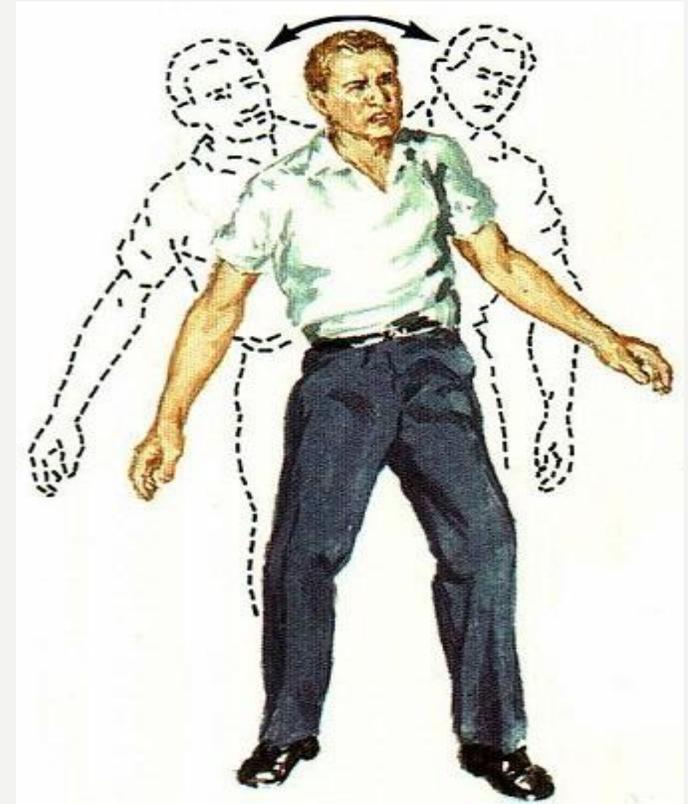


СПИНО-ЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТАКСИЯ I ТИПА

ВЫПОЛНИЛА: ИВАНОВА РЕНАТА НИКОЛАЕВНА, ЛД 501/1

- **Наследственные атаксии (НА)** — клинически и генетически крайне гетерогенная группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, основной характеристикой которых является эпизодическое или постоянное нарушение координации движений, обусловленное дегенерацией мозжечка и его афферентных и эфферентных нейрональных систем.





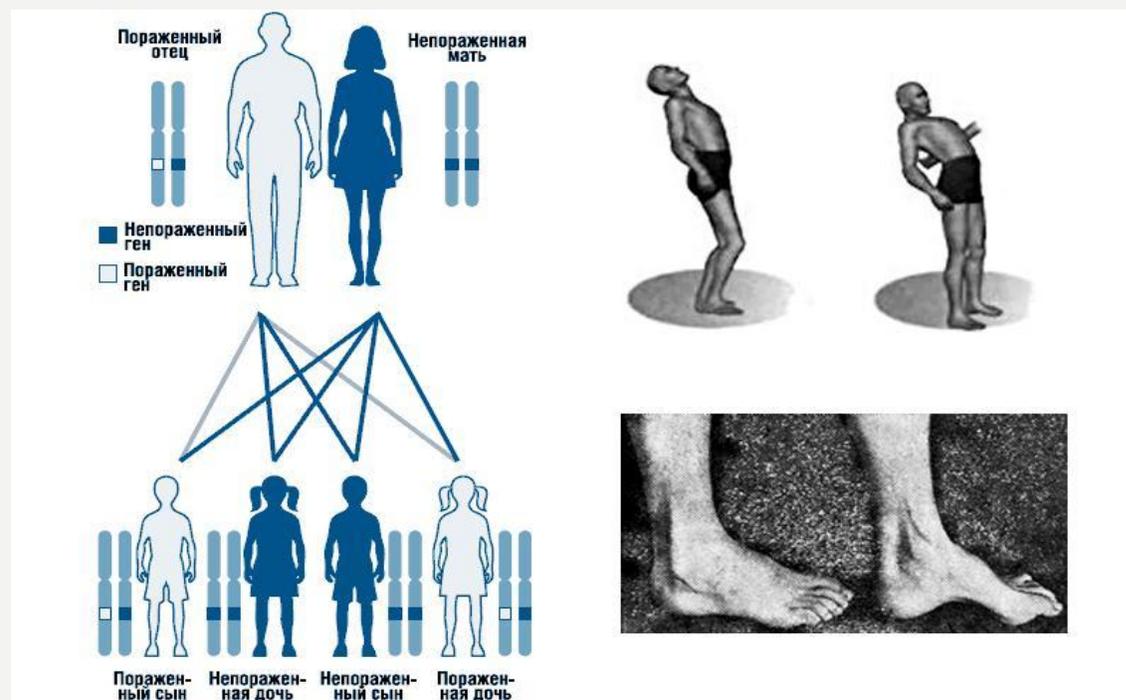
- Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (АД-СЦА) характеризуются прогрессирующей атаксией, возникающей вследствие дегенерации мозжечка, а также, как правило, вовлечением в патологический процесс других отделов центральной и периферической нервной системы, что формирует весьма гетерогенные клинические фенотипы.



