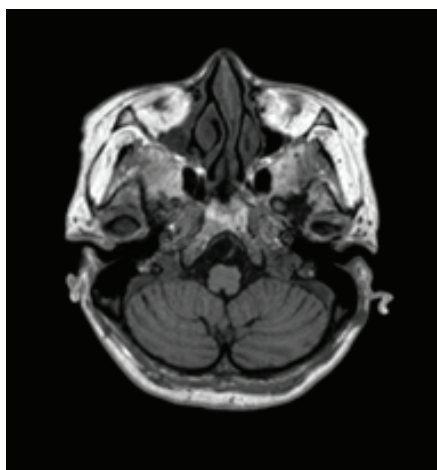


Рис. 4. МРТ-картина изолированной атрофии мозжечка

Спирография, заключение: умеренное снижение ЖЕЛ. Умеренное нарушение ВФЛ по рестриктивному типу.

По анализам крови у пациентки тромбоцитопения, при поступлении – $11 \cdot 10^9$ /л, к выписке поднялось до $74 \cdot 10^9$ /л; паратгормон – 27,2 пг/мл. Гормоны щитовидной железы: ТТГ-0,20, Т4св-8,41, Т3св-3,12, антитела к ТПО-34,6 МЕ/мл.

В статье описывается ранее не описанный клинический случай, где совмещены два наследственных заболевания, которые передались аутосомно-доминантным путем от родителей, где мать страдала гипофосфатемическим рахитом, а отец СЦА1. В результате, в браке были рождены дети, страдающие обеими нозологиями одновременно. У всех сибсов пациентки симптомы гипофосфатемического рахита стали проявляться в детстве, все были признаны инвалидами с детства. Симптомы же СЦА1 стали беспокоить в возрасте 39-40 лет.

В результате анализа молекулярно-генетических методов исследования выявлены: гетерозиготная мутация – делеция экзона 15 ДНК гена *PHEX* и патологическая экспансия в гене *ATXN1* – 40 CAG повторов как у пациентки В., так и у ее сибсов.

Симптомы СЦА1 появились у пациентки в 40 лет в 2021 г.: шаткость при ходьбе и нечеткость речи. Из-за шаткости и ограничения движений в ногах не может самостоятельно спуститься по лестнице, передвигается на малые расстояния. Отмечает ухудшение состояния за последний год, на большие расстояния передвигается на коляске.

Дебют СЦА1 у старшего брата и старшей сестры также проявился в 40 лет. У братьев выявлена мутация в гене *ATXN1* с патологической экспансией 40 CAG повторов.

При этом, у старшей сестры обнаружено увеличение CAG повторов 29/42 в гене *ATXN1*, но не выявлено мутации гетерозиготной мутации – делеции экзона 15 гена *PHEX* и нет признаков хондродисплазии. В то же время, она состоит на учете у ревматолога с диагнозом: Ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП (?), поздняя стадия, низкая активность DAS28срб-2,72, эрозивный артрит, рентгенологическая стадия III, ФК 1. Частичное анкилозирование обоих лучезапястных суставов. Вторичный гонартрит II-III.

Таким образом, учитывая семейный

анамнез, данные молекулярно-генетического исследования на СЦА1 и гипофосфатемический рахит, данные неврологического статуса и клинического исследования был установлен заключительный клинический диагноз, основной: G11.2 – Поздняя мозжечковая атакия: СЦА1, аутосомно-доминантный тип наследования (мутация в гене *ATXN1*, повышение CAG повторов 29/42), с мозжечково-пирамидным, легким бульбарным синдромом, умеренное прогрессивное течение; сопутствующий: E83.3 – Нарушения обмена фосфора и фосфатаз: X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит. Делеция экзона 15 гена *PHEX*. О-образная деформация нижних конечностей (состояние после многократных оперативных коррекций). Артроз левого и правого коленных суставов. Соматическая низкорослость. Вторичный гиперпаратиреоз. Снижение МПК. Дефицит витамина D. Варусная деформация нижних конечностей (состояние после многократных оперативных коррекций). Артроз левого и правого коленных суставов. Двояковогнутая деформация тел Th5 (1 ст.), Th6 (2 ст.), Th7 (2 ст.), Th8 (2 ст.), Th9 (2 ст.), Th10 (1 ст.), L1 (1 ст.), L2 (1 ст.), L3 (2 ст.), L4 (2 ст.), L5 (3 ст.) позвонков. Синдром ДППГ. Левосторонний узловый зоб, эутиреоз. D69.5 – Вторичная тромбоцитопения смешанного генеза на фоне вторичного иммунодефицита тяжелой степени. H52.2 – Астигматизм: Простой миопический астигматизм ОИ.

