

tlemyopathy / Lampe AK [et al.]. *J Med Genet.* 2005. Vol. 42. P. 108-120. DOI: 10.1136/img.2004.023754.

4. Bönnemann C.G. The collagen VI-related myopathies: Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy // *Handb Clin Neurol.* 2011. Vol. 101. P. 81-96. DOI: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00005-0.

5. Bushby K., Collins J., Hicks D. Collagen Type VI Myopathies // *Adv Exp Med Biol.* 2014. Vol. 802. P. 185-99. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1_12.

6. Clinical features of collagen VI-related dystrophies: a large Brazilian cohort / Zanoteli E. [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2020. Vol. 192. P. 105734. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105734

7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17166/>

8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/423719/>

9. Lampe AK, Bushby KM. Collagen VI related muscle disorders // *J Med Genet.* – 2005. Vol. 42. P. 673-685. DOI: 10.1136/jmg.2002.002311.

10. Natural history of pulmonary function in collagen VI-related myopathies / Foley A.R. [et al.] // *Brain.* 2013. Vol. 136. P. 3625-3633. DOI: 10.1093/brain/awt284

11. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy / Nadeau A. [et al.] *Neurology.* 2009. Vol. 73. P. 25-31. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181aae851

12. New Molecular Mechanism for Ulrich Congenital Muscular Dystrophy: A Heterozygous In-Frame Deletion in the COL6A1 / Pan T.-C. [et al.] // *Gene Causes a Severe Phenotype. Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 73. P. 355-369. DOI: 10.1086/377107

13. Overexpression of miR-29 Leads to Myopathy that Resemble Pathology of Ulrich Congenital Muscular Dystrophy / Liu C. [et al.] // *Cells.* 2019. Vol. 8. P. 459. DOI: 10.3390/cells8050459.

14. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: indepth analysis of a muscle clinic population / Norwood F.L.M. [et al.]. // *Brain.* 2009. Vol. 132(011). P. 3175-3186. DOI: 10.1093/brain/awp236

15. Ullrich Congenital Muscular Dystrophy (UCMD): Clinical and Genetic Correlations / Bozorgmehr, B. [et al.] // *Iranian journal of child neurology.* 2013. Vol. 7(3). P. 15–22.

16. Yonekawa T., Nishino I. Ulrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s) // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014. Vol. 0. P. 1-8. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307052.

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.24

УДК 616.8(571.56)

М.А. Варламова, Т.К. Давыдова, А.Е. Адамова

СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТАКСИЯ 1-ГО ТИПА С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИЛИ СОЧЕТАНИЕ ДВУХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (АД СЦА) могут проявляться большим разнообразием немозжечковых симптомов, включая двигательные расстройства. Фактически, двигательные расстройства часты во многих различных подтипах СЦА, и они могут быть присутствующим, доминирующим, или, даже, изолированным признаком заболевания. Мы приводим описание 9 случаев спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа, в клинической картине которых присутствует цервикальная дистония с латероколлисом. Во всех случаях обнаружена мутация в гене *ATXN1*.

Ключевые слова: мозжечковая атаксия, двигательные расстройства, спиноцеребеллярные атаксии, цервикальная дистония.

Autosomal dominant spinocerebellar ataxias (AD SCA) can occur with a wide variety of non-cerebellar symptoms, including movement disorders. In fact, movement disorders are common in many different subtypes of SCA, and they may be present, dominant, or even an isolated feature of the disease. In this article we describe 9 clinical cases of spinocerebellar ataxia type 1, the clinical picture of which includes cervical dystonia with laterocollis. In all cases, a mutation in the *ATXN1* gene was detected.

Keywords: cerebellar ataxia; movement disorders; spinocerebellar ataxia; cervical dystonia.

