

DOI: 10.31082/1728-452X-2022-232-4-20-26

УДК 616-056.7-053.2

НЕКОТОРЫЕ РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТАКСИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКИ КАЗНМУ им. С.Д. АСФЕНДИЯРОВА

Д. РАХИМЖАНОВА, <https://orcid.org/0000-0002-3832-5754>,
 М. ДУЙСЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0003-3998-8370>,
 Н.К. МАМАШАЕВ, <https://orcid.org/0000-0003-1686-2994>,
 З. МАДЕЛХАНКЫЗЫ, <https://orcid.org/0000-0002-2638-6939>,
 А.Д. АРАЛБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0001-6729-876X>,
 С.Г. САФИНА, <https://orcid.org/0000-0002-1716-1535>,
 Ф. РАХЫМБЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-6673-1530>,
 Ж.Р. ИДРИСОВА, <https://orcid.org/0000-0003-2500-7105>

НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние годы по опыту университетской клиники «Аксай» КазНМУ был госпитализирован ряд детей с прогрессирующими атаксиями. Генетически обусловленные наследственные атаксии – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, передающихся чаще всего по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу.

Целью данного исследования явились описание и анализ различных форм наследственных атаксий у детей, для выработки стандартизированного подхода к их своевременной диагностике.

Материал и методы. Под наблюдением было 4 ребенка с наследственными атаксиями, включая двух сибсов (сестра и брат). Всем проводились клиническое наблюдение, нейровизуализация (МРТ) головного мозга, ЭНМГ, а также общеклинические анализы крови. Кроме того, всем детям было проведено генетическое тестирование исследования ДНК методом клинического секвенирования с подтверждением результата по Сенгеру. У всех детей выяснялся анамнез семьи на наличие схожих симптомов.

Результаты. Описано 4 случая атаксий, 3 аутосомно-рецессивных формы, у которых в двух случаях диагностирован синдром Луи-Бар атаксия – телеангиоэктазия, обусловленная гомозиготной мутацией в гене АТМ, а третий случай – компаунд-гетерозигота с мутацией в гене SETX (сентаксина), с проявлениями с атаксией, полинейропатией, умеренной степени выраженности. Аутосомно-доминантная форма была выявлена у одного мальчика с гетерозиготной доминантной мутацией гена ELOV4.

Обсуждение результатов и выводы. Таким образом, наследственные атаксии чаще возникают как аутосомно-рецессивные формы, как наследственное заболевание, переданное от родителей, чаще проявляется атаксия – телеангиоэктазия синдром Луи-Бар, но и найдена другая аутосомно-рецессивная форма (компаунд-гетерозигота), и описана редкая аутосомно-доминантная форма спиноцеребеллярной атаксии 34 типа, интересный вариант, который может проявиться и в рецессивной злокачественной форме.

Исходя из наших данных, за исключением типичных форм синдрома Луи-Бар, атаксии-телеангиоэктазии, для выявления редких форм атаксий необходим полногеномный скрининг генома пациента, т.к. многие заболевания не входят в более узкие генетические панели исследований. В случае классического синдрома Луи-Бар следует начинать с гена АТМ, а в случае негативного результата проводить более широкое генетическое исследование.

Ключевые слова: атаксии, наследственные дети, гены, нейровизуализация.

Для цитирования: Рахимжанова Д., Дуйсекова М., Мамашаев Н.К., Маделханкызы З., Аралбаева А.Д., Сафина С.Г., Рахимбекова Ф., Идрисова Ж.Р. Некоторые редкие наследственные атаксии у детей по данным университетской клиники КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова // Медицина (Алматы). 2022;4(232):20-26. doi: 10.31082/1728-452X-2022-232-4-20-26

Т У Ж Ы Р Ы М

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗҰМУ МӘЛІМЕТТЕРІНЕ СӘЙКЕС
 БАЛАЛАРДА КЕЗДЕСЕТІН КЕЙБІР СІРЕК ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН АТАКСИЯ

Д. РАХЫМЖАНОВА, <https://orcid.org/0000-0002-3832-5754>,
 М. ДУЙСЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0003-3998-8370>,
 Н.К. МАМАШАЕВ, <https://orcid.org/0000-0003-1686-2994>,
 З. МӘДЕЛХАНҚЫЗЫ, <https://orcid.org/0000-0002-2638-6939>,
 А.Д. АРАЛБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0001-6729-876X>,
 С.Г. САФИНА, <https://orcid.org/0000-0002-1716-1535>,
 Ф. РАХЫМБЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-6673-1530>,
 Ж.Р. ЫДЫРЫСОВА, <https://orcid.org/0000-0003-2500-7105>

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ.,
 Қазақстан Республикасы

Контакты: Идрисова Жанат
 Рустемовна, д.м.н., профессор
 кафедры нервных болезней
 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова,
 г. Алматы, e-mail:
 idrisova.zhannat@yandex.ru.