Заключение. Представлен семейный случай впервые описанного сочетания двух генетических синдромов. В данном клиническом описании эта наследственная патология являлась очень сложной задачей на этапе диагностики в практике врача-невролога, поскольку редкое сочетание двух наследственных заболеваний, и то, что симптомы гипофосфатемического рахита могут перекрывать симптомы атаксии, что может затруднить своевременную диагностику заболеваний. Данный семейный случай должен насторожить медицинскую общественность и органы здравоохранения не только Ленского района, но и в целом, Республики Саха (Якутия), а также направить усилия медицинской организации на просветительскую работу среди населения в области наследственных заболеваний с учетом биоэтических вопросов, которые непременно

возникнут при обсуждении данного направления медицины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Куликова К.С., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, №2. С. 46-50. DOI: 10.14341/omet9672.
- Kulikova K.S., Tyulpakov A.N. Hypophosphatemic rickets: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Obesity and Metabolism* 2018; 2: 48–56. DOI: 10.14341/omet9672.
- Мифтахова А.М. Фосфат-диабет: клинический случай семейного гипофосфатемического рахита // Пермский медицинский журнал. 2023. Т. 40, №1. С. 142–150. DOI: 10.17816/pmj401142%150.
- Miftakhova A.M. (2023). Phosphate diabetes: a clinical case of familial hypophosphatemic rickets. *Perm Medical Journal*, 40 (1), 142–150. DOI: 10.17816/pmj401142%150.
- Нужный Е.П. Прогрессирующие мозжечковые атаксии: нозологическая структура, анализ фенотипов, диагностические алгоритмы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Нужный Евгений Петрович. Москва, 2025. 270 с.
- Nuzhny E.P. Progressive cerebellar ataxias: nosological structure, phenotype analysis, diagnostic algorithms: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences: 14.01.11 / Nuzhny Evgeny Petrovich, 2025. 270 p.
- Прошлякова Т.Ю., Короткая Т.С., Кузнецова С.Ю. Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний // Рос вестн перинатол и педиат. 2018. Т. 63, №3. С. 19-25. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-19-25.
- Proshlyakova T.Yu., Korotkaya T.S., Kuznetsova S.Yu. Comparative characteristics of rickets-like diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018; 3: 19–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-19-25.
- Семейный случай спиноцереbellарной атаксии I типа. Клинико-диагностические параллели / Фомина-Чертоусова Н.А., Пивачева Е.С., Домрачева А.М. [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2025; 6(1):88-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-1-88-94.
- A family case of spinocerebellar ataxia type I. Clinical and diagnostic parallels / Fomina-Chertousova N.A., Pivacheva E.S., Domracheva A.M. [et al.] // *South-Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025; 6(1):88–94. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-1-88-94.
- Ясонов С.А. Синдромальные краниосиностозы: основные клинические проявления и современные возможности реабилитации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012. Т. 91, №5. С. 114–119.
- Yasonov S.A. Syndromic craniocynostoses: main clinical manifestations and modern rehabilitation options // *Pediatrics* 2012; 5: 114–119.
- Radmard S., Zesiewicz T.A., Kuo S.H. Evaluation of Cerebellar Ataxic Patients. *Neurol Clin*. 2023. V. 41, No. 1. P. 21-44. doi: 10.1016/j.ncl.2022.05.002. Epub 2022 Aug 31.
- Rudaks L.I., Yeow D., Ng K. et al. An Update on the Adult-Onset Hereditary Cerebellar Ataxias: Novel Genetic Causes and New Diagnostic Approaches. *Cerebellum*. 2024. V. 23, No. 5. P. 2152-2168. doi: 10.1007/s12311-024-01703-z.