Введение. Спиноцеребеллярные атаксии с аутосомно-доминантным типом наследования (АД СЦА) являются гетерогенной группой наследственных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мозжечковой атаксией, дизартрией и рядом других переменных неврологических симптомов: пирамидными или экстрапирамидными симптомами, офтальмо-

плегией, когнитивной дисфункцией и периферической невропатией. В настоящее время идентифицировано более 40 аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий. АД СЦА относятся к заболеваниям с поздним началом, обычно после 30-40 лет, реже в детском или в пожилом возрасте [1, 2]. 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 [1]. Наиболее распространены 6 типов прогрессирующих АД СЦА (1-й - 3-й, 6-й, 7-й, 17-й) и дентаторубро-паллидолюисова атрофия (ДРПЛА). В Российской Федерации высокая распространенность у спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа (СЦА1) [4].

По данным литературных исследований, основные нейродегенеративные синдромы, сопровождающиеся мышечной дистонией, с аутосомно-доминантным типом наследования – это СЦА 3-го типа (болезнь Мачадо-Джозефа), дентаторубро-паллидолюисова атрофия, болезнь Гентингтона [1, 4, 7, 8].

Болезнь Мачадо-Джозефа в современной классификации характеризуется как СЦА3. Ген, вызывающий это заболевание, расположен на 14-й хромосоме в локусе 14q24.3-q32. Основным клиническим признаком СЦА3 является прогрессирующая атаксия из-за дисфункции мозжечка и ствола головного мозга. Атаксия, однако, никогда не возникает изолированно. Многочисленные другие клинические проблемы отражают прогрессирующую дисфунк-

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., врач-невролог Клиники ЯНЦ КМП, varlamova.m@yandex.ru, **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с. -руковод. лаб., **АДАМОВА Алина Евгеньевна** – м.н.с., врач-невролог Клиники ЯНЦ КМП, ботулинотерапевт.

цию ствола головного мозга, глазодвигательной системы, пирамидных и экстрапирамидных путей, нижних двигательных нейронов и периферических нервов. Возраст начала заболевания широко варьируется; сообщалось о появлении симптомов у лиц в возрасте от 5 до 70 лет. Эта вариабельность зависит от количества патологических повторов, чем чаще, множественнее повторы, тем раньше появляются клинические проявления. Дистония в руках часто является экстрапирамидным симптомом, реже встречается атетоз, паркинсонизм. Специфическим проявлением заболевания является наличие симптома "выпученных глаз", то есть развитие наружной офтальмоплегии, которая наблюдается у 30-50% пациентов. При постановке диагноза важен наследственный анамнез. ДНК-диагностика помогает точно определить заболевание [4, 8].

Дентаторубро-паллидолюисова атрофия является аутосомно-доминантной спиноцеребеллярной атаксией, вызванной экспансией CAG-повторов в гене *ATN1*, который расположен на хромосоме 12p13 [2]. Патологические повторы CAG достигают 48 или более повторений, а также возраст начала и клинической тяжести заболевания коррелирует с длиной CAG-повтора. Симптоматика дентаторубро-паллидолюисовой атрофии чрезвычайно полиморфна. Заболевание может начинаться в возрасте от 1-го до 6-го десятилетия жизни и проявляется в виде хорсоатетоза, атаксии, деменций, миоклоний, эпилептических припадков, реже – дистонии [2, 3]. Важную роль в диагностике играют анализ ДНК, методы нейровизуализации, которые позволяют выявить атрофические изменения в покрышке головного мозга [4]. Стоит провести дифференциальную диагностику с болезнью Гентингтона, которая встречается при ювенильном варианте Вестфала, наблюдаемом в 5-10% случаев. Ядро клиники - ригидность мышц, у подростков могут возникать дистония, миоклония, атетоз, судороги; гиперкинезы в виде хореи могут отсутствовать или проявляться только в оромандибулярной мускулатуре. Характерно изменение поведения, снижение памяти, критики. Точный диагноз устанавливается после проведения молекулярно-генетического исследования [4, 8].

В доступных литературных источниках мы не нашли клинических описаний СЦА 1-го типа в сочетании с цервикальной дистонией. Приведенные клинические случаи помогут

врачам-неврологам в их практической деятельности при постановке диагноза в подобных случаях и разработке персонализированного подхода при их ведении.