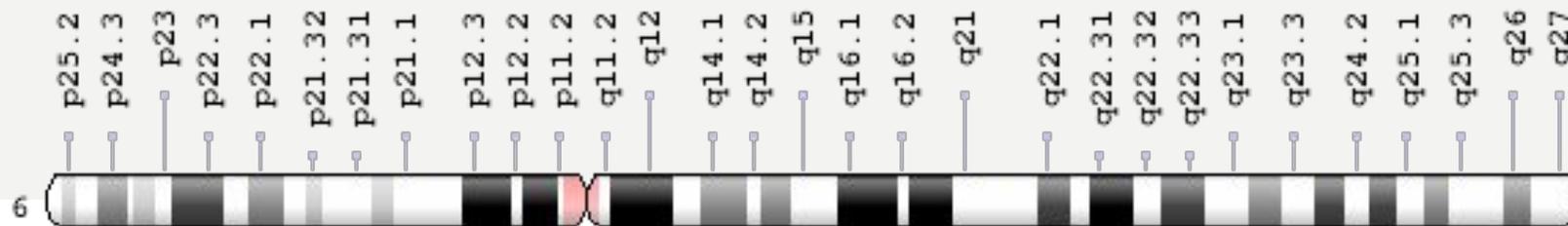
- Первая классификация АД-СЦА, основанная на фенотипических характеристиках, была предложена А. Harding: она выделяла АД-СЦА типа I, характеризующуюся сочетанием мозжечковой симптоматики с пирамидными и экстрапирамидными симптомами, офтальмоплегией, атрофией зрительного нерва, амиотрофией и деменцией, АД-СЦА II типа — сочетание мозжечковой симптоматики с утратой зрения на фоне пигментной дегенерацией сетчатки, а также АД-СЦА III типа с наличием сравнительно изолированной («чистой») мозжечковой атаксии

- Хронологически первой формой АД-СЦА стала СЦА I-го типа (СЦА I), ген которой клонирован в 1993 году.

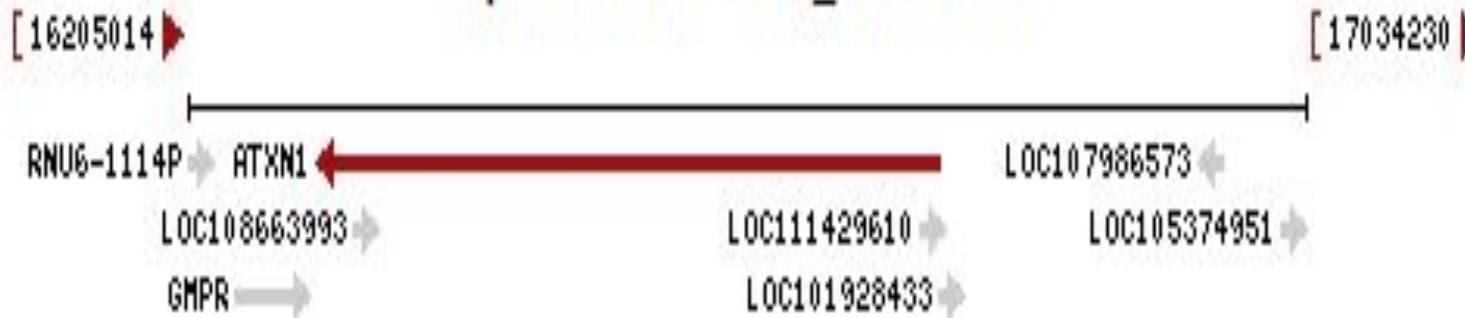
- Спинаocerebellарная атаксия I типа (SCA I)- тяжелое нейродегенеративное прогрессирующее заболевание с поздним возрастом манифестации, наследуется по аутосомно-доминантному типу; клинически характеризуется сочетанием нарастающих расстройств координации движений с признаками мультисистемного поражения ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА.



- Молекулярно-генетической причиной SCA1 является увеличение числа тринуклеотидных CAG повторов в гене ATXN1, расположенном на 6-й хромосоме. Длина гена составляет 450000 нуклеотидов. Ген содержит 9 экзонов. Транскрипт состоит из 10660 нуклеотидов. В гене имеется участок тринуклеотидных повторов CAG (в норме их меньше 36, при болезни больше 40). Нормальные аллели гена обычно содержат в составе тринуклеотидного участка вставки от 1 – 3 CAT триплетов, отсутствующие в мутантном гене. Их наличие рассматривается как важный фактор стабилизации нормальных аллелей при мейозе



Хромосома 6 - NC_000006.12



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Наиболее обширный в мире кластер СЦА I выявлен в Якутии: достоверные сведения получены о 225 больных из большого числа семей, которые (как показал анализ гаплотипов) связаны между собой единым происхождением. Высокая распространенность заболевания (38,6 на 100 тыс. якутов по сравнению 1-2:100 тыс. в мировом населении) в Якутии была оценена как "сибирский очаг" накопления заболевания, крупнейший в мире. Районы высокого накопления СЦА I - Абыйский и Усть-Алданский улусы Якутии - характеризуются однородным национальным составом; высоким уровнем рождаемости; низким уровнем миграций. Молекулярной основой заболевания является увеличение у якутов числа тринуклеотидных CAG-повторов до 39-71 по сравнению с 19-36 в норме в гене SCA1, локализованного в области 6p22 – p23. Среди различных форм наследственных атаксий в Якутии СЦА I встречается в 88,1% всех семей.



Число CAG-повторов в гене ATXN1 и возраст начала заболевания

№ п.гр.	Количество больных	Количества патологических CAG-повторов	Средний возраст начала заболевания
1	32	39-46	46,035± 0,47
2	49	46-50	35,361± 0,38
3	22	51-55	34,047± 0,54
4	0	56-60	
5	1	>60	20

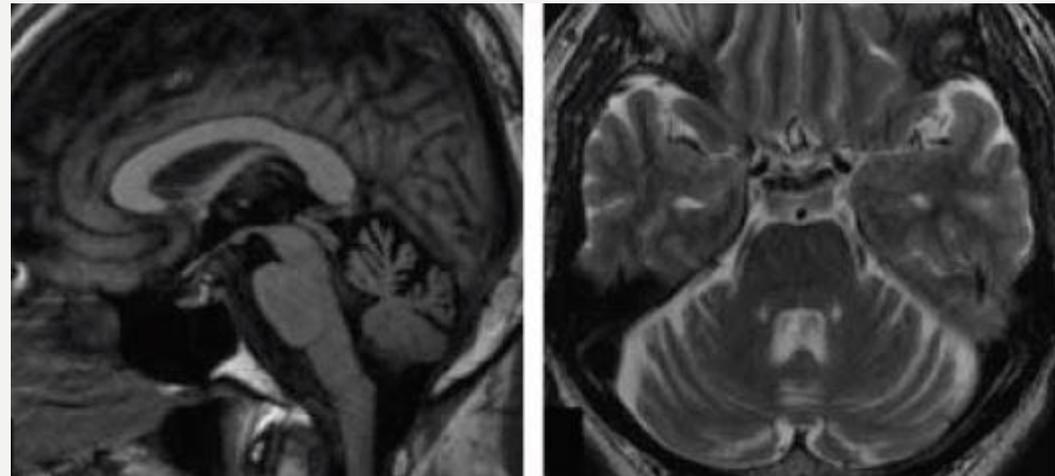
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- В типичных случаях заболевание начинается на 3—4-м десятилетии жизни (возможный разброс — от 4 до 74 лет). Первым симптомом чаще всего бывает неловкость при быстрой ходьбе и беге, уже в ранней стадии болезни могут отмечаться гиперрефлексия, гиперметрические саккады, нистагм, дизартрия. По мере прогрессирования заболевания туловищная атаксия нарастает, развиваются дисметрия, адиадохокинез, интенционный тремор. Для фенотипа СЦА I типично сочетание мозжечковых нарушений с пирамидной симптоматикой — повышением сухожильных рефлексов, стопными и кистевыми патологическими знаками, клонусами, спастичностью в ногах (именно поэтому походка больных может носить смешанный спастико-атактический характер).

- Во многих случаях могут наблюдаться тремор головы, глазодвигательные, бульварные и тазовые расстройства, снижение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности (проявление аксональной сенсорной либо сенсомоторной невропатии); к сравнительно редким симптомам СЦА I относятся деменция, дистония, атрофия зрительных нервов. При многолетнем течении атаксия становится очень грубой, выражены симптомы поражения мозгового ствола в виде офтальмоплегии, слабости мимической мускулатуры, нарушений глотания, фонации и дыхания (Shiojiri T. et al.). Пациенты обычно погибают вследствие потери способности откашливаться, аспирации пищи, респираторных проблем (Orr H.T.), продолжительность болезни не превышает 10—20 лет. В семьях, отягощенных СЦА I, наблюдается отчетливая антиципация, особенно при передаче мутантного гена по отцовской линии.

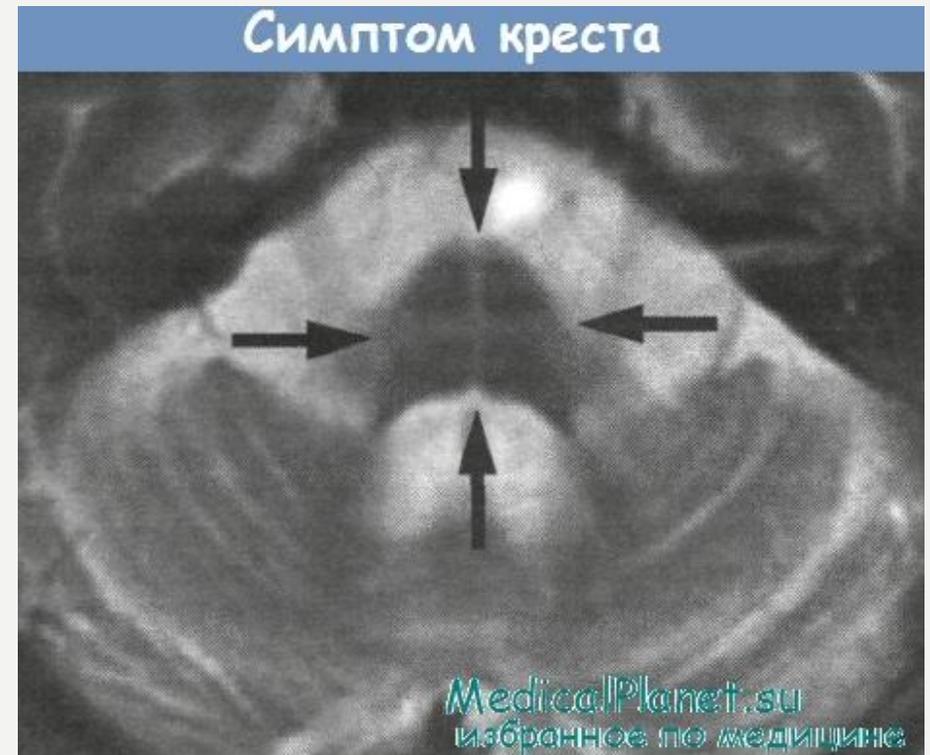
ДИАГНОСТИКА

- Клинический, семейный анамнез
- КТ, МРТ
- ЭМГ, ЭНМГ-исследования
- Молекулярно-генетические исследования

