

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации Кафедра нервных болезней с курсом ПО

## РЕФЕРАТ

Тема: «Атаксия Фридрейха»

Выполнила:

ординатор 2 года обучения

Козлова А.Е.

КРАСНОЯРСК 2024г

## Оглавление

<b>Определение .....</b>	<b>3</b>
<b>Клиника .....</b>	<b>4</b>
<b>Диагностика.....</b>	<b>5</b>
<b>Дифференциальный диагноз.....</b>	<b>6</b>
<b>Лечение .....</b>	<b>7</b>
<b>Профилактика .....</b>	<b>8</b>
<b>Литература: .....</b>	<b>9</b>

## Определение

Атаксия Фридрейха (АФ) - аутосомно-рецессивное заболевание, т.е. больные дети рождаются у пары родителей, которые оба клинически здоровы, но являются носителями патологического гена. Заболевание поражает нейроны центральной и периферической нервной системы: преимущественно поражаются пучки Голля, в меньшей степени пучки Бурдаха, Флексига, Говерса, а так же, пирамидные пути, задние корешки, спинномозговые ганглии и периферические нервы, клетки коры мозжечка, базальные ганглии, кора головного мозга, проводящие пути спинного мозга. В других системах заболеванию подвергаются не менее важные клетки органов, это клетки миокарда,  $\beta$  — клетки островков Лангерганца в поджелудочной железе, клетки сетчатки и костных тканей. Вызывает прогрессирующую дегенерацию центральной и периферической нервной системы. Большинство больных гомозиготны; содержание мРНК у них так мало, что иногда она вообще не определяется (в отличие от здоровых лиц и носителей гена атаксии Фридрейха). АФ возникает одинаково часто и у мужчин, и у женщин, не возникает у представителей негроидной расы и почти не встречается у коренных азиатов. Названа в честь немецкого врача Николауса Фридрейха, который первым описал её в 1860 году. Является наиболее часто встречаемой из наследственных атаксий: частота встречаемости атаксии Фридрейха составляет около 2-7 случаев на 100 тысяч человек.

"Развитие атаксии Фридрейха в 98 % случаев обусловлено экспансией тринуклеотидных повторов GAA в 1-м интроне гена FXN [7]. В оставшихся 2 % случаев, атаксия Фридрейха является результатом точечных мутаций этого же гена.

Ген FXN кодирует фратаксин — железосвязывающий белок, который важен для биогенеза железосерных групп и обмена железа в митохондриях. Фратаксин ответственен за выведение железа из околomitохондриального пространства. Отсутствие фратаксина приводит к избытку железа и, как следствие, к образованию свободных радикалов и повреждению митохондрий. По этой причине с патогенетической точки зрения атаксия Фридрейха может рассматриваться как вариант митохондриального заболевания.

Фратаксин участвует также в биогенезе серы и биосинтезе гема. Число повторов GAA в норме составляет 5–30, при патологическом состоянии оно увеличивается до 70–1000. Выраженная экспансия повтора GAA приводит

полной утрате функции гена FXN. Количество повторов GAA обратно пропорционально возрасту начала болезни, периоду между началом заболевания и потерей трудоспособности, а также коррелирует с распространенностью кардиомиопатии. Дефицит фратаксина приводит к прогрессирующему повреждению центральной и периферической нервной системы, характерному для атаксии Фридрейха.

### Клиника

Симптомы атаксии Фридрейха чаще появляются на первом, втором десятилетии жизни, изредка на третьем и четвертом десятилетии. Появляется неуверенность, пошатывание, спотыкание при ходьбе, частые падения, нарушается почерк из-за тремора, появляется дизартрия, слабость в ногах, нарушается слух. Исчезают сухожильные и надкостничные рефлексy (в первую очередь ахилловыe и коленные). Иногда ранним симптомом может быть ревмокардит. Больные не выполняют пяточно-коленную пробу, появляется покачивание в позе Ромберга, которое усиливается при закрывании глаз, расстройства сидения. Симптом Бабинского. Часто нистагм.

Постепенно нарушается глубокая чувствительность, нарастает мышечная атрофия, на начальных этапах более выражена на нижних конечностях, с течением болезни захватывает и верхние. Формируется тотальная арефлексия. Атрофируется зрительный нерв, развивается катаракта, что ведет к слепоте, нарушается функция тазовых органов, развивается деменция.

Развиваются эндокринные нарушения: сахарный диабет, гипогонадизм, инфантилизм, дисфункция яичников. Кардиомиопатии. Скелетные деформации: искривление позвоночника, кифосколиоз, «стопа Фридрейха» (высокий вогнутый свод стопы с переразгибанием пальцев в основных фалангах и сгибанием в дистальных), деформация пальцев рук и ног, косолапость.

Течение болезни неуклонно прогрессирующее, при отсутствии адекватного лечения, длительность болезни обычно не превышает 20 лет. Непосредственной причиной смерти могут быть сердечная и легочная недостаточность, инфекционные осложнения. В редких случаях при отсутствии сахарного диабета и сердечных нарушений, больные доживают до 70-80 лет. Прогноз благоприятнее у женщин: более 20 лет с начала заболевания живут 100% женщин и только 63% мужчин.

## Диагностика

Компьютерная томография головного мозга, которая остается основной диагностикой атаксий при этом заболевании малоэффективна, т.к. обнаруживает изменения только на поздних стадиях. Удастся обнаружить только слабую степень атрофии мозжечка на ранней стадии и атрофию полушарий, расширение стволовых цистерн, боковых желудочков и субарахноидального пространства обоих полушарий на более поздних стадиях. Ранняя диагностика атаксии Фридрейха производится с помощью МР-томографии, которая дает возможность обнаружить атрофию спинного мозга и уменьшение поперечного размера спинного мозга, особенно усиливающееся в каудальном направлении на развернутой стадии, и умеренно выраженную атрофию моста, мозжечка и продолговатого мозга. На начальной стадии обязательно проводится электрофизиологическое исследование, при таких исследованиях устанавливается тяжесть поражения чувствительности нервов конечностей. Характерный для данного заболевания электронейромиографический паттерн заключается в отсутствии или значительном снижении амплитуды потенциалов действия чувствительных нервов конечностей, при сравнительно небольшом снижении скорости проведения импульса по двигательным нервам. Для полной диагностики проводят нагрузочные тесты толерантности к глюкозе (для исключения сахарного диабета), рентгеновское исследование позвоночника. На ЭКГ - нарушение ритма, инверсия зубца T, изменения проводимости, при эхокардиографии особенно часто отмечаются нарушения проводимости, вплоть до полной блокады, и гипертрофия межжелудочковой перегородки. В ряде случаев клинические и электрокардиографические симптомы поражения сердца иногда на несколько лет опережают появление неврологических нарушений. Больные длительно наблюдаются у кардиолога или участкового терапевта, чаще всего с диагнозом "ревмокардит". Для оценки митохондриальных нарушений с помощью цитохимического метода наиболее целесообразным представляется определение активности ряда ферментов-дегидрогеназ лимфоцитов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ).

## Дифференциальный диагноз

Схожая симптоматика характерна для опухолей мозжечка, наследственных обменных заболеваний: Gm 1- и Gm 2-ганглиозидоз и галактосиалидоз (для дифференциации проводится исследование активности  $\beta$ -галактозидазы и гексозаминидазы А), нейросифилиса, фуникулярного миелоза, наследственной атаксии при дефиците витамина Е, синдрома Бассена-Корнцвейга, наследственных обменных заболеваниях, таких как болезнь Краббе (дифф. - исследование фермента галактозилцерамидазы) и поздний вариант болезни Ниманна-Пика (для дифференциации определяют содержание сфингомиелинов в цереброспинальной жидкости, исследуют стернальный пунктат на наличие «пенистых» клеток), болезнь Луи-Бар (или иначе атаксия-телеангиэктазия: клинически она отличается наличием на коже телеангиэктазий (чрезмерное локальное расширение мелких сосудов, преимущественно прекапилляров и капилляров), отсутствием скелетных аномалий, частыми и тяжело протекающими инфекциями дыхательных путей, отсутствием или крайне низким уровнем IgA, высоким уровнем афетопротейна. На МРТ выявляется гипоплазия мозжечка, чаще его червя.), при рассеянном склерозе (дифференциальный диагноз обычно не вызывает затруднений, т.к. для рассеянного склероза нехарактерны такие симптомы, как сухожильная арефлексия, мышечная гипотония, амиотрофии, экстраневральные проявления, а также в связи с отсутствием при болезни Фридрейха ремиссий и очаговых изменений плотности вещества мозга при КТ и МР-томографии). Для дифференцирования заболевания проводится ДНК тестирование и медико-генетическое консультирование, исследование липидного профиля крови, анализ мазка крови на наличие дефицита витамина Е и акантоцитов. ДНК тестирование должно назначаться не только больному, но и родственникам для определения наследственности заболевания, это необходимо в целях профилактики, и назначения превентивной терапии. При молекулярно-генетическом обследовании пациентов с клинически типичными проявлениями АФ на увеличение тринуклеотида ГАА расширение аллеля обнаруживается не у всех. При этом возможна точечная мутация или делеция в гене БФ на обеих хромосомах. В этих случаях это может быть фенкопия АФ,

так как увеличение триплета было описано у многих больных атипичной атаксией и у пациентов с генерализованной хореей.

## Лечение

Лечение атаксии Фридрейха не приводит к полному выздоровлению, но своевременная профилактика дает возможность избежать развития многих симптомов и осложнений. Для замедления прогрессирования заболевания назначаются препараты митохондриального ряда, антиоксиданты и другие препараты, уменьшающие аккумуляцию железа в митохондриях. Общий принцип лечения данными препаратами состоит в сочетанном назначении лекарств, синергично влияющих на разные уровни энергетического метаболизма. Рекомендуется одновременное назначение как минимум трех лекарственных средств из первых трех групп. (Препараты, повышающие активность дыхательной цепи митохондрий, кофакторы энзимных реакций энергетического обмена, антиоксиданты). Назначаются такие антиоксиданты, как витамины А и Е, а также синтетический заменитель коэнзима Q 10 – идебенон, который затормаживает нейродегенеративный процесс и развитие гипертрофической кардиомиопатии. Обычно назначают препараты, улучшающие метаболизм миокарда: рибоксин, кокарбоксилазу, предуктал и др. Назначается также 5-гидроксипрофан, который дает, неплохие результаты, но требует дальнейших исследований. В целом лечение симптоматическое, направлено на такие симптомы, как сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы. Проводится общеукрепляющее лечение (витамины), а также препараты, влияющие на тканевый обмен (пирацетам, аминалон, ацефен, церебролизин), лечение которыми следует периодически повторять. Проводится также хирургическая коррекция стоп и введение ботулотоксина в спастичные мышцы.

Физиотерапия и лечебная физкультура – процедуры, без которых лечение атаксии Фридрейха чаще всего оказывается малоэффективным. Постоянные занятия дают возможность держать тело в тонусе и устранить болезненные ощущения. Дети с АФ могут оставаться активными максимально долго, занимаясь лечебной физкультурой и комплексами корректирующих упражнений, которые следует фокусировать на тренировку баланса и силы мышц. При такой программе упражнений не развивается кардиомиопатия. Па-

циенты чувствуют себя лучше при ограничении углеводов в пище до 10г/кг, поскольку высокое их потребление является своеобразной «провокацией», усиливающей дефект энергетического обмена. Пациентам требуется социальная адаптация, так как многим приходится жить в состоянии полной беспомощности. Потеря зрения, возможности самостоятельно двигаться, нарушенная координация создает психологические нарушения, которые должны устраняться с помощью специалистов и поддержки близких.

### Профилактика

Особое значение имеет ДНК тестирование на ранней пресимптомной стадии с целью назначения превентивной терапии. Обследуются в первую очередь родственники больного.

Распространенность аутосомно-рецессивной атаксии Фридрейха среди якутского населения РС (Я) составляет 2,8 на 100 тыс. населения. Молекулярно-генетической причиной АФ у якутов является экспансия (GAA)<sub>n</sub>- повторов в 1 интроне гена FRDA. В улусах вилюйской и центральной Якутии зарегистрированы единичные случаи аутосомно-рецессивной атаксии Фридрейха без накопления в отдельных улусах. Интересен тот факт, что заболевание зарегистрировано у якутского этноса, являющегося представителем азиатской расы, среди которых ранее не было зарегистрировано случаев атаксии Фридрейха.. Это может быть объяснено привнесением в генофонд якутов европейской компоненты, поэтому выяснение причин возникновения и распространения атаксии Фридрейха среди якутов требует дальнейшего изучения.



### Литература:

1. ДНК-диагностика атаксии Фридрейха с клинико-генетическим анализом.// В. В. Пугачев, С. Н. Иллариошкин, Л. В. Прокутша, Б. Д. Маркова, О. В. Евграфов, И. А. Ишнова-Смоленская // Сборник "Молекулярная диагностика наследственных заболеваний и медико-генетическое консультирование. " - М - МОПНКII - 1QS3.
2. Наследственные атаксии и параплегии // С.Н. Иллариошкин. // «Медицина», 2006.
3. "Батышева Т. Т., Кондакова О. Б., Квасова О. В. Наследственные заболевания в практике детского невролога. Методические рекомендации №24. Москва – 2015" Гамисония А.М. Атаксия Фридрейха: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. – URL: [https://www.genokarta.ru/disease/Ataksiya\\_Fridrejha](https://www.genokarta.ru/disease/Ataksiya_Fridrejha). (Дата обращения: 27.02.2024).
4. Неврология детского возраста // А.С. Петрухин. // «Медицина», 2004.
5. Неврология. Справочник практического врача // Д.Р.Штульман, О.С. Левин // Издательство «МЕДпресс-информ», 2005г.
6. Обнаружение полиморфного маркера в области гена, ответственного за возникновение атаксии Фридрейха. // О. В. Евграфов, В. В. Пугачев, Л. Б. Стрельченко. // 2-ой Всесоюзный симпозиум "Теоретические и прикладные аспекты молекулярной биологии". Самарканд. - 1991.- тезисы докл. - С. 68.
7. Поиск и изучение микросателлитных повторов в области предполагаемой локализации гена FRDA // О.В. Евграфов, В. В. Пугачев, А.В.Поляков, Л. Б. Стрельченко // II съезд ВОГИС, Минск, 1992, Тезисы докл. ч.1.с.25