Материал и методы исследования. Работа выполнена в рамках НИР Якутского научного центра комплексных медицинских проблем «Эпидемиологические, медико-генетические аспекты и разработка методов трансляционной и персонализированной медицины при нейродегенеративных заболеваниях в Республике Саха (Якутия)». Материалом для исследования послужили пациенты, включенные в регистр СЦА 1-го типа (n=9) ЯНЦ КМП. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на исследование.

Тяжесть атаксии оценивали с помощью шкалы оценки и рейтинга атаксии (SARA).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст больных старше 18 лет;
- 2) подтвержденный у пациентов молекулярный диагноз с мутацией в гене *ATXN1*;
- 3) клиническая картина с симптомами мозжечковой атаксии и мышечной дистонии;
- 4) добровольное информированное согласие для включения в исследование.

Критерии исключения:

- 1) отсутствие молекулярного диагноза с мутацией в гене *ATXN1*;
- 2) отсутствие в клинической картине мозжечковой атаксии симптомов мышечной дистонии;
- 3) возраст менее 18 лет;
- 4) отказ пациента от участия в научном исследовании.

В работе использовались методы исследования:

- 1) клинический метод для выявления дебюта и течения атаксии, присоединения симптомов мышечной дистонии;
- 2) генеалогический метод для выявления типа наследования;
- 3) шкала оценки и рейтинга атаксии (SARA);
- 4) статистический метод исследования. Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27 с применением стандартных методов вариационной статистики: вычислены медианы (Me), квартили (Q1; Q3).

Результаты и обсуждение. В табл. 1 показаны медианы возраста дебюта заболевания и проявления его клинических синдромов у исследуемых пациентов. Данные таблицы соответствуют показателям работ других научных исследований по СЦА1 [1-3].

Все пациенты имели клинические проявления как мозжечкового синдрома

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованной группы пациентов со спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа

Показатель	Медиана возраста M(Q1;Q3)
Возраст дебюта заболевания, лет	53(44;59)
Длительность заболевания, лет	14(9;19)
Возраст появления мозжечкового синдрома, лет	32(24;42)
Возраст появления дистонического синдрома, лет	45(32;52)
Шкала SARA, баллы	20(16;25)
Количество N повторов	30(27;30)
Количество патологических повторов	48(42;50)

Таблица 2

Симптомы проявления мозжечкового и дистонического синдрома

Симптомы мозжечкового синдрома	Количество пациентов N	Симптомы дистонии у пациентов с мозжечковым синдромом	Количество пациентов N
Атаксия конечностей и туловища, медленные саккады, скандированная речь, дизартрия, дисфагия	9	Латероколлис Латероколлис с корригирующим жестом Латероколлис с дистоническим тремором головы	4 1 3

Таблица 3

Проявления дистонического синдрома у родителя и сибсов с СЦА 1

Пациент	Число больных сибсов в семье	Проявления дистон.синдрома у родителя и сибсов	Пол	Тип наследования	Место рождения родителя/ место проживания	Число повторов СAG	Ботулинотерапия
1	0	Нет	Ж	АД по линии матери	Намский район/ Амгинский район	28/48	Нет
2	0	Нет	Ж	АД по линии отца	Абыйский р-н	30/52	Нет
3	3	Нет	М	АД по линии матери	Абыйский р-н/ г. Якутск	27/43	Да (с хорошим эффектом)
4	4	Нет	Ж	АД по линии матери	Усть-Алданский р-н/ Усть-Алданский р-н	Неизвестно, т.к. результат утерян пациентом	Нет
5	0	Нет	Ж	АД по линии отца	Ленский район/ Намский район	25/42	Да (с уменьшением дистонического тремора)
6	1	Да, у сестры со СЦА 1 типа	М	АД по линии отца	Таттинский район	30/53	Нет
7	1	Да, у брата со СЦА 1 типа	Ж	АД по линии отца	Таттинский район/ Таттинский район	30/53	Нет
8	2	Нет	Ж	АД по линии матери	Таттинский район/ Таттинский район	29/40	Нет
8	0	Нет	Ж	АД по линии матери	Абыйский район/ г. Якутск	28/43	Да (без значимого эффекта)

ма, так и дистонического синдрома. При этом дистонический синдром проявлялся только фокальной формой мышечной дистонии – цервикальной дистонией с латероколлизом. У одной пациентки он сопровождался корригирующим жестом, у троих пациентов – дистоническим тремором головы (табл. 2).