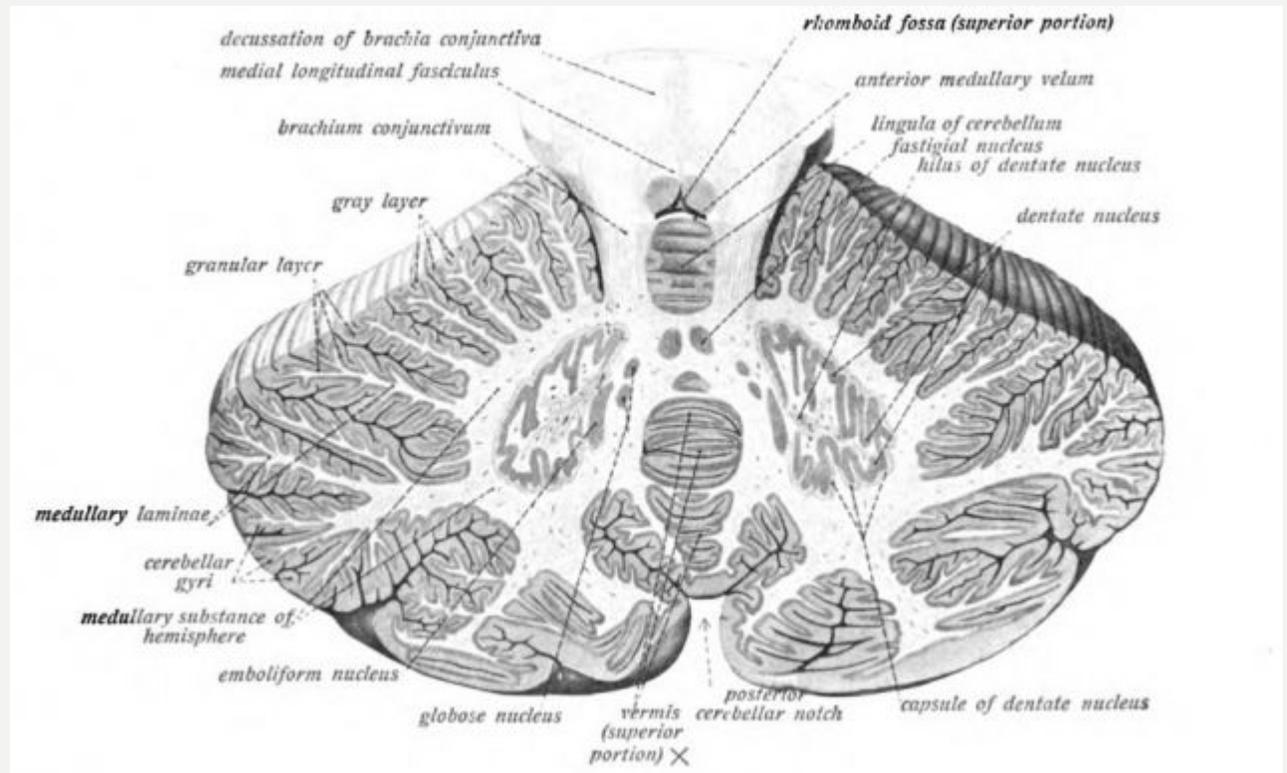


ДИАГНОСТИКА

- На КТ/МРТ у больных СЦАІ выявляются расширение субарахноидальных пространств полушарий и червя мозжечка, истончение средней ножки мозжечка с симптомом «креста», расширение IV желудочка, большой цистерны, цистерн ствола, в ряде случаев - атрофические изменения больших полушарий мозга (Spadaro M. et al.).
- При электрофизиологическом обследовании можно зарегистрировать замедление времени периферического и центрального моторного проведения

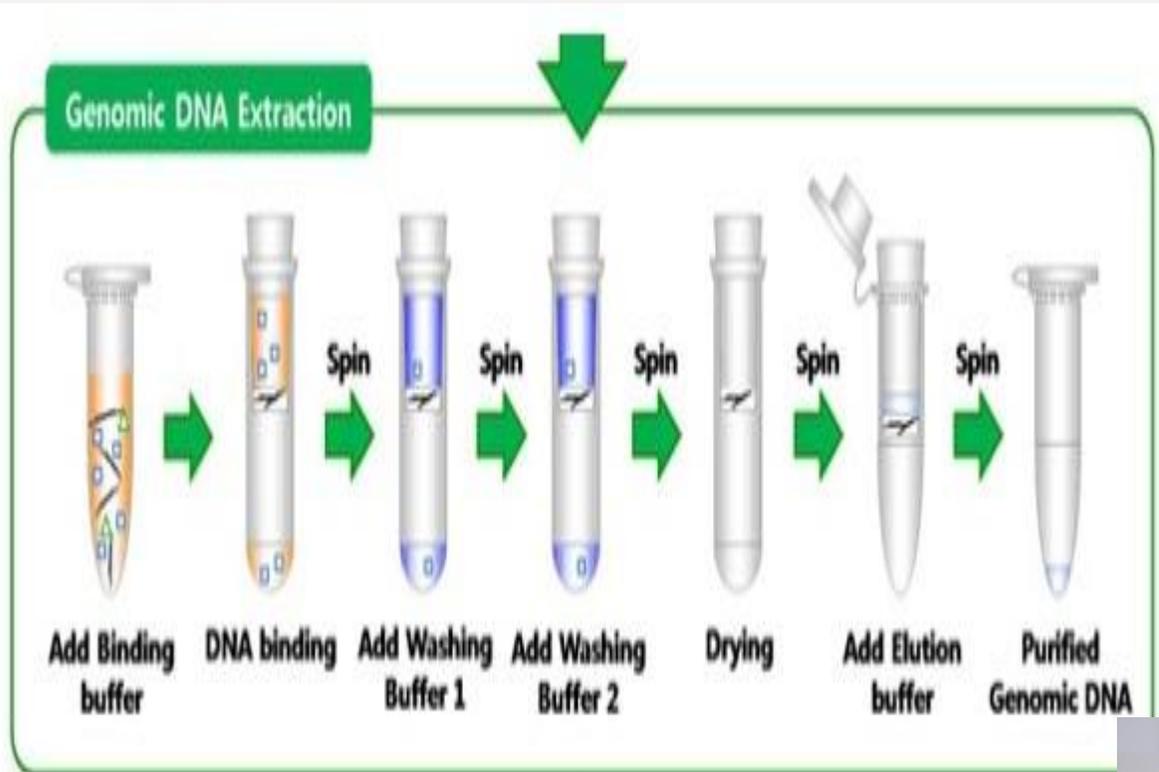


- Морфологически СЦА I характеризуется типичной картиной оливопонтocerebellарной атрофии (Robitaille Y. et al., Orr H.T.): на секции отмечаются дегенерация коры мозжечка (в первую очередь клеток Пуркинье) и демиелинизация его белого вещества, дегенерация нижних олив, ядер и поперечных волокон моста мозга, ядер каудального ствола. В процесс могут вовлекаться также проводники спинного мозга (чаще всего отмечается значительная потеря аксонов в задних столбах и спиноцереbellарных трактах), клетки передних рогов, дентаторубральная система и кора больших полушарий.



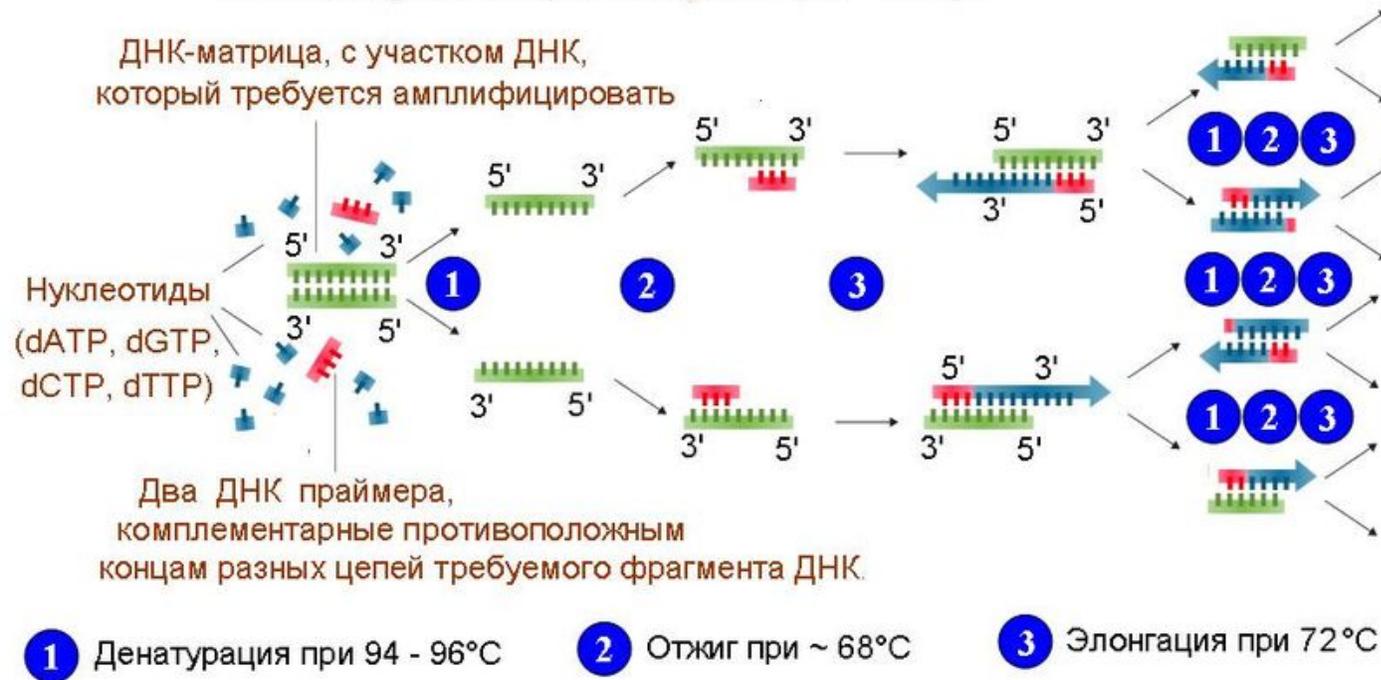
- Однако, учитывая значительное разнообразие генетических вариантов АД СЦА, редкость многих его форм, и, соответственно, недостаточную изученность гено-фенотипических корреляций, эти методы, даже в совокупности с клиническими исследованиями, не позволяют определить точный вариант заболевания. Точная диагностика возможна только с помощью методов ДНК-анализа, позволяющих как идентифицировать генетические формы АД СЦА у больных, так и проводить пресимптоматическую и пренатальную диагностику в отягощенных семьях, что особенно важно в связи с тяжелым инвалидизирующим течением заболевания и отсутствием эффективных методов его лечения.

ВЫДЕЛЕНИЕ ГЕНОМНОЙ ДНК



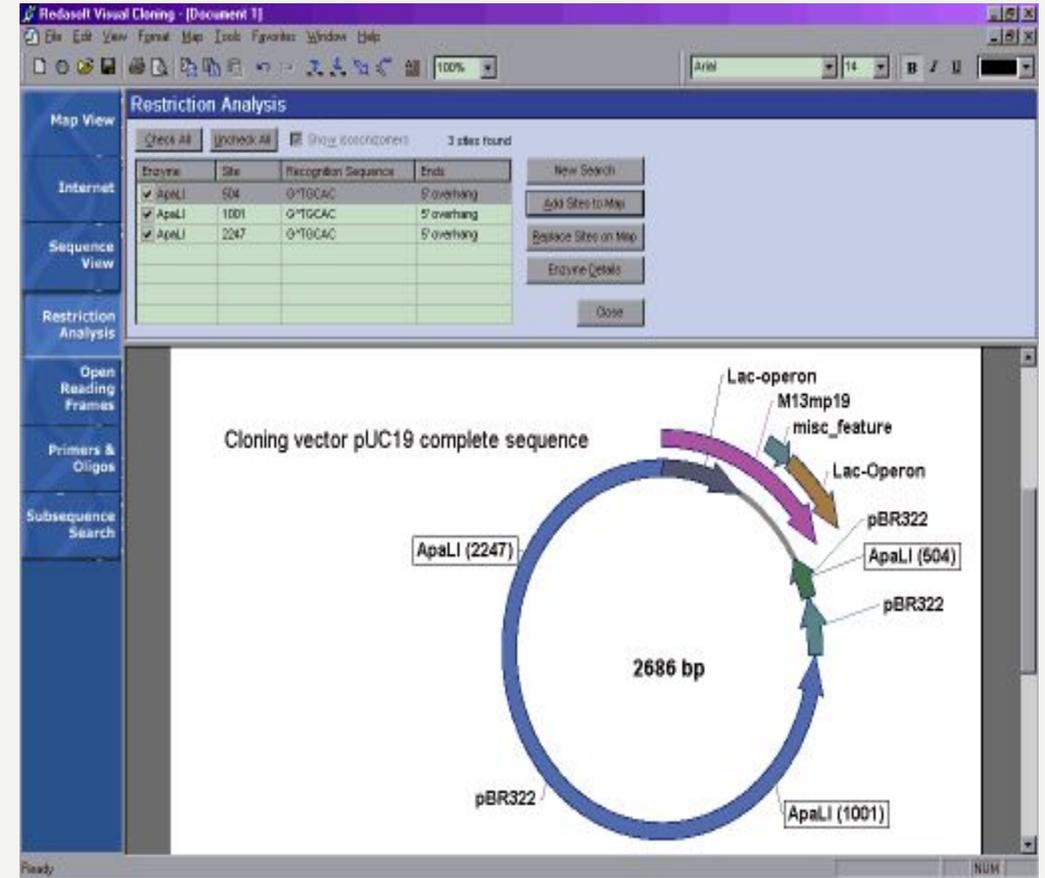
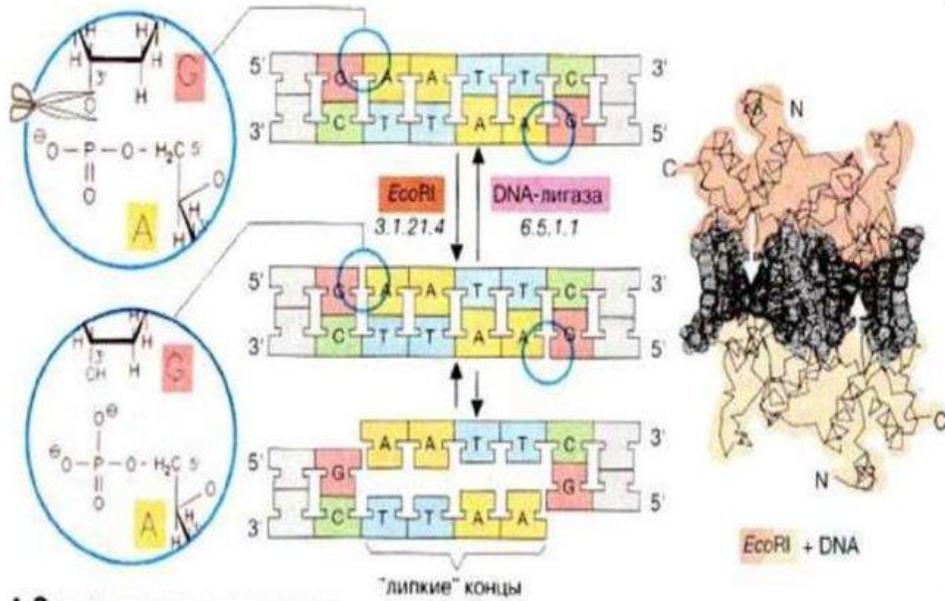
ПЦР – МЕТОД АМПЛИФИКАЦИИ ДНК IN VITRO

Полимеразная цепная реакция - ПЦР

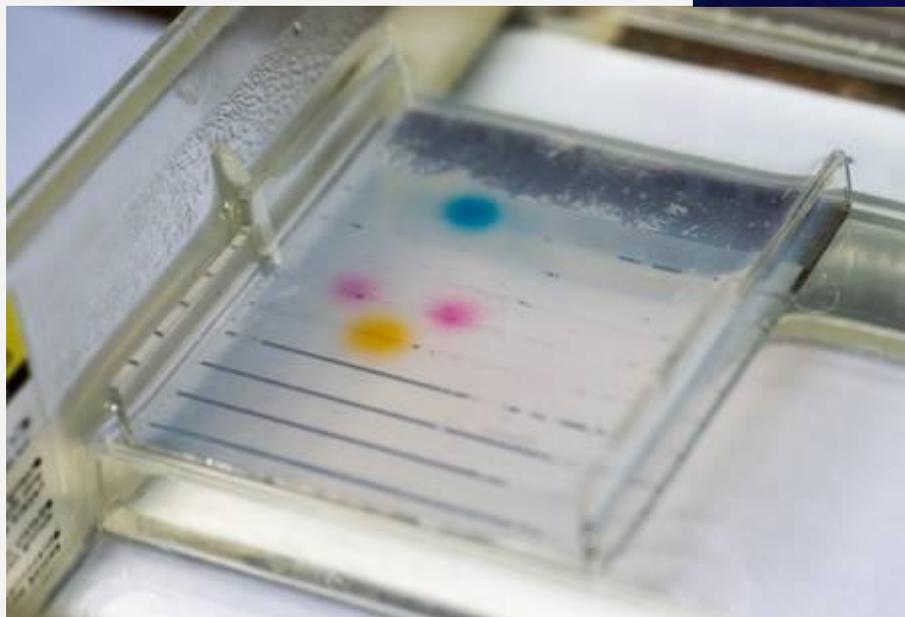