Contacts: Idrisova Zhannat
 Rustemovna, PhD, MD, Professor
 of the Department of Nervous
 Diseases at Asfendiyarov
 KazNMU, e-mail: idrisova.
 zhannat@yandex.ru.

Поступила: 20.12.2022
 Принята: 27.12.2022

Өзектілігі. Соңғы жылдары ҚазҰМУ-дың "Ақсай" университеттік клиникасының тәжірибесі бойынша үдемелі атаксиясы бар бірқатар балалар ауруханаға жатқызылды. Генетикалық анықталған тұқым қуалайтын атаксиялар-көбінесе ауtosомды-доминантты немесе ауtosомды-рецессивті түрде берілетін аурулардың клиникалық және генетикалық гетерогенді тобы.

Бұл зерттеудің мақсаты балалардағы тұқым қуалайтын атаксиялардың әртүрлі формаларын сипаттау және талдау, оларды уақытылы диагностикалауға стандартталған тәсілді әзірлеу болды.

Материал және әдістері. Бақылауда тұқым қуалайтын атаксиямен ауыратын 4 бала болды, оның ішінде екі сибс (әпкесі мен ағасы). Барлығына клиникалық бақылау, мидың нейровизуализациясы (МРТ), ЭНМГ, сондай-ақ жалпы клиникалық қан анализі жүргізілді. Сонымен қатар, барлық балалар Сенгер нәтижесін растайтын клиникалық реттілік әдісімен ДНҚ зерттеуіне генетикалық тестілеуден өтті. Барлық балаларда ұқсас белгілерге Отбасы тарихы анықталды.

Нәтижелер. 4 атаксия жағдайы, 3 ауtosомды-рецессивті формалар сипатталған, оларда екі жағдайда ATM геніндегі гомозиготалы мутацияға байланысты Луи-Бар атаксия-телангиоэктазия синдромы диагнозы қойылған, ал үшінші жағдай – SETX (сентаксин) геніндегі мутациясы бар гетерозиготаның қосындысы, атаксиямен, полиневропатиямен, орташа ауырлықтағы көріністері бар. Ауtosомды-доминантты форма ELOV4 генінің гетерозиготалы доминантты мутациясы бар бір балада анықталды.

Талқылау және қорытынды. Осылайша, тұқым қуалайтын атаксиялар көбінесе ауtosомды-рецессивті формалар ретінде пайда болады, ата-анадан берілетін тұқым қуалайтын ауру ретінде атаксия-телангиоэктазия жиі кездеседі Луи-Бар синдромы, сонымен қатар басқа ауtosомды-рецессивті форма (қосылыс-гетерозигота) табылды. Бірақ 34 типті спиноцеребеллярлық атаксияның сирек кездесетін ауtosомды-доминантты түрі сипатталған, бұл рецессивті қатерлі түрде көрінуі мүмкін қызықты нұсқа.

Луи-Бар синдромының типтік орм, атаксия-телангиоэктазияны қоспағанда, біздің деректерімізге сүйене отырып, сирек кездесетіндерді анықтау атаксия формасы пациенттің геномын толық экзондық скрининг қажет, өйткені көптеген аурулар тар генетикалық зерттеу панельдеріне кірмейді. Классикалық Луи-Бар синдромы жағдайында сіз ATM генінен бастауыңыз керек, ал теріс нәтиже болған жағдайда генетикалық кеңірек жүргізуіңіз керек.

Негізгі сөздер: атаксия, тұқым қуалайтын балалар, гендер, нейровизуализация.

Дәйексөз үшін: Рахымжанова Д., Дүйсекова М., Мамашаев Н.Қ., Мәделханқызы З., Аралбаева А.Д., Сафина С.Г., Рахымбекова Ф., Ыдырысова Ж.Р. С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ мәліметтеріне сәйкес балаларда кездесетін кейбір сирек тұқым қуалайтын атаксия // Медицина (Алматы). 2022;4(232):20-26. doi: 10.31082/1728-452X-2022-231-3-20-26

S U M M A R Y

SOME RARE HEREDITARY ATAXIA IN CHILDREN ACCORDING TO THE DATA OF THE UNIVERSITY CLINIC ASFENDIYAROV KAZNMU

D RAKHIMZHANOVA, <https://orcid.org/0000-0002-3832-5754>,
M DUISEKOVA, <https://orcid.org/0000-0003-3998-8370>,
NK MAMASHAEV, <https://orcid.org/0000-0003-1686-2994>,
Z MADELHANKYZY, <https://orcid.org/0000-0002-2638-6939>,
AD ARALBAYEVA, <https://orcid.org/0000-0001-6729-876X>,
SG SAFINA, <https://orcid.org/0000-0002-1716-1535>,
F RAKHIMBEKOVA, <https://orcid.org/0000-0002-6673-1530>,
ZhR IDRISOVA, <https://orcid.org/0000-0003-2500-7105>

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Relevance. In recent years, according to the experience of the university clinic "Aksai" of KazNMU, a number of children with progressive ataxia have been hospitalized. Genetically determined hereditary ataxia is a clinically and genetically heterogeneous group of diseases transmitted most often by autosomal dominant or autosomal recessive type

The purpose of this study was to describe and analyze various forms of hereditary ataxia in children, in order to develop a standardized approach to their timely diagnosis

Material and methods. 4 children with hereditary ataxia were under observation, including two siblings (sister and brother). All underwent clinical observation, neuroimaging (MRI) of the brain, ENMG, as well as general clinical blood tests. In addition, all children underwent genetic testing of DNA research by clinical sequencing with confirmation of the Sanger result. All children had a family history for the presence of similar symptoms.

Results. 4 cases of ataxia, 3 autosomal recessive forms have been described, in which Louis-Bar syndrome ataxia-telangiectasia caused by a homozygous mutation in the ATM gene has been diagnosed in two cases, and the third case is a compound heterozygote with a mutation in the SETX gene (sentaixin), with manifestations with ataxia, polyneuropathy, moderate severity. An autosomal dominant form was detected in one boy with a heterozygous dominant mutation of the ELOV4 gene.

Discussion and conclusion. Thus, hereditary ataxias occur more often as autosomal recessive forms, as a hereditary disease transmitted from parents, Ataxia-telangiectasia Louis-Bar syndrome is more often manifested, but another autosomal recessive form (compound-heterozygote) is also found.

But a rare autosomal dominant form of spinocerebellar ataxia of type 34 has also been described, an interesting variant that can manifest itself in a recessive malignant form.

Based on our data, with the exception of typical acute respiratory infections of Louis-Bar syndrome, ataxia-telangiectasia, a full-screening of the patient's genome is necessary to identify rare forms of ataxia, since many diseases are not included in narrower genetic research panels. In cases of the classic Louis-Bar syndrome, it is necessary to start with the ATM gene, and in case of a negative result, conduct a broader genetic.

Keywords: ataxias, hereditary children, genes, neuroimaging.

For citation: Rakhimzhanova D, Duisekova M, Mamashaev NK, Madelhankyzy Z, Aralbayeva AD, Safina SG, Rakhimbekova F, Idrissova ZhR. Some rare hereditary ataxia in children according to the data of the University clinic Asfendiyarov KazNMU. *Meditina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2022;4(232):20-26. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2022-232-4-20-26

Введение. В последние годы по опыту университетской клиники «Аксай» КазНМУ был госпитализирован ряд детей с прогрессирующими атаксиями. В данной статье мы представим несколько типов атаксий с разным типом наследования. При первом поступлении эти случаи рассматривались как приобретённые заболевания воспалительного генеза, что было обусловлено относительно острым началом на фоне респираторных проявлений. Однако в последующем характер заболевания приобрел неуклонно прогрессирующее течение, что заставило нас провести генетическое тестирование.

В целом, генетически обусловленные наследственные атаксии – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, передающихся чаще всего по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу [1]. Частота этих заболеваний составляет 5-10 на 100 000 населения, аутосомно-доминантных форм – 1-5 на 100 000 населения [2], при этом среди всех наследственных неврологических заболеваний они занимают второе место после наследственных нейро-мышечных заболеваний. Начало заболевания обычно наблюдается в течение второго или третьего десятилетия, реже в детском или пожилом возрасте [2].

Для аутосомно-доминантных атаксий на сегодняшний день картировано 28 локусов на различных хромосомах, и идентифицировано 14 генов и их белковых продуктов. В большинстве аутосомно-доминантных спинocerebellарных атаксий (СЦА) мутации представлены патологическими внутригенными экспансиями тринуклеотидных повторов («динамическими» мутациями). Наиболее часто встречается экспансия ЦАГ-повторов, которая транслируется на белковом уровне в пропорциональное удлинение полиглутаминового участка белка (отсюда название – «полиглутаминовые» болезни и специфичный механизм нейродегенерации). Кроме динамических мутаций, СЦА могут также вызываться точковыми мутациями в генах, кодирующих, например, протеинкиназу-гамма, фактор роста фибробластов и ряд других белков. Частота встречаемости определенных форм аутосомно-доминантных СЦА в различных популяциях различна. Например, в России более 40% семей с доминантными СЦА связаны с мутациями в гене ATXN1 на хромосоме 6p (СЦА1), тогда как в большинстве западноевропейских стран преобладают мутации в гене ATXN3 (СЦА3 или болезнь Мачадо-Джозеф) [3].

Среди аутосомно-рецессивных и X-сцепленных рецессивных атаксий наиболее часто встречается атаксия Фридрейха, вызываемая экспансией ГАА-повторов в некоди-

руемом участке гена FRDA на хромосоме 9q. Белковый продукт этого гена, фратаксин, считается вовлеченным в гомеостаз митохондриального железа. Таким образом, болезнь Фридрейха представляет собой менделирующую форму митохондриальных цитопатий. Однако существуют и другие рецессивные формы. Например, наследственная рецессивная атаксия, обусловленная мутацией в гене SETX, также локализуемом на 9-й хромосоме, кодирующем белок сенатаксин [4, 5]. В структуре белка описан ДНК/РНК-связывающий домен, поэтому, возможно, сенатаксин регулирует процессы обмена РНК в клетке. Мутации в гене сенатаксина приводят к развитию трех вариантов нейродегенеративных заболеваний: ювенильного бокового амиотрофического склероза, атаксии с окуломоторной апраксией типа 2 и синдрома, подобного атаксии Луи-Бар [5, 6, 7]. Атаксия Луи-Бар (истинная атаксия-телеангиоэктазия) вызвана мутацией в гене ATM, расположенном на 11 хромосоме (11q22.3). Первые признаки АТ обычно появляются в младенческом возрасте. Дети начинают ходить в обычном возрасте, но со временем появляется шаткость при ходьбе. Далее эти проявления нарастают и со второго десятилетия жизни, дети с типичными формами атаксии-телеангиоэктазии вынуждены использовать инвалидное кресло. Также характерны видимые телеангиоэктазии на склерах и коже лица, а также иммунодефицит. В дополнение к этому у этих пациентов значительно повышается риск заболеваемости (примерно 25% риска для жизни) онкологической патологией, особенно лимфом и лейкозов [8, 9].

Анализ 1 клинического случая: Мальчик Б.Е., 2006 г.р., с жалобами на нарушение походки, координации, тремор конечностей, нарушение речи, слабость мышц, пошатывание при ходьбе. Анамнез заболевания: со слов мамы ребенок болен с 9,5-летнего возраста, когда впервые появилось заикание, в дальнейшем присоединились скандированная речь и неустойчивость при ходьбе. Наблюдается в университетской клинике «Аксай» КазНМУ с 2019 г. С начала 2021 года отмечается ухудшение состояния, усилились гиперкинезы и тремор. Принимал циклодол 10 мг/сут, метипред 4 мг по схеме – без особого эффекта. Семейный анамнез показал, что ребенок от 2 беременности (старший брат 2003 г.р.), также есть сестра 2009 г.р. и брат 2018 г.р. В настоящее время (2022 год) все другие сибсы здоровы.

Клиническое наблюдение показало, что с 2021 года мальчик стал с трудом передвигаться сам, в основном по квартире с поддержкой за окружающие предметы, также стали появляться и нарастать приступы депрессии (из-за

вышеуказанных жалоб). Продолжает обучение на дому, письмо ограничено (главным образом устные занятия).

МРТ головного мозга от 05.06.2021 г.: симметричные зоны глиозной трансформации ствола головного мозга и мозжечка, с умеренными атрофическими изменениями в мозжечке. В динамике на МРТ объем мозжечка достовер-

но уменьшился, расширение борозд мозжечка выраженное (рис. 1).

Генотипирование: Спинocerebellарная атаксия, тяжелая прогрессирующая форма. Аутоcомно-доминантная, связанная с гетерозиготной доминантной мутацией гена ELOV4 на 6 хромосоме (на хромосоме chr6:79921654A>T).



Ретроцеребеллярная киста



Признаки глиозно-атрофических изменений полушарий мозжечка

МРТ головного мозга от 15.12.21 г.

Рисунок 1 – МРТ клинического случая с мутацией в гене ELOV4 и выраженной прогрессирующей атрофией мозжечка

Второй и третий клинические случаи у родных по отцу и матери сибсов

Девочка А.К., 2011 года рождения, впервые обратилась в 2019 году в Университетскую клинику «Аксай» с жалобами на шаткость походки и неловкость в руках. В анамнезе до 1 года развивалась согласно возрастной норме, говорит с 2 лет, четко, но в 3,5 года стали отмечать частые падения и легкую неустойчивость при беге («заносило в стороны»). Девочка от 4 беременности и 4-х родов, при этом первый ребенок 2004 г.р., девочка, умерла в младенчестве; далее мальчик 2005 года рождения – здоров, 2006 года рождения – мальчик здоров. Данная девочка – 2011 г.р. – атаксия, де-

вочка 2013 года рождения – здорова и мальчик – 2021 года рождения с атаксией. Родители здоровы, в семье матери из 7 сибсов у 2-х мальчиков была патология (1 с синдромом Дауна, второй с тяжелым детским церебральным параличом).

В настоящее время данная девочка практически не ходит, речь скандированная, на обоих глазах склеры с выраженной телеангиоэктазией (рис. 2), часто и тяжело болеет, в последние 2 года на фоне регулярного приема иммуноглобулинов (внутривенного IgG и подкожного IgG) стало болеть реже и менее тяжело, в целом соматически стала более здоровой. Однако утратила способность ходить и ухудшилась моторика в руках.



Рисунок 2 – Телеангиоэктазии обеих склер

На МРТ головного мозга обнаружена выраженная атрофия мозжечка (рис. 3).

Младший ребенок, мальчик в этой семье, 2021 г.р., стал ходить в 1 год, походка несколько неустойчивая, соматически абсолютно здоров, теленгиоэктазий на склерах не выявлено, нейровизуализация головного мозга без патологии (рис. 4). Однако родители решили обследовать ребенка генетически на ген ATM.

Генотипирование у девочки 2011 года рождения и мальчика 2021 года рождения, сибсов: методом прямо-

го автоматического секвенирования был исследован ген ATM на 11 хромосоме. Обнаружена нуклеотидная замена chr11:108204643T>C в гомозиготном состоянии, миссенс-мутация в гене ATM, гомозиготная (на 2-х аллелях). Таким образом, это наследование от обоих родителей, а не мутация de novo.

Таким образом, у обоих детей имеет место клинический диагноз: Атаксия-теленгиоэктазия, синдром Луи-Бар, обусловленная гомозиготной мутацией в гене ATM (аутоcомно-рецессивное заболевание).

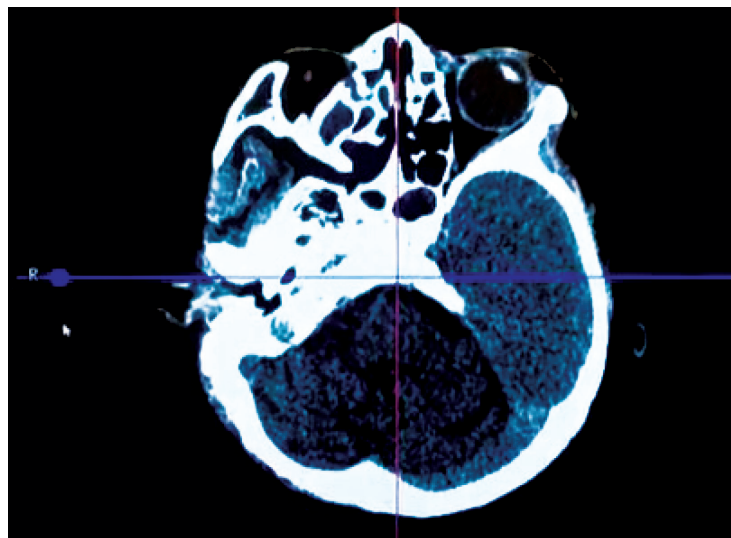


Рисунок 3 – Выраженная атрофия мозжечка у девочки 2011 г.р. с атаксией-телеангиозктазией

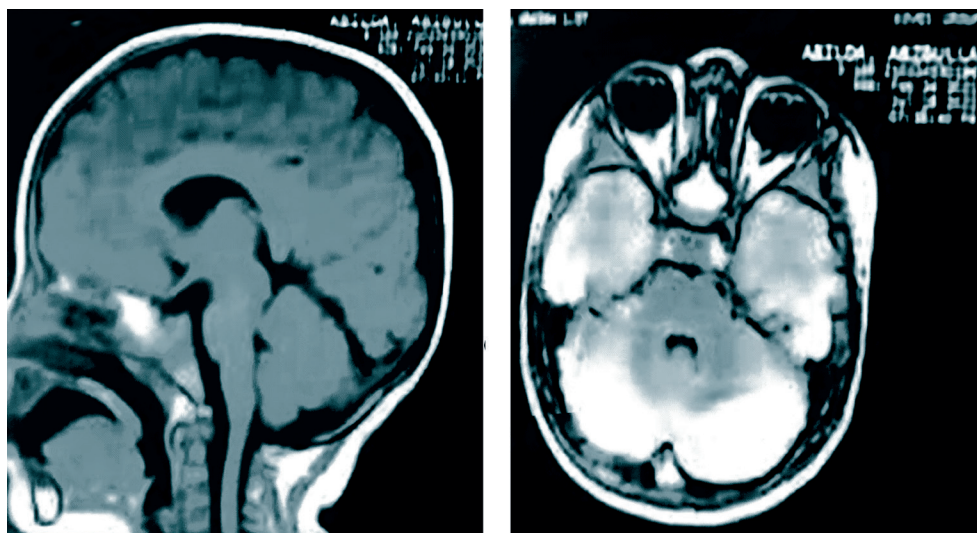


Рисунок 4 – МРТ мозга, мальчик 2021 г.р., с наличием миссенс-мутации в гене ATM (брат девочки 2011 г.р.), без клинических проявлений

Четвертый клинический случай

Девочка С.В., 2006 г.р., с жалобами на негрубую туловищную атаксию, а также слабость в руках и ногах. Девочка от 3 беременности, в семье 3 ребенка (1 мальчик – 2001 года рождения здоров, 2 ребенок 2003 года рождения здоров, 3 беременность данная, но от другого отца). С 11 лет (2017 год) стала уставать при ходьбе, появилась раздражительность, стала часто падать. В 2021 г. впервые обратилась в нашу клинику с симптомами атактической походки, невозможности ходить на носочках и пяточках, но при этом ходит самостоятельно.

ЭНМГ – выявлено снижение скорости проведения по сенсорным нервам рук и ног и моторным нервам ног.

МРТ головного мозга в 2017 году выявило выраженное расширение затылочной цистерны и субатрофические изменения мозжечка. В динамике в 2021 году – более выраженная атрофия мозжечка и в больших полушариях мозга субкортикальные негрубые очаги демиелинизации в лобных отделах, асимметричное расширение боковых желудочков, слева больше.

Диагноз доказан обнаружением компаунд-гетерозиготной мутации в гене *SETX* на хромосоме 9 – на одном аллеле –

Chr9:132328971ATAAC>A это делеция GTTA – что приводит к сдвигу рамки считывания: а второй аллель на этом же гене, но миссенс мутация Chr9: 132281483G>A в другой точке гена *SETX*. Мутации в этом гене клинически могут проявляться как аутосомно-доминантное заболевание в форме ювенильного бокового амиотрофического склероза. Но в описанном случае болезнь проявляется в форме спинocerebellарной атаксии с аксональной нейропатией, такое аутосомно-рецессивное заболевание описано в литературе и вызывается аутосомно рецессивной мутацией гена *SETX*. Данный случай особенный, так как у девочки 2 разные мутации на отцовском и материнском аллеле (компаунд-гетерозигота). Для определения статуса мутации (de novo или чисто рецессивный вариант) необходимо обследование родителей (но отец с семьей не проживает).

Таким образом клинический диагноз: Наследственное нейродегенеративное заболевание, прогрессирующая аутосомно-рецессивная атаксия, аксональная сенсорная невропатия, атрофия мозжечка, вызванная мутацией гена сентаксина (*SETX*) на хромосоме 9.

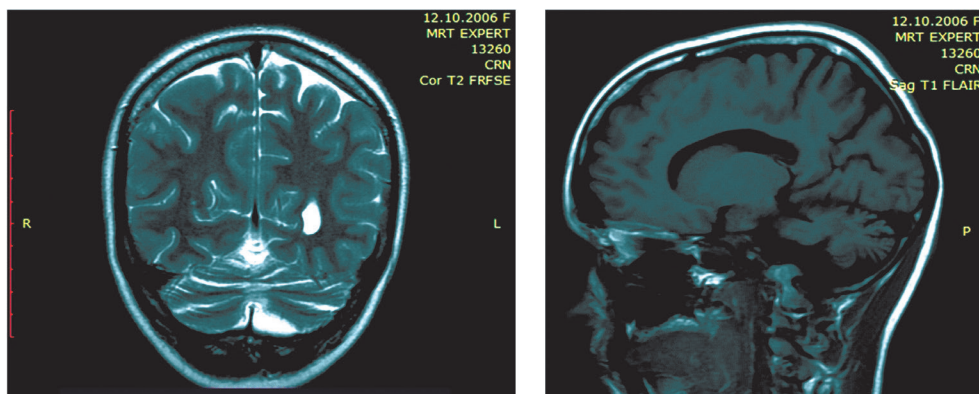


Рисунок 5 – Девочка с наследственной атаксией. 4-й клинический случай – выраженная атрофия с уменьшением объема мозжечка

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство представленных случаев наследственных атаксий – это рецессивные формы (3 случая из 4-х), причем большинство (2 sibсов из 4-х пациентов) имело атаксию-телеангиоэктазию, синдром Луи-Бар, обусловленные мутацией в гене ATM на 11 хромосоме (11q22.3). Продукт гена ATM представляет собой основной компонент системы репарации ДНК при двухцепочечном разрыве [10], что четко ассоциировано с повышенным риском возникновения опухолей при этом заболевании, что регистрируется примерно у четверти пациентов. При этом дебют заболевания пришелся на возраст 3,5 года у старшей сестры, а мальчик 1,5 года не имел симптомов клинически, но имел этот ген, что соответствует литературным данным. В семье есть еще 4 старших ребенка без атаксии, вероятно, они не страдают синдромом Луи-Бар, т.к. им всем больше 10 лет жизни.

Другой случай с рецессивным типом наследования – спиноцеребеллярная атаксия, обусловленная мутацией гена SETX, локализуемому на 9-й хромосоме, может давать клинику, сходную с классическим синдромом Луи-Бара. Этот ген синтезирует белок сенатаксин, также регулирует процесс сплайсинга мРНК, участвуя в регуляции транскрипции РНК в клетке, так же если мутация в гене SETX происходит во время мейоза, то результатом является разрыв двухцепочечной ДНК [7]. Т.е., именно нарушение в процессинге ДНК и РНК в клетке является обобщенным механизмом при этих двух рецессивных формах заболевания.

Аутосомно-доминантная форма, наблюдаемая у одного ребенка, мальчика, связана с геном ELOVL4, определяющим строение фермента – элонгазы жирных кислот с очень длинной цепью 4 (ELOVL4). Дефекты этого гена приводят к нарушению образования жирных кислот с очень длинной цепью, что становится причиной ряда наследственных заболеваний: ихтиоза, спастической тетраплегии и умственной отсталости; спиноцеребеллярной атаксии 34-го типа; болезни Штаргардта 3-го типа [11, 12].

Однако этот ген, в отличие от множества других, при гетерозиготной передаче (мутация на одном аллеле) проявляется как доминантное заболевание, но менее тяжелое. Описаны 2 формы аутосомно-доминантного заболевания с мутацией в гене ELOVL4: спиноцеребеллярная атаксия 34-го типа (прогрессирующая атаксия, дизартрии, нистагм); а также болезнь Штаргардта 3-го типа (заболевание глаз, с атрофией макулы и образованием пигментированных пятен на глазном дне [11, 12]. У описанного здесь мальчика изменений на глазном дне нет, диагностирована прогрессирующая атаксия.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наследственные атаксии чаще возникают как аутосомно-рецессивные формы, как наследственное заболевание, переданное от родителей, чаще проявляется атаксия-телеангиоэктазия синдром Луи-Бар, но и найдена другая аутосомно-рецессивная форма (компаунд-гетерозигота). Но и описана редкая аутосомно-доминантная форма спиноцеребеллярной атаксии 34 типа, интересный вариант, который может проявиться и в рецессивной злокачественной форме.

Исходя из наших данных, за исключением типичных форм синдрома Луи-Бар, атаксии-телеангиоэктазии, для выявления редких форм атаксий необходим полногеномный скрининг генома пациента, т.к. многие заболевания не входят в более узкие генетические панели исследований. В случае классического синдрома Луи-Бар начинать надо с гена ATM, а в случае негативного результата проводить более широкое генетическое исследование.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Рахимжанова Д. – сбор и анализ клинического материала, участие в написании статьи;

Дуйсекова М., Мамашаев Н.К., Маделханкызы З. – сбор и анализ клинического материала;

Аралбаева А.Д. – клиническое ведение пациентов;

Сафина С.Г. – проведение электрофизиологических исследований;

Рахимбекова Ф. – анализ результатов генетического исследования;

Идрисова Ж.Р. – анализ всего материала и написание статьи.

Все авторы принимали равное участие в окончательном утверждении статьи для печати, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающей надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Available from: <https://www.neurology.ru> › ataksiya 2016
2. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174-83. doi: 10.1159/000358801. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24603320.
3. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*. 2019 Feb;266(2):533-544. doi: 10.1007/s00415-018-9076-4. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284037; PMCID: PMC6373366.
4. Moreira M-C, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Le Ber I, Moniz J-C, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schols L, Pandolfo P, Schulz JB and 22 others. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nature Genet*. 36: 225–227, 2004
5. Suraweera A, Lim Y, Woods R, Birrell GW, Nasim T, Becherel OJ, Lavin MF. Functional role for senataxin, defective in ataxia oculomotor apraxia type 2, in transcriptional regulation. *Hum Mol Genet*. 2009;18(18): 3384–3396. DOI: 10.1093/hmg/ddp278
6. Zhao DY, Gish G, Braunschweig U, Li Y, Ni Z, Schmitges FW, Zhong G, Liu K, Li W, Moffat J, Vedadi M, Min J, Pawson TJ, Blencowe BJ, Greenblatt JF. SMN and symmetric arginine dimethylation of RNA polymerase II C-terminal domain control termination. *Nature*. 2015; 529(7584): 48–53. doi: 10.1038/nature16469 PMID: 26700805
7. Zvorykina EI. *Gen SETX: [Elektronnyj resurs] // GENOKARTA Geneticheskaja jenciklopedija* 2020 [Zvorykina E.I. Gene SETX: [Electronic resource] // GENOCARD. Genetic Encyclopedia. 2020. Available from: URL: <https://www.genokarta.ru/gene/SETX>
8. Crawford TO, Mandir AS, Lefton-Greif MA, Goodman SN, Goodman BK, Sengul H, Lederman HM. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. *Neurology*. 2000;54(7):1505-1509. doi:10.1212/wnl.54.7.1505. PMID 10751267
9. Reiman A, Srinivasan V, Barone G, Last JJ, Wootton LL, Davies EG, Verhagen MM, Willemsen MA, Weemaes CM, Byrd PJ, Izatt L, Easton DF, Thompson DJ, Taylor AM. Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. *Br J Cancer*. 2011;105(4):586-591. doi:10.1038/bjc.2011.266. PMID 21792198
10. Zhang N, Chen P, Khanna KK, Scott S, Gatei M, Kozlov S, Watters D, Spring K, Yen T, Lavin MF. Isolation of full-length ATM cDNA and correction of the ataxia-telangiectasia cellular phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jul 22;94(15):8021–8026. [PMID: 9223307]
11. Cadieux-Dion M, Turcotte-Gauthier M, Noreau A, et al. Expanding the clinical phenotype associated with ELOVL4 mutation: study of a large French-Canadian family with autosomal dominant spinocerebellar ataxia and erythrodermatitis. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):470-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6337
12. Mir H, Raza SI, Toouseef M, Memon MM, et al. A novel recessive mutation in the gene ELOVL4 causes a neuro- ichthyotic disorder with variable expressivity. *BMC Med Genet*. 2014;15:25. doi: 10.1186/1471-2350-15-25

Сведения об авторах:

Рахимжанова Диана – резидент кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: rakhymzhanova.diana@bk.ru,

Дуйсекова Мадина – резидент кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: justmadin@gmail.com,

Мамашаев Нурмухамед Каримжанович – резидент кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: nur.m.d.@mail.ru,

Маделханкызы Зухра – резидент кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: 96._zuhra@mail.ru,

Аралбаева Асель Досымхановна – резидент кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: 96._zuhra@mail.ru,

Сафина Светлана Габдулвалиевна – кандидат мед. наук, доцент кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: sonia65@list.ru,

Рахимбекова Фарида – магистр биотехнологии, м.н.с. НИИФМ им. Б. Атчабарова, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: farida.rakhimbekova@yandex.ru,

Идрисова Жаннат Рустемовна – доктор мед. наук, профессор кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: idrissova.zhannat@yandex.kz.