

ХУЛОСА

Н.И. Базаров, Ф.А. Имомов, Ф.И. Шукуров,
А. Кодирин, М.М. Косимов, Ж.А. Кобиров,
И.К. Ниязов, Р.И. Юлчиев

БАЪЗЕ ЧАНБАЪҲОИ КЛИНИКӢ, ТАШХИС ВА САМАРАНОКИИ ТАБОБАТИ ОМОСҲОИ ЯГОНА ВА БИСЁРАВВАЛАИ ХУШСИФАТ ВА ЧАРАЁНҲОИ ОМОСМОНАНДИ ПӢСТ ВА ТАРКИБҲОИ АТРОФИИ МАВКЕИ ПЕРИОРБИТАЛӢ

Мақсади тадқиқот. Омӯзиши хусусиятҳои клиникӣ, ташхис ва баҳодиҳии самаранокии табобати омосҳои ягона ва бисёраввала ва чараёнҳои омосмонанди пӯст ва таркибҳои атрофии мавкеи периорбиталӣ.

Маводҳо ва усулҳои тадқиқот. Таҳлили ретроспективии маводҳои клиникӣ - таърихи бемории 25-бемор бо омосҳои гуногуни ягона ва

бисёраввала ва чараёнҳои омосмонанди пӯст ва таркибҳои атрофии мавкеи периорбиталӣ гузаронида шуда, самаранокии табобати онҳо дар шароити Муассисаи давлатии “Маркази ҷумҳуриявии илмӣ саратоншиносӣ”-и ВТ ҲИА ҚТ аз 2015 то 2016 баҳодиҳӣ карда шуд.

Натиҷаҳо ва муҳокимаи он. Баҳодиҳии самаранокии табобат дар 25 (100%) бемор бо ОЯБҚОПТАМП нишон дод, ки дар 15 (60%) ҳолатҳо натиҷаи аъло, дар 7 (28%) беморон натиҷаи хуб, дар 2 (8%) беморон натиҷаи қаноатбахш ва дар 1 (4%) бемор натиҷаҳои ғайриқаноатбахш дида шуд. Сифати ҳаётии беморон ОЯБҚОПТАМП аз рӯйи чадвали Карновски аз нишондиҳандаҳои минималии 70% то 100% буд.

Хулоса. Усулҳои мувофиқи табобати ОЯБҚОПТАМП имкон доданд, ки натиҷаҳои қаноатбахш ва аълоро дар маҷмӯъ 88% беморон ноил гардиданд.

Калимаҳои калидӣ. омосҳои хушсифати пӯст ва таркибҳои атрофии мавкеи периорбиталӣ, офтальмология, стоматология, онкология.

УДК 616 009

М.Т. Ганиева, Ш.Р. Рабоева, М.Б. Исаева, М.О. Исрофилов, Д. П. Зуурбекова, Н. Асилова

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ АТАКСИЙ

Кафедра неврологии и основ медицинской генетики, ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»

Ганиева Манижа Тимуровна - к.м.н., заведующая кафедрой неврологии и основ медицинской генетики ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Цель исследования. Изучить клинико-молекулярную диагностику мозжечковых атаксий.

Материалы и методы исследования. В ходе экспедиционных работ и медико-генетического мониторинга, проведенного на кафедре неврологии и основ медицинской генетики ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с участием врачей нейрогенетиков (из Лондона), осуществлялись исследования не только на основании клинического обследования, но и подтверждение диагноза на молекулярно-генетическом уровне, что учитывало выраженную генетическую гетерогенность наследственных заболеваний.

Результаты исследования и их обсуждение. Из 12 семей с различной формой мозжечковых атаксий наибольший процент выпадал на долю Атаксии Фридрейха, Пьера-Мари, реже Вит Е-дефицитная атаксии. В 37,5% случаев мозжечковая атаксия была симптомом спастической параплегии Шарлевуа-Сагене, болезни Вильсона Коновалова, Адренолейкодистрофии. Фенотипическое проявление мозжечковой атаксией Фридрейха и Пьера-Мари был подтвержден генетически.

Выводы. 1. Приведенные данные иллюстрируют важность клинического скрининга пациентов с предполагаемыми наследственными атаксиями. 2. Молекулярный, биохимический и патоморфологические анализы взаимно комбинируются и дополняют друг друга, позволяя выставить правильный нозологический диагноз. 3. Новые знания о патогенезе наследственных атаксий позволяют у ряда больных проводить достаточно эффективное поддерживающее патогенетическое лечение.

Ключевые слова: наследственная атаксия, параплегии, клинико-молекулярная диагностика, полиморфизм.

M.T. Ganieva, Sh.R. Raboeva, M.B. Isaeva, M.O. Isrofilov, D.P. Zuurbekova, N. Asilova

CLINICAL MOLECULAR DIAGNOSTICS OF HEREDITARY ATTAXIAS

Department of neurology and bases of medical genetics, SEI Avicenna Tajik State Medical University

Ganieva Manija Timurovna - Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology and Bases of Medical Genetics of SEI Avicenna Tajik State Medical University

Aim. Learn clinical and molecular diagnostics of cerebellar ataxias.

Material and methods. In the course of expeditionary work and medical genetic monitoring, carried at the Department of Neurology and Fundamentals of Medical Genetics of ATSMU with the participation of neurogenetic (from London), studies based on a clinical examination and confirmation of the diagnosis at the molecular genetic level were conducted. It allowed taking into account the pronounced genetic heterogeneity of hereditary diseases.

Research results. Of the 12 families with various forms of cerebellar ataxia, the greatest percentage fell on the Ataxia of Friedreich, Pierre-Marie, and less often Vit E - deficient ataxia. In 37.5% of cases, cerebellar ataxia was a symptom of spastic paraplegia of Charlevoix-Saguenay, Wilson Kononov's disease and adrenoleukodystrophy. The phenotypic manifestation of Friedreich and Pierre-Marie's cerebellar ataxia was genetically confirmed.

Conclusions. 1. These data illustrate the importance of clinical screening of patients with suspected hereditary ataxia. 2. Molecular, biochemical and pathomorphological analyzes complement each other, allowing to set the correct nosological diagnosis. 3. New knowledge about the pathogenesis of hereditary ataxias allows some patients to carry out the quite effective supportive pathogenetic treatment.

Keywords: hereditary ataxia, paraplegia, clinical molecular diagnostics, polymorphism.

Актуальность. Наследственные заболевания нервной системы являются одной из наиболее многочисленных групп моногенных болезней человека [2, 4, 6]. Для данных заболеваний характерно более частое поражение лиц молодого возраста, неуклонное прогрессирующее течение, тяжелая инвалидизация и отсутствие эффективных методов лечения. Все это определяет высокую медицинскую и социальную значимость изучаемой проблемы [3-4], в связи с чем, наиболее актуальным считается проведение профилактических мероприятий в отягощенных семьях.

Наследственные атаксии относятся к одному из сложнейших разделов клинической неврологии и нейрогенетики и привлекают пристальное внимание неврологов вот уже более полутора столетий [2, 5, 7-11]. Группа нейродегенеративных атаксий, как генетических, так и спорадических, является редким поводом для обращения в клинику (1,9%). Эта группа заболеваний представляет собой важную диагностическую проблему по нескольким причинам: совпадение симптомов и признаков, которые обычно не ограничиваются поражением мозжечка, отсутствие специфичности обследований, а в нашей стране также отсутствует доступ к генетическому исследованию [7].

Распространенность всех форм наследственных мозжечковых атаксий в Гиссарском районе Таджикистана равна 5,7 на 100 000 населения. Распространенность доминантных форм соответствует

1,5 на 100 000 населения. Результат проведенного молекулярно-генетического анализа больным с аутосомно-доминантной формой НМА показал, что в таджикской популяции диагностирована спиноцереbellарная атаксия типа 2 [4]. Средняя распространенность аутосомно-рецессивных НМА в мире составила 3,3 на 100 000 населения. Среди них наиболее распространенной является атаксия Фридрейха, затем атаксия-телеангиэктазия [2]. Распространенность аутосомно-рецессивных НМА в Республике Таджикистан составляет 4,2 на 100 000 населения, что в 1,3 раза выше полученных мировых данных. Все случаи заболевания представлены атаксией Фридрейха. Другие формы аутосомно-рецессивных НМА не выявлены [4].

Установлено, что указанные заболевания могут быть связаны с мутациями нескольких десятков различных генов, что и определяет чрезвычайный фенотипический полиморфизм наследственных атаксий. Нынешний "постгеномный" этап изучения этих заболеваний характеризуется тонким анализом структуры и функции белковых продуктов соответствующих мутантных генов [7-11].

Цель исследования. Изучить клинико-молекулярную диагностику мозжечковых атаксий.

Материалы и методы исследования. В ходе экспедиционных работ и медико-генетического мониторинга, проведенного на кафедре неврологии и основ медицинской генетики ГОУ «ТГМУ им Абуали ибни Сино» с участием врачей ней-

рогенетиков (из Лондона), осуществлялись исследования не только на основании клинического обследования, но и подтверждение диагноза на молекулярно-генетическом уровне, что учитывало выраженную генетическую гетерогенность наследственных заболеваний. Данное исследование облегчало планирование профилактических мероприятий в отягощенных семьях. Среди обследованных (138) семей было выявлено 276 больных с различной наследственной нозологией нервной системы: прогрессирующие миодистрофии (ПМД) - 37 семей, амиотрофии - 11 семей, спастическая параплегия - 19 семей, болезнь Паркинсона - 16 семей, наследственные нейропатии - 13 семей, торсионно-дистонические гиперкинезы - 19 семей, миодистрофии - 11 семей, мозжечковая атаксия - 12 семей (женщин 11, мужчин 5). Средний возраст был равен $20,2 \pm 4,6$ года.

Были исследованы образцы ДНК группы пациентов с различными формами мозжечковой атаксии, проживающих на территории Таджикистана. Клиническая картина в изученных случаях соответствовала мозжечковым атаксиям (с ауто-сомно-доминантным или ауто-сомно-рецессивным наследованием).

В молекулярно-генетическое исследование входили, в зависимости от характера клинического фенотипа и особенности наследования заболевания, поиск мутаций в генах ауто-сомно-доминантных СЦА1, СЦА2, СЦА3 и СЦА6 (ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNL1A4 соответственно), ауто-сомно-рецессивных – болезни Фридрейха (FXN), наиболее частой формы наследственной СПП – СПП 4-го типа (СПП4; ген SPAST). А также некоторых дегенеративных заболеваний нервной системы.

Мутационный скрининг включал: 1) фрагментный анализ ампликонов – для заболеваний, характеризующихся экспансией tandemных тринуклеотидных повторов; 2) прямое секвенирование кодирующей области гена SPAST.

Статическая обработка данных проводилась с использованием методов математической статистики, теории проверки статистических гипотез. Данные представлены в виде: среднее $\pm$ стандартная ошибка для количественных признаков; в виде процентов от суммарной выборки (для качественных признаков).

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное клинико-генетическое исследование выявило 12 семей с различной формой мозжечковых атаксий. Наибольший процент выпадал на

долю Атаксии Фридрейха (4 семьи 4 пациентов – 25,0%), Пьера-Мари (3 семьи 3 пациентов – 18,8%), Вит Е - дефицитная атаксия (одна семья двое пациентов – 12,5%), спастическая параплегия Шарлевуа-Сагене (одна семья двое пациентов – 12,5%), Вильсона Коновалова (одна семья двое пациентов – 12,5%), Аденолейкодистрофия (одна семья двое больных – 12,5%). В ходе экспедиционных работ и клинико-генетического исследования у семей с мозжечковой атаксией Фридрейха и Пьера-Мари заблуждений не было, неврологический статус совпадал с клиникой данного заболевания и был подтвержден генетически. Чего нельзя было говорить об остальных формах мозжечковой атаксии, полиморфность клинических симптомов придавала болезни неясность (таб. 1).

Таблица 1

Виды наследственных атаксий

№	Виды	Кол-во семей	Больные в семьях	Кол-во больных N (%)
1	Атаксия Фридрейха	4	1	4 (25,0%)
2	Пьера-Мари	3	1	3 (18,8%)
3	Вит. Е дефицитная атаксия	1	2	2 (12,5%)
4	Спастическая параплегия Шарлевуа-Сагене	1	2	2 (12,5%)
5	Аденолейкодистрофия	1	2	2 (12,5%)
6	Вильсона Коновалова (мозжечковая форма)	1	2	2 (12,5%)
7	Спинаocerebellarная атаксия	1	1	1 (6,3%)
	Итого	12		16 (100%)

Примечание: % от общего количество больных

В ходе экспедиционных работ и клинико-генетического исследования, у семей с мозжечковой атаксией Фридрейха и Пьера-Мари заблуждений не было, неврологический статус совпадал с клиникой данного заболевания и был подтвержден генетически. Молекулярно-генетический анализ атаксии Фридрейха (FRDA) выявил гомозиготный тип мутации в гене, кодирующем фратаксин (FXN; 606829) на хромосоме 9q21. Х-сцепленная рецессивная болезнь Шарко-Мари-Тута-4 с или без мозжечковой атаксии (CMTX4), также известная как синдром Каучока (COWCK), вызвана гомозиготной мутацией в гене AIFM1 (300169) на хромосоме Xq26. Чего нельзя было говорить об

остальных семьях. При атаксии Шарлевуа-Сагене типа SACS особенностью случая явилось то, что позднее наступление мозжечковой атаксии (14 лет) с недостаточностью пирамидного тракта и сохранностью когнитивной функции. Молекулярно-генетическое обследование наших пациентов выявило гомозиготный тип мутации в гене, кодирующем белок саксин (SACS; 604490) на хромосоме 13q12, что проявилось спастической атаксией типа Шарлевуа-Сагене (SACS или ARSACS). В семье с витамин Е - дефицитной атаксией было выявлено мозжечковую атаксию, арефлексию и потерю проприоцептивной чувствительности, повышенные концентрации холестерина, триглицеридов и бета-липопротеинов в сыворотке крови. Молекулярно-генетический анализ витаминно Е дефицитной атаксии (AVED) выявил гомозиготный тип мутацией в гене TTPA (600415) на хромосоме 8q12.

Особый интерес проявил Х-сцепленный рецессивный тип мутации (Адренолейкодистрофия) в гене ABCD1 (300371) на хромосоме Xq21, которая приводит к дефекту в пероксисомном бета-окислении и накоплению насыщенных жирных кислот с очень длинной цепью (VLCFA) во всех тканях организма. В семье Р. двое больных (1985 г.р. и 1983 г.р.) с данной патологией, у которых проявлялось в клинической картине: желудочно-кишечным расстройством, частым недержанием мочи, снижением зрения и слуха, снижение когнитивных способностей вплоть до деменции, грубая дизартрия, бульбарный паралич, деменция, судороги, спастический паралич больше в нижних конечностях, атаксия.

Приведенные примеры иллюстрируют важность клинического скрининга в построении правильной стратегии диагностического поиска при обследовании пациентов с предполагаемыми наследственными атаксиями. Несомненно, молекулярный, биохимический и патоморфологический скрининги взаимно комбинируются и дополняют друг друга, позволяя выставить правильный нозологический диагноз.

Несмотря на существенные успехи молекулярной биологии и нейрогенетики за последние годы, подавляющее большинство наследственных атаксий, являясь прогрессирующими нейродегенеративными заболеваниями, остаются некурабельными. Однако расшифровка молекулярно-биохимических механизмов развития нейродегенеративных заболеваний уже дает возможность проводить точную диагностику большинства наследствен-

ных атактических синдромов, что позволяет осуществлять медикогенетическое консультирование отягощенных семей с проведением прогностической и перинатальной ДНК-диагностики и биохимического скрининга, предотвращая появление вторичных случаев заболевания в последующих поколениях.

Выводы.

1. Приведенные данные иллюстрируют важность клинического скрининга пациентов с предполагаемыми наследственными атаксиями.
2. Молекулярный, биохимический и патоморфологический анализы взаимно комбинируются и дополняют друг друга, позволяя выставить правильный нозологический диагноз.
3. Новые знания о патогенезе наследственных атаксий позволяют у ряда больных проводить достаточно эффективное поддерживающее патогенетическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 7-11 см. в REFERENCES)

1. Ганиева М.Т. Частота и структура наследственных заболеваний нервной системы в районе Турсунзаде /М.Т. Ганиева [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – №1. – С. 2019. – 5-8.
2. Ключников С.А. Алгоритм диагностики наследственных атаксий /С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин. – М.: Нервные болезни Т.1, 2012. – 613с.
3. Наследственные атаксии и параличи /С.Н. Иллариошкин [и др]. - М.: «МЕДпресс-информ», 2006. - 416с.
4. Руденская Г.Е. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста / Руденская Г.Е. Захарова Е.Ю. М.: Гэотар-Медиа. 2018. 388 с.
5. Рахмонов Р.А. Эпидемиология наследственных заболеваний нервной системы в Республике Таджикистан (на примере Гиссарского района) /Р.А. Рахмонов, Т.В. Мадаминава // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - № 4. – 2014. – С. 15-18.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Х-сцепленной адренолейкодистрофии. – М.: - 2013. – 20 с.

REFERENCES

1. Ganieva M. T. Chastota i struktura nasledstvennykh zabolevaniy nervnoy sistemy v rayone

Tursunzade [Frequency and structure of hereditary diseases of the nervous system in the region of Tursunzade]. Vestnik posle diplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya - Herald of postgraduate education in healthcare sphere, 2019, No. 1, pp. 5-8.

2. Klyushnikov S.A. Algoritm diagnostiki nasledstvennykh ataksiy. Nervnye bolezni tom 1 [Diagnostic algorithm for hereditary ataxias. Nervous Diseases Volume 1]. Moscow, 2012. 613 p.

3. Illarionov S.N. Nasledstvennye ataksii i paraplegii [Hereditary ataxia and paraplegia]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2006. 416 p.

4. Rudenskaya G. E. Nasledstvennye neyrometabolicheskie bolezni yunosheskogo i vzroslogo vozrasta [Hereditary neurometabolic diseases of the adolescents and adults]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018. 388 p.

5. Rakhmonov R. A. Epidemiologiya nasledstvennykh zabolevaniy nervnoy sistemy v Respublike Tadjikistan (na primere Gissarskogo rayona) [Epidemiology of hereditary diseases of the nervous system in the Republic of Tajikistan (by the example of Gissar district)]. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii - Annals of Clinical and Experimental Neurology, No. 4, 2014, pp. 15-18.

6. Federalnoe klinicheskoe rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu KH-stseplennoy adrenoleukodistrofii [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of X-linked adrenoleukodystrophy]. Moscow, 2013. 20 p.

7. Cellini E. A family with spinocerebellar ataxia type 8 expansion and vitamin E deficiency ataxia. Archives of neurology, 2002, No. 59, pp. 1952-1953.

8. Bouhlal Y. Autosomal recessive ataxia caused by three distinct gene defects in a single consanguineous family. Journal of Neurogenetics, 2008, No. 22, pp. 139-148.

9. El Euch-Fayache G. Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patients with ataxia with vitamin E deficiency. Brain, 2014, No. 137.

10. Pilliod J. New practical definitions for the diagnosis of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. Annals of Neurology, 2015, Vol. 78, pp. 871-886.

11. Paucar M. Expanding the ataxia with oculomotor apraxia type 4 phenotype. Neurology Genetics,

2016, Vol. 2, No. 11, pp. 49.

ХУЛОСА

**М.Т. Ганиева, Ш.Р. Рабоева, М.Б.Исаева,
М.О. Исрофилов, Д.П. Зуурбекова,
Н. Асилова**

ТАШХИСИ КЛИНИКӢ-МОЛЕКУЛЯРИИ АТАКСИЯӢОИ ИРСӢ

Мақсади тадқиқот. Омӯзишии ташхисоти клиникӣ-молекулярӣ атаксияҳои мағзҷавӣ.

Мавод ва усулҳои тадқиқот. Корҳои экспедитсионӣ ва мониторинги тиббӣ генетикӣ, дар кафедраи асабшиносӣ ва асосҳои ирсияти тиббӣ МДТ “ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино” бо иштироки табибони нейрогенетик (аз Лондон) гузаронида шудаанд. Тадқиқот на танҳо дар асоси ташхиси клиникӣ, балки тасдиқи ташхис дар сатҳи молекулярӣ-генетикӣ гузаронида шудаанд, ки бо назардошти гетерогенӣ генетикии бемориҳои ирсӣ ба назар гирифта шудаанд.

Натиҷаҳои тадқиқот ва муҳокимаи онҳо. Аз 12 оилаи бо шаклҳои гуногуни атаксияи мағзҷавӣ дучор буда, ғоизӣ аз ҳама калон ба ҳиссаи атаксияи Фридрейха, Пиера-Мари рост меояд, ва камтар атаксия аз норасоии витамини Е дида мешавад. Дар 37,5% ҳолатҳо атаксияи мағзҷавӣ аломати парализагии спастикӣ Шарлевуа Сагене, Вилсон-Коновалов, Аденолейкодистрофия буд. Нишонаҳои фенотипии атаксияи мағзҷавӣ Фридрейх ва Пиера Марӣ аз ҷиҳати генетикӣ тасдиқ карда шуданд.

Хулоса. 1. Маълумотҳои овардашуда муҳимияти санҷиши клиникии беморони гирифтори гумони атаксияи ирсиро нишон медиҳад. 2. Таҳлилҳои молекулярӣ, биохимиявӣ ва потоморфологӣ бо ҳам мутаххид шуда, яқдигарро мукаммал мекунад ва имкон медиҳад, ки ташхиси нозологиро дуруст гузошта шавад. 3. Дониши нав дар бораи патогенези атаксияи ирсӣ ба як қатор беморон имкон медиҳад, ки табобати патогенетикӣ самарабахш истифода намоям.

Калимаҳои калидӣ: атаксияи ирсӣ, парализа, ташхиси молекулярӣ-клиникӣ, полиморфизм.