

ет значение в установлении истинной причины деструктивных изменений в стенке кишечника, выявляя в биоптате гранулематозное воспаление сосудов и эозинофильную инфильтрацию тканей.

Тактика лечения зависит от клинического течения болезни. В данном случае, пациенту в качестве базисной терапии назначен преднизолон в дозе 1мг/кг/сутки. Такая тактика показана пациентам с хорошим прогнозом, без системных проявлений болезни, в течение 1 месяца или до редукции признаков активности процесса (до 1 года) [1,4].

Вместе с тем, выявленные у нашего пациента высокие показатели D-димера и фибриногена в плазме крови, сопровождаемые системными тромбозами (ТЭЛА, тромбоз почечных вен, формирующий неокклюзивный тромбоз поверхностной вены бедра), локальные нарушения сократимости левого желудочка, снижение фракции выброса до 48%, являются плохими прогностическими факторами EGPA, когда наиболее эффективна пульс-терапия метилпреднизолоном (1гр. внутривенно в течение 3 дней) с последующим приемом 40-60 мг преднизолона, длительное время [1,3,4].

Заключение. Решающее значение в диагностике EGPA (синдрома Чарджа-Стросса) принадлежит деталь-

ному обследованию пациента с целенаправленным поиском патогномичных симптомов поражения органов и систем. С момента дебюта заболевания пациент наблюдался у разных специалистов (пульмонологи, гастроэнтерологи, терапевты), длительное время лечился по поводу бронхиальной астмы и язвенного колита без положительной динамики. Учитывая наличие нескольких конкурирующих диагнозов, проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, что позволило поставить диагноз.

Наличие этого редкого заболевания следует заподозрить у пациентов с бронхиальной астмой при появлении инфильтратов в легких, на фоне высокой эозинофилии и повышенного уровня СОЭ в периферической крови, так как своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют предотвратить необратимые повреждения органов и значительно улучшить прогноз течения болезни.

Литература

1. Клинический случай синдрома Чарджа-Стросса: трудности диагностики, терапевтическая тактика / Т.В. Адашева, О.И. Нестеренко, В.С. Задионченко [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2016. - № 5. – С. 63-69.
2. Clinical case Churg-Strauss syndrome: difficulties in the diagnosis, therapeutic tactics / Adasheva TV, Nesterenko OI, Zadiionchenko VS. // The Russian Archives of

Internal Medicine. 2016;6(5):63-69. (In Russ.). DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-5-63-69

3. Похазникова М.А. Случай выявления синдрома Чарджа-Стросса в практике семейного врача / М.А. Похазникова, М.О. Мохика Эстепа // Российский семейный врач. – 2012. – Т.6, №2. – С. 42-44.

Pokhaznikova MA, Mohika Estepa MO. The case of diagnosis of Churg-Strauss syndrome in general practice. Russian Family Doctor. 2012;2(16):42-45. (In Russ.). DOI:10.17816/RFD2012242-45

4. Сложности в диагностике эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Синдром Чарджа-Стросса) / Н.В. Багешева, Д.И. Трухан, И.В. Викторова [и др.] // Consilium medicum. – 2018. – Т. 20, №11. – С. 55-60.

Difficulties in the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). Bagisheva NV, Truhan DI, Viktorova IV. Consilium medicum. 2018; 20(11):55-60. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180092

5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов / Ассоциация ревматологов России.

Federal guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis. Association of Rheumatology Russia (In Russ.). <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>

6. Classification criteria for the ANCA-associated vasculitides / Robson J, Grayson P, Ponte C [et al.] // Rheumatology. 2019; 2(58). Issue Supplement. DOI: 10.1093/rheumatology/kez058.050

7. Furuta S., Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // Allergol Int. 2019; 68(4):430-436. DOI:10.1016/j.alit.2019.06.004

8. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists // Am J Med. 2003 Sep;115(4):284-90. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00359-0. PMID: 12967693.

М.А. Варламова, Т.К. Давыдова, П.С. Назарова,
В.А. Захарова, О.Г. Сидорова

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ 17-ГО ТИПА В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.30

УДК 616.8(571.56)

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., врач невролог Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП, varlamova.m@yandex.ru, **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. ЦНДЗ, **НАЗАРОВА Пелагея Святославовна** – м.н.с., врач невролог Клиники ЯНЦ КМП, **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с., врач генетик Клиники ЯНЦ КМП; **ЗАХАРОВА Валентина Аркадьевна** – зав. клинич. лаб., врач лаборант-генетик ГБУ РС (Я) «Станция переливания крови».

Проведен литературный обзор заболевания спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа (СЦА 17). Приведено собственное клиническое наблюдение СЦА 17 с отсутствием характерных признаков спиноцеребеллярных атаксий - обратной корреляции между степенью экспансии и возрастом манифестации симптомов болезни, а также прямой взаимосвязи между степенью экспансии повторов и тяжестью клинических проявлений, подтверждающее существование отличий в клинической картине разных типов СЦА.

Ключевые слова: аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные дегенерации, экспансия тринуклеотидных повторов, спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа.

A literature review of the disease spinocerebellar ataxia type 17 (SCA 17) was carried out. The clinical observation of SCA 17 was presented considering the absence of inverse correlation between a degree of expansion and age of manifestation of SCA 17 symptoms, as well as direct relationship between the degree of expansion of repeats and the severity of clinical manifestations. We also revealed differences in the clinical picture of SCA 17 in this case and SCA 1, which is widespread in Yakutia.

Keywords: autosomal dominant spinocerebellar degenerations, expansion of trinucleotide repeats, spinocerebellar ataxia type 17.

Введение. На сегодняшний день в медицинской литературе описано 47 подтипов спиноцереbellарных атаксий (СЦА). СЦА считаются редкой группой мозжечковых атаксий, со средней распространенностью 2,7 случая на 100 000 населения. Наиболее частыми их формами являются полиглутаминовые болезни расширения (ATXN1 /СЦА1, ATXN2 /СЦА2, ATXN3 /СЦА3, CACNA1A /СЦА6, ATXN7 /СЦА7, TBP /СЦА17 и ATN1 /DRPLA) [2]. Якутия является очагом накопления СЦА1 не только в России, но и в мире. Распространенность составляет 46 случаев на 100 000 населения [12]. Спиноцереbellарная атаксия 17-го типа (СЦА17, MIM 607136) – редкий вариант атаксии, тяжелое нейродегенеративное заболевание, обусловленное экспансией тринуклеотидных CAG-повторов в гене *TBP* (TATA-binding protein) на хромосоме 6q27. Белковый продукт гена относится к факторам транскрипции и специфически связывается с регуляторным TATA-участком транскрибируемых сегментов [6]. Первый случай СЦА 17 был описан в 1999 г. R.Koide и соавт., у 14-летней японской пациентки, у которой с 6-летнего возраста отмечались нарушения координации движений и интеллекта, а затем присоединились атаксия туловища, спастичность, мышечная слабость, дисфагия и дизартрия, атипичные абсансы. У больной была обнаружена экспансия тандемных тринуклеотидных CAG-повторов в гене *TBP* (63 копии повторов при норме 25-42) [4]. В дальнейшем подобная мутация была обнаружена в других семьях японского и европейского происхождения [7, 9, 10, 14, 19]. Возраст появления симптомов составляет обычно 19-48 лет, однако есть описание экстремально тяжелого фенотипа СЦА17 с началом болезни в 3-летнем возрасте и с максимально известным на сегодня числом CAG-повторов – 66 копий [14]. Известны и поздние варианты СЦА17, с манифестацией симптомов на 7-м десятке жизни. В обследованных семьях с СЦА17 наблюдалась отчетливая антиципация, а также обратная корреляция между возрастом начала заболевания и числом тринуклеотидных повторов [25].

В 2016 г. Ключниковым С.А. и соавт. был описан первый случай СЦА 17 в российской популяции [2]. У пациента – мужчины 27 лет, страдающего данным заболеванием в течение 7 лет, выявлено гетерозиготное носительство мутантного аллеля в гене *TBP* с количеством CAG/CAA повторов 45. Клини-

ческая картина у пациента – мозжечковая атаксия с эпилептиками без сопутствующих гиперкинезов, дистонии и когнитивного дефицита – соответствует форме заболевания, вызванной мутацией с неполной пенетрантностью (количество CAG/CAA повторов менее 49). В роду пациента подобное заболевание не встречалось, однако при проведении ДНК-диагностики родителей, у здоровой матери больного был найден идентичный мутантный аллель, что ярко демонстрирует явление неполной пенетрантности мутации при данной молекулярной форме АД-СЦА. В дальнейшем наличие СЦА 17 было установлено еще в 2 семьях [2].

Клиническая картина спиноцереbellарной атаксии 17-го типа. Спиноцереbellарная атаксия 17-го типа – нейродегенеративное заболевание, с аутосомно-доминантным типом наследования, с обширной фенотипической изменчивостью и возрастом начала в несколько десятилетий. Основными клиническими проявлениями, как и для других типов атаксий, являются нарушение координации движений вследствие поражения структур мозжечка, а также его афферентных и эфферентных связей, и деменция [25].

В настоящем обзоре литературы у пациентов со СЦА17 (таблица) возраст в начале болезни варьировал от 3 до 60 лет, и примерно у половины пациентов развивалась атаксия как начальный симптом. Возраст начала заболевания слабо коррелировал с возрастом количества повторов [25]. Во время течения болезни у большинства пациентов (>90%) атаксия проявлялась нестабильностью походки и нарушением речи. Также наблюдались когнитивные дисфункции и нарушение памяти как начальный симптом [20]. Деменция – второй по частоте симптом (73%), развивающийся в течение болезни. В детском возрасте наблюдается слабоумие. Такие симптомы, как агрессия [16], паранойя [8], эйфория [24] и депрессия [17, 22], наблюдаются часто и могут диагностироваться как поведенческие психические расстройства. Непроизвольное движение – одна из характерных черт СЦА17 [13, 18]. Поскольку хорей является хорошо известным симптомом СЦА17, клинический фенотип иногда перекрывает Huntington's disease (HD) и характеризуется триадой: двигательное расстройство, психические проявления и когнитивные нарушения [27]. Во многих случаях в клинически подозреваемой HD отсутствует повторная экспансия CAG, которая вызывает это

заболевание. Считается, что такие люди страдают фенокопийными синдромами HD или HD-подобными расстройствами [25, 26].

Взаимосвязь между числом повторов и клиническими симптомами СЦА17. Взаимосвязь между числом повторов и клиническими симптомами была исследована японскими учеными, которыми было обнаружено, что у более 75% пациентов с размером повтора CAG/CAA 43–50 имелось интеллектуальное ухудшение. А у некоторых людей интеллектуальные проблемы и непроизвольные движения были единственными признаками. Психиатрические проблемы или деменция, паркинсонизм и хорей, клиническая комбинация, напоминающая болезнь Гентингтона, чаще наблюдаются у людей с повторами CAG/CAA в этом диапазоне, чем у людей с большим количеством повторов. У всех пациентов с размером повтора CAG/CAA 50-60 имеется атаксия, а у 75% – снижение интеллектуальной функции. Пирамидные признаки (например, повышенные глубокие сухожильные рефлексy) и дистония чаще встречаются у этих людей, чем у людей с меньшими повторами [23] (таблица). Также сообщалось о двух детях с более чем 60 повторами. В одном семейном случае при расширении CAG/CAA на 66 повторов нарушение походки развилось с 3 лет, за которым последовали спастичность, деменция и психиатрические симптомы [16]. В другом случае, с экспансией de novo CAG/CAA – 63 повтора, атаксия, интеллектуальное ухудшение развились в возрасте 6 лет, за которыми последовала спастичность [4].

Менее распространенными симптомами являются эпилепсия [3, 4, 8, 9, 14, 19, 22] (20%), вегетативные симптомы [9, 10, 11, 24] (9%), апраксия [9] (7%) и симптомы поражения периферических нервов [3, 17, 22] (3%). Lin et al. [24] сообщили о пациенте, у которого развилась офтальмоплегия с паркинсонизмом, а Rolfs et al. [9] – о пациенте с симптомом гипогонадизма.

На КТ и МРТ у больных СЦА17 обнаруживается грубая атрофия полушарий мозжечка и менее выраженная атрофия большого мозга [4]. На секции выявляется общее уменьшение объема и массы мозга, микроскопически – гибель нейронов и глиоз в области хвостатого ядра, скорлупы, таламуса, нижних олив, лобной и височной коры. В мозжечке имеют место дегенерация и гибель клеток Пуркинье, разрастание глии Бергманна. Иммуногистохимический анализ выявляет типичные для

полиглутаминовых болезней внутриядерные нейрональные включения, поддерживающие убиквитин и полиглутаминовые эпитопы [7, 9, 19].

Таким образом, есть несколько характерных отличий СЦА17 от других полиглутаминовых заболеваний.

Во-первых, СЦА17 демонстрирует сложный и изменчивый клинический фенотип, в некоторых случаях перекрывающий фенотип болезни Гентингтона.

Во-вторых, по сравнению с другими подтипами СЦА, вызванными увеличенными тринуклеотидными повторами, выявление в родственных связях СЦА17 редко из-за характерной структуры гена *TBP*.

В-третьих, пациенты с СЦА17 часто имеют диагностические проблемы, которые могут возникнуть из-за непенетрантности. Поскольку разрыв между нормальным и ненормальным числом повторов очень мал, трудно определить пороговое значение для количества патологических повторов СAG в СЦА17. В подтверждение приводим собственное клиническое наблюдение.

Женщина якутской национальности, 49 лет, пенсионер службы МВД, была госпитализирована в неврологическое отделение Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем в конце 2019 г. с жалобами на нарушение координации, шаткую походку, нарушение речи, общую слабость, быструю утомляемость, снижение зрения, постоянное головокружение не системного характера, понижение АД до 90/60 мм рт. ст., боли в правом коленном суставе, затруднение при сгибании ног в обеих коленных суставах, апатию, депрессию, раздражительность, нарушение сна.

Из анамнеза заболевания: первые проявления заболевания появились в 2014 г. в 44 - летнем возрасте. При повороте головы появилось головокружение, замедление походки, не могла бегать. В течение года постепенно появились нарушение речи и шаткость походки, которую заметили коллеги на работе. Обследовалась и лечилась в неврологическом отделении МСЧ МВД, в неврологическом отделении РБ№2-ЦЭМП с диагнозом мозжечковый синдром. В 2015г. прошла ДНК-диагностику на носительство мутации в гене *ATXN1* (26/27) в Медико-генетическом центре РБ№1-Национальном центре медицины. СЦА 1-го типа была исключена. В 2016 г. там же ДНК пациентки проверили на носительство мутации в генах *ATXN2* (20/27 повторов),

ATXN3 (22/29 повторов) и в гене *TATA – связывающего белка (TBP)*. В результате определения размеров аллелей на автоматическом ДНК-анализаторе ABIPrism 3500 («Applied Biosystems», USA) выявлено 35/65 повторов локуса 6q27 в гене *TBP* (N= 29-42 повтора). Заболевание постепенно прогрессирует: выросла атаксия, стала передвигаться с тростью с 2018г., появилась депрессия: на фоне сниженного настроения могла целыми днями лежать, отказывалась от еды. Нарушения сна появились весной 2019 г., стала обидчивой, плаксивой. Инвалид II гр. с 2018 г. С 2019 г. стала передвигаться на улице и в общественных местах с помощью сопровождающего. Родословную со стороны отца не знает, т.к. после развода родителей связь с отцом была утрачена. Мать умерла от трех перенесенных ишемических инсультов в 2010 г. в возрасте 65 лет, атаксией не страдала. Больная родилась первым ребенком из двоих детей. Младший брат клинически здоров. Росла и развивалась по возрасту. Имеет два среднеспециальных образования, фельдшер и юрист. Работала в полиции инспектором по административному законодательству. Разведена, имеет взрослого сына, он ДНК диагностику не проходил. Проживает одна в частично благоустроенном доме с центральным отоплением. Бытовые проблемы решает с помощью социального работника, т.к. переезжать к сыну отказывается. Перенесенные заболевания: гепатит А во время беременности. В 2015 г. под общим наркозом было проведено удаление полипов матки.

Неврологический статус: сознание ясное. Ориентирована во времени, пространстве и собственной личности правильно. Поведение адекватное. Фон настроения снижен. ЧМН: запахи различает, зрение снижено за счет пресбиопии. Глазные щели равные. Зрачки округлой формы, равные, фотореакция зрачков снижена. Движение глазных яблок слегка ограничено в крайних отведениях. Горизонтальный и выраженный вертикальный нистагм. Диплопии нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненные. Чувствительность на лице не нарушена. Носогубные складки симметричные. Слух сохранен. Глоточный рефлекс вызывается. Дисфагии нет. Язык по средней линии, волнистый с фасцикуляциями по краям. Дизартрия легкая, без скандирования. РОА Маринеску-Радовичи ++. Вялый тетрапарез. Кистевая динамометрия справа 18 кг, слева 13 кг. Тонус диффузно снижен. СГР с рук

и ног живые, равные. В позе Ромберга стоит поставив ноги вместе, но с выраженной атаксией. ТанDEMную пробу выполнить не может. Пальценосовую пробу выполняет с легкой интенцией с обеих сторон. Коленно-пяточную пробу выполняет с умеренной атаксией с обеих сторон. Менингеальных симптомов нет. Чувствительных нарушений нет. Походка атактическая, в помещении передвигается с тростью. Тазовых нарушений нет.

Исследование по шкале падений Морзе - 60 баллов (высокий).

Шкала атаксии SARA-15 баллов (N до 40 баллов).

Шкала оценки международного сотрудничества атаксии ICARS – 25 баллов (N до 100 баллов).

Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии HADS: тревога –3 балла, депрессия –7 (N 0-7 баллов).

Монреальская шкала оценки когнитивных функций MoCA– 23 балла (N= 30 балла). Тест на внимание: пациентка не справилась с серийным вычитанием и с одним из списков цифр. Также отмечалось снижение памяти в отсроченном произведении.

Шкала Вейна для оценки вегетативных изменений – 39 баллов (N до 15). Патологическое увеличение баллов указывает на преобладание симпатотонического варианта вегетативного тонуса.

Данные инструментальных исследований: ЭКГ от 10.12.19г. Закл.: Ритм синусовый с ЧСС 81 уд. в мин. Метаболические изменения миокарда нижнебоковых отделов.

Спирография от 10.12.19. Закл.: ЖЕЛ в пределах нормы. Показатели проходимости дыхательных путей на нижней границе нормы.

Электронейромиография от 16.12.19: СПИ по моторным волокнам срединного, локтевого, большеберцового нервов справа и слева – без патологии, малоберцового нервов справа и слева - выявляет аксональные нарушения умеренной степени на дистальном уровне в виде снижения амплитуды М-ответа на 55,5-62% (более выраженное слева).

СПИ по сенсорным волокнам срединного, локтевого и малоберцового нервов справа и слева – без патологии.

F-волна по моторным волокнам локтевого нерва справа выявляет признаки реиннервации в виде повторных волн до 15,4%.

F-волна по моторным волокнам локтевого нерва слева, срединных, большеберцового нервов справа и слева –

Краткие клинические признаки пациентов с ССА17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Пол	Возраст начала забол-я	Первые симптомы	Атаксия	Деменция	Двигатель- ные наруше- ния	Пирамид- ные знаки	Патол. знаки	Психиатр. нарушения	SAG	Ссылка
Ж	60	Хорея	-	н/д	Хорея	-	н/д	Депрессия	41	[5]
Ж	35	Нар-е координации рук	н/д	н/д	Хорея и нар-я координации	+	+	Депрессия	41	[20]
М	59	Невнятная речь	+	н/д	Миоклонии	-	-	-	41	[11]
М	42	Пониженная скорость работы	+	++	-	+	+	н/д	43	[21]
Ж	29	Нар-е походки изменение поведения	++	+	Хорея	+	-	-	44	[13]
М	48	Нар-е походки	+	+++	Дискинезии	н/д	н/д	н/д	44	[22]
ж	40	Нар-е походки	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	44	
ж	38	Нар-е походки	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	44	
М	41	Изм-я поведения	+	+	Дискинезии	+	н/д	н/д	45	
Ж	38	Депрессия	н/д	+++	Нет данных	+++	н/д	Депрессия	45	
ж	40	Нар-е походки	+	+	дискинезии	н/д	н/д	н/д	45	
м	34	Нар-е походки	+	-	Дискинезии, тремор	+	н/д	н/д	45	
м	55	Хорея	+	Нет данных	Хорея, дискинезия	н/д	н/д	н/д	45	
ж	52	Нар-е походки	+	+	дискинезии	н/д	н/д	н/д	45	
м	55	Нар-е походки	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	45	
м	Нет	Атаксия, нар-е мочеис	+++	+	-	+	++	Эйфория	45	[24]
Ж	30	Нар-е речи, депрессия	+	н/д	н/д	н/д	++	Депрессия	45	[9]
М	43	Атаксия	+	н/д	н/д	н/д	н/д	Депрессия	45	
Ж	30	Депрессия	+	+	Дистония, хорея	+	н/д	Депрессия, агрессия, паранойя	45	
М	23	Нар-е речи, атаксия	+	н/д	н/д	+	н/д	-	45	
М	19	Поведенческие нар-я	+	+	Дискинезии	н/д	н/д	н/д	46	[22]
М	37	Паранойя психоз	+	+	хореоатетоз	+	-	Паранойя психоз	46	[8]
Ж	55	Атаксия, деменция	+	+	-	+	+	н/д	46	
н/д	40	н/д	+	+	хорея	+	+	н/д	47	[19]
н/д	28	н/д	-	+	-	+	+	н/д	47	
н/д	39	н/д	+	+	дистония	+	+	н/д	48	
н/д	48	н/д	+	+	хорея	+	+	н/д	48	
ж	38	депрессия	-	н/д	н/д	н/д	н/д	Галлюц, суицид по- пытки	49	[9]
ж	16	Когнитивные нар-я, атаксия	+	+++	н/д	н/д	н/д	н/д	49	
ж	48	хорея	+	н/д	хорея	н/д	+	паранойя	50	[22]
м	55	Поведенческие нар-я	+	+	Дистонии, дискинезии	н/д	н/д	н/д	50	
м	13	УО	+	+	-	+	+	н/д	51	[10]
ж	35	депрессия	+	+	дискинезии	н/д	н/д	депрессия	52	II
ж	25	паранойя	н/д	+++	н/д	+++	н/д	паранойя	53	
ж	35	атаксия	+	+++	дистония	н/д	н/д	++	53	[14]
м	34	атаксия	+	++	дистония	н/д	н/д	++	53	
м	23	атаксия	+	++	дистония	+	+	++	53	
ж	34	Личностные нар-я	+	+	н/д	+	+	эйфория	53	[8]

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
М	35	Атаксия, психиатр симптомы	+	+++	Дистония, хорей	+	н/д	Агрессия. Паранойя	54	[9]
М	18	Атаксия, деменция	+++	++	н/д	+	н/д	н/д	54	
ж	23	Галлюцинации	++	+	Дистония, хорей	+	н/д	Мания	54	
ж	18	Нар речи	+	н/д	н/д	н/д	н/д	-	54	
М	18	Атаксия	+	н/д	Дистония	н/д	н/д	-	54	
ж	20	Дистония	+	-	Дистония тортикокол-лис	-	-	н/д	55	[10]
н/д	19	н/д	+	+	дистония	+	+	н/д	55	[19]
н/д	25	н/д	+	+	дистония	+	+	н/д	55	
ж	6	УО, атаксия	+	++	-	+	-	н/д	63	[4]
ж	3	атаксия	+	+++	дистония	+	+	++	65	[14]

Примечание. -, не затронуты. +, мягкий. ++, умеренный. +++, тяжелый. н/д = нет данных.

без клинически значимых нарушений.

В клиническом аспекте - имеются признаки моторной аксональной симметричной невропатии на дистальных отрезках малоберцовых нервов умеренно выраженной степени.

Электроэнцефалография от 23.09.19 г. в покое: ФОН, регистрируется низкоамплитудная ЭЭГ. Наблюдается значительно дезорганизованная альфа-активность в виде отдельных волн средней амплитуды, низкого индекса, нерегулярная, наиболее выраженная в лобной области. Модуляции по амплитуде отсутствуют. Доминирует бета-активность в виде ритма высокого индекса, средней амплитуды, низкой частоты, с областью выраженности в переднелобной области (Fr1 Fr2).

МРТ головного мозга от 24.09.2019 г.: небольшая врожденная ретроцеребеллярная киста и расширение борозд мозжечка, вероятно, как проявление атрофических изменений.

Психиатр от 11.12.19 г.: Тревожно-субдепрессивный синдром.

Клинический психолог от 13.12.19. Закл.: Сниженный эмоциональный фон, переживания в связи с заболеванием, усугубляемое чувством одиночества.

Генетик от 18.12.19: СЦА 17, поздняя форма, неуточненный тип наследования, прогрессирующее течение. Мозжечковый синдром. Вялый тетрапарез. Риск для потомства по поздней мозжечковой атаксии высокий.

Проведенное лечение: аминоплаз-маль 250,0 в/в кап медленно, через 2 дня №5, мексидол 5,0 в/в кап №10, аторис 20 мг вечером, фенибут 250мг 1 т на ночь, грандаксин 50 мг 1т*2р в

день, вит В12 в/м, ЛФК, массаж нижних конечностей.

На фоне лечения пациентка выписалась с улучшением общего состояния, относительной положительной динамикой в неврологическом статусе в виде уменьшения интенции при выполнении координаторных проб, улучшением четкости речи и настроения.

Из описанного случая видно, что клиническая картина у нашей пациентки имела некоторые отличия от случаев, описанных в мировой практике и имеющих такую же экспансию тандемных тринуклеотидных СAG-повторов в гене *TBP* (65 копий). Это касается возраста дебюта заболевания и его клинических проявлений. В нашем наблюдении заболевание дебютировало в 44-летнем возрасте в отличие от приведенных примеров с таким же количеством тринуклеотидных повторов, где возраст дебюта соответствовал 3- и 6-летнему возрасту. Первыми симптомами были головокружение несистемного характера и атаксия при ходьбе. Неатактические симптомы, такие как дизартрия, когнитивные нарушения в виде снижения памяти, психические нарушения в виде тревожно-субдепрессивного синдрома, вегетативные нарушения, присоединились постепенно. В развернутой стадии заболевания у больной появились симптомы поражения периферического мотонейрона (краевые фасцикуляции языка, низкий мышечный тонус, вялый тетрапарез). Такие симптомы, как хорей, дистония, эпилептические приступы, довольно часто встречающиеся в литературе при СЦА17, не были диагностированы.

Стоит отметить, что клиническая

картина у пациентки с экспансией СAG-повторов в гене *TBP* отличалась от клинической картины пациентов с СЦА1-го типа, распространенной в Якутии. Кроме этого, для СЦА 1 характерно развитие мозжечково-пирамидного синдрома, который проявляется скандированной речью, атаксией, спастикой и гиперрефлексией. Также у многих больных развивается бульбарный синдром с нарушением глотания и поперхиванием. В данном случае у пациентки имеется дизартрия, но без элементов скандирования. Кроме этого, мы наблюдаем вялый тетрапарез. Учитывая ядерное поражение XII пары черепно-мозгового нерва в наблюдаемом случае, не исключается развитие бульбарного синдрома при прогрессировании нейродегенеративного процесса в стволе головного мозга. Кроме этого, для больных с СЦА1 характерна эйфория, в то время как у нашей пациентки мы видим апатию и депрессию.

Заключение. Таким образом, СЦА17 демонстрирует сложный и изменчивый клинический фенотип, в некоторых случаях перекрывающий фенотип болезни Гентингтона. По сравнению с другими подтипами СЦА, вызванными увеличенными тринуклеотидными повторами, выявление в родственных связях СЦА17 редко из-за характерной структуры гена *TBP*. Пациенты с СЦА17 часто имеют диагностические проблемы, которые могут возникнуть из-за непенетрантности. Поскольку разрыв между нормальным и ненормальным числом повторов очень мал, трудно определить пороговое значение для количества патологических повторов СAG в СЦА17.

Описанный нами клинический слу-

чай подтверждает, что ССА 17 является клинически и генетически гетерогенным заболеванием. В данном случае мы не наблюдаем обратной корреляции между степенью экспансии и возрастом манифестации симптомов болезни, а также прямой взаимосвязи между степенью экспансии повторов и тяжестью клинических проявлений. Также мы наблюдаем отличия в клинической картине данного случая ССА 17 и распространенной в Якутии ССА 1, что также важно для проведения дифференциальной диагностики между этими двумя наследственными атаксиями для определения прогноза заболевания и степени риска передачи генной мутации потомству.

Литература

1. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические особенности у пациентов со спинocerebellарной атаксией 1 типа и дентаторубропаллидолюсисовой атрофией в Якутии / М.А. Варламова, П.С. Назарова, Е.А. Ильинова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6. - С. 7-10.
2. 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.
3. Спинocerebellарная атаксия 17-го типа: первые наблюдения в российской популяции / С.А. Ключников, Д.А. Приходько, Н.Ю. Абрамычева [и др.] // Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы: всероссийск. науч.-практич. конф., посв. 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской акад. им. С.М. Кирова; под ред. И.В. Литвиненко. - СПб, 2016. - С.37-39.
4. Spinocerebellar ataxia type 17: first observations in the Russian population / S.A. Klyushnikov, D.A. Prihodko, N.Yu. Abramychyeva [et al.] // Degenerative and Vascular Diseases of the Nervous System: All-Russian Scientific and Practical Conference, dedicated to the 180th anniversary of teaching neurology at the Military Medical Academy. CM. Kirov; ed. By I.V. Litvinenko. - SPb, 2016. - P. 37-39.
5. A case of nocturnal frontal lobe epilepsy in a patient with spinocerebellar ataxia type 17 / M. Belluzzo, S. Musho-Ilbeh, F. Monti F. [et al.] // Seizure. -2012. - 21:805-806. doi: 10.1212/01.wnl.0000094123.09098.A0.
6. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? / R. Koide, S. Kobayashi, T. Shimohata [et al.] // Hum. Mol. Genet. - 1999. -Vol. 8. - P. 2047-2053. DOI: 10.1093/hmg/8.11.2047.
7. A patient with 41 CAG repeats in SCA17 presenting with parkinsonism and chorea / H. Park, B.S. Jeon, J.H. Shin [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. - 2016. - Vol. 22. - P. 106-107. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.011.
8. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis / L. Schols, P. Bauer, T. Schmidt [et al.] // Lancet Neurol. - 2004. -Vol. 3- P. 291-304. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9
9. Behavioral disorder, dementia, ataxia, and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation / A.C. Bruni, J. Takahashi-Fujigasaki, F. Maltecca [et al.] // Arch. Neurol. - 2004. - Vol. - P. 1314-1320. DOI: 10.1001/archneur.61.8.1314
10. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia / H. Fujigasaki, J.J. Martin, P.P. De Deyn [et al.] // Brain. - 2001. - Vol. 124. - P. 1939-1947. DOI: 10.1093/brain/124.10.1939
11. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17) / A. Rolfs, A.H. Koeppe, I. Bauer [et al.] // Ann Neurol. - 2003. - Vol. 54. - P. 367-375. DOI: 10.1002/Ana.10676
12. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia / C. Zuhlke, Y. Hellenbroich, A. Dalski [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. - 2001. - Vol. - P. 160-164. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200617.
13. Doherty K.M. Late onset ataxia: MSA-C or SCA 17? A gene penetrance dilemma / K.M.Doherty, T.T.Warner, A.J.Lees // Mov. Disord. -2014. - Vol. 29. - P. 36-38. doi: 10.1002/mds.25770.
14. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1 / F.A. Platonov, K. Tyryshkin, D.G. Tikhonov [et al.] // Neurogenetics. - 2016. - V.17(3). - P.179-185. doi: 10.1007/s10048-016-0481-5.
15. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes / G. Stearin, H. Fujigasaki, A.S. Lebre [et al.] // Brain. - 2003. - Vol. 126. - P. 1599-1603. DOI: 10.1093/brain/awg155
16. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17 / F. Maltecca, A. Filia, I. Castaldo [et al.] // Neurology. - 2003. - Vol. 61. - P. 1441-1443. DOI: 10.1212/01.wnl.0000094123.09098.A0
17. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17 / F. Maltecca, A. Filia, I. Castaldo [et al.] // Neurology. - 2003. -Vol. 61. - P. 1441-1443. doi: 10.1212/01.wnl.0000094123.09098.A0.
18. Phenotypic homogeneity of the Huntington disease-like presentation in a SCA17 family / SA van de Schneider, BP. Warrenburg, TD. Hughes [et al.] // Neurology. - 2006. - Vol. 67. P. 1701-1703. DOI: 10.1212/01.wnl.0000242740.01273.00
19. SCA 17 phenotype with intermediate triplet repeat number / H. Herrema, T. Mikkelsen, A. Robin [et al.] // J. Neurol. Sci. - 2014. -Vol. 345. - P. 269-270. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.041
20. SCA17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype / Y. Toyoshima, M. Yamada, O. Onodera [et al.] // Ann. Neurol. - 2004. - Vol. 55. - P. 281-286. doi: 10.1002/ana.10824.
21. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein / K. Nakamura, S.Y. Jeong, T. Uchiyama [et al.] // Hum. Mol. Genet. - 2001. -Vol. 10. - P. 1441-1448. DOI: 10.1093/hmg/10.14.1441.
22. SCA 17 phenotype with intermediate triplet repeat number / H. Herrema, T. Mikkelsen, A. Robin [et al.] // J. Neurol. Sci. - 2014. - Vol. 345. - P. 269-270. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.041.
23. Severe and rapidly progressing cognitive phenotype in a SCA17-family with only marginally expanded CAG/CAA repeats in the TATA-box binding protein gene: a case report / T.T. Nielsen, S. Mardosiene, A. Lokkegaard [et al.] // BMC Neurol. - 2012. - Vol. 12. - P. 73. DOI: 10.1186/1471-2377-12-73
24. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17): oculomotor phenotype and clinical characterization of 15 Italian patients / C. Mariotti, D. Alpi, R. Fancellu [et al.] // J. Neurol. - 2007. -Vol. 254. - P. 1538-1546. DOI: 10.1007/s00415-007-0579-7
25. Spinocerebellar Ataxia Type 17 / Y. Toyoshima, O. Onodera, M. Yamada [et al.] // In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005 Mar 29 [updated 2019 Sep 12]. - 1993-2020. PMID: 20301611.
26. The SCA17 phenotype can include features of MSA-C, PSP and cognitive impairment / I.S. Lin, R.M. Wu, G.J. Lee-Chen [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. - 2007. -Vol. 13. - P. 246-249. DOI: 10.1016/j.parkreldis.
27. Toyoshima Y, Takahashi H. Spinocerebellar Ataxia Type 17 (SCA17). Adv Exp Med Biol. - 2018. -Vol. 1049. P. 219-231. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_10. PMID: 29427105.
28. Trinucleotide repeat expansion in SCA17/TBP in white patients with Huntington's disease-like phenotype / P. Bauer, F. Laccone, A. [et al.] // J. Med. Genet. - 2004. -Vol. 41. - P. 230-232. doi: 10.1136/jmg.2003.015602
29. Wild E.J. Huntington's disease phenocopy syndromes / E.J. Wild, S.J. Tabrizi // Curr Opin Neurol. - 2007. - Vol. 20. - P. 681-687. DOI: 10.1097/BTO.0b013e3282f12074