Результаты генеалогического метода исследования показывают проявления дистонического синдрома у родителей и сибсов пациентов со СЦА 1-го типа (табл. 3).

Пациенты №6 и 7 являются сибсами. При этом у отца, который умер в возрасте 59 лет, не наблюдалось симптомов цервикальной дистонии. Стоит отметить, что у пациентки №7 цервикальная дистония была диагностирована до симптомов атаксии. У родственников остальных пациентов наследственной формы СЦА 1 типа с дистонией не наблюдалось. По генеалогическому наследованию мутация в гене *ATXN1* была передана по материнской линии в 5 случаях, по отцовской - в 4. Больше было уроженцев Абыйского и Таттинского районов, географически расположенных на расстоянии 1800 км друг от друга. Абыйский улус расположен в тундровой Арктической

зоне, а Таттинский - в Центральной зоне Республики Саха (Якутия). Ботулинотерапия была проведена 3 пациентам, с положительным эффектом в 2 случаях. Остальным не проведена по тяжести состояния и несогласию пациентов на проведение процедуры.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что при наследственной СЦА 1-го типа могут встречаться проявления мышечной дистонии в виде ее фокальной формы – цервикальной дистонии. Является ли это проявлением клинического полиморфизма или это сочетание двух нейродегенеративных заболеваний, когда оливопонтocerebellарный нейродегенеративный процесс является пусковым механизмом для развития дальнейшей нейродегенерации в определенной области экстрапиримидной системы? Ответ на этот вопрос могут дать дальнейшие молекулярно-генетические исследования, а именно полногеномное секвенирование. Учитывая положительный эффект от применения ботулинотерапии при цервикальной дистонии в практической медицине, данный метод лечения может стать перспективным при ведении пациентов со СЦА 1-го типа и улучшить качество их жизни.

Литература

1. И.Д.В. Аутосомно-доминантные спинocerebellарные атаксии в Хабаровском крае: популяционный, клинико-генеалогический, молекулярно-генетический анализ: автореф. дис. канд. мед. наук. Казань:2020. 24 с.
- 1 D.V. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias in the Khabarovsk region: population, clinical-genealogical, molecular genetic analysis: abstract of the dis. of a cand. of med. sciences.- Kazan: 2020. 24 p.
2. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Ключников С.А. Наследственные атаксии и параличи. М.: МЕДпрессинформ, 2006. 416 с.
- Ilarioshkin S.N., Rudenskaya G.E., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D., Klyushnikov S.A. Hereditary ataxia and paraplegia. M.: MEDpressinform, 2006. 416 p.
3. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические особенности у пациентов со спинocerebellарной атаксией 1 типа и дентаторубропаллидолизом атрофией в Якутии / М.А.Варламова, П.С. Назарова, Е.А. Ильина, и др. // Современные проблемы науки и образования. 2018. №6. С. 7-10.
- Clinical-genealogical and molecular-genetic features in patients with spinocerebellar ataxia 1 type and dentatorubropallidolysis atrophy in Yakutia/ M.A.Varlamova, P.S.Nazarova, E. A. Ilyinova, et al. // Modern problems of science and education. 2018. No. 6. P. 7-9. DOI 10.17513/spno.28147.
4. Лихачев С.А., Чернуха Т.Н. Дистонические синдромы: современная клинико-генетическая характеристика. Медицинские новости №1. 2012 С. 24-32.

Likhachev S.A., Charnukha T.N. Republican Research Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk Dystonical syndromes: contemporary clinical and genetic characteristic. Medical news. No.1. 2012 P. 24-32.

5. Распространённость спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние / Фёдоров А.И. [и др.] // Медицинская генетика. 2020. №7. С.29-30

Prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: current state / Fedorov A.I. [and others] // Medical genetics. 2020. No.7. P.29-30.

6. Paulson H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3// Handb Clin Neurol. 2012;103:437-449. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00027-9. PMID: 21827905; PMCID: PMC3568768.

7. Van Gaalen J, Giunti P, van de Warrenburg

BP. Movement disorders in spinocerebellar ataxias// Mov Disord. 2011 Apr;26(5):792-800. doi: 10.1002/mds.23584. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21370272.

8. Morigaki R, Miyamoto R, Matsuda T, Miyake K, Yamamoto N, Takagi Y. Dystonia and Cerebellum: From Bench to Bedside. Life (Basel). 2021 Jul 31;11(8):776. doi: 10.3390/life11080776. PMID: 34440520; PMCID: PMC8401781.

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.25

УДК 616-002.5:616-035.1

Н.А. Гуляева, В.Д. Адамова, А.С. Делахов, А.Е. Варламов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С КАЗЕОЗНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С МНОЖЕ- СТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИ- ВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Описан случай эффективного применения метода клапанной бронхоблокации при остро прогрессирующей форме туберкулеза - казеозной пневмонии, у больного с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, способ лечения, клапанная бронхоблокация, эффективность лечения, множественная лекарственная устойчивость, возбудитель туберкулеза.

The article describes a case of effective application of the valvular bronchoblocation method in an acute progressive form of tuberculosis - caseous pneumonia, in a patient with multidrug-resistant tuberculosis pathogen (MDR MBT).

Keywords: tuberculosis, method of treatment, valvular bronchoblocation, effectiveness of treatment, multidrug resistance, causative agent of tuberculosis.

Введение. Одной из основных преград к достижению успеха по ликвидации туберкулеза является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью [4]. Клапанная бронхоблокация (КББ) – это малоинвазивный немедикаментозный метод, используемый в комплексном лечении туберкулеза легких и его осложнений. Метод основан на создании лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции бронха путем установки в его просвет эндобронхиального клапана (ЭК). ЭК устроен таким образом, что при интенсивном выдохе и кашле воздух и

бронхиальное содержимое выходят через него из заблокированного участка легкого, а при вдохе туда не поступает атмосферный воздух, это и приводит к локальному коллапсу легкого, иногда вплоть до ателектаза. Установка клапана происходит при проведении фибробронхоскопии под общей или местной анестезией [5].

Также в последние годы для ускорения процессов репарации у больных деструктивным туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) используется установка эндобронхиальных клапанов [2]. Возможности консервативного лечения у таких пациентов часто исчерпаны, а провести хирургическое лечение возможно только у 15% из них из-за сопутствующих заболеваний и/или распространенности процесса [3]. В настоящее время уже имеется много сообщений об эффективности использования метода клапанной бронхоблокации. Одними из первых были публикации, посвященные лечению полостей распада при инфильтратив-

ной форме туберкулеза, в том числе и с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) [1].

Приводим пример успешного лечения больного с остро прогрессирующей формой туберкулеза легких – казеозной пневмонией в фазе обсеменения с множественной лекарственной устойчивостью МБТ – с применением КББ в период интенсивной фазы химиотерапии в стационарных условиях.

Клинический пример. Пациент А. Возраст 30 лет, механик-автослесарь.

Анамнез болезни: Заболел остро, было повышение температуры тела до 38,5°C, лечился самостоятельно. До заболевания ФЛГ не проходил в течение двух лет. Обратился в поликлинику и в связи с ФЛГ (+) был направлен на компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Заключение от 21.02.2022: Инфильтративно-деструктивно-очаговые изменения в верхней доле правого легкого, инфильтративно-очаговые изменения в S4,5,6,9,10 правого легкого и в S1-2, 4,5,6 левого легкого.

ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, nagulyaeva15@yandex.ru; **АДАМОВА Валентина Дмитриевна** – студентка 6 курса МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск; **ДЕЛАХОВ Александр Сергеевич** – врач-торакальный хирург ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева, Якутск; **ВАРЛАМОВ Андрей Евгеньевич** – студент 5 курса МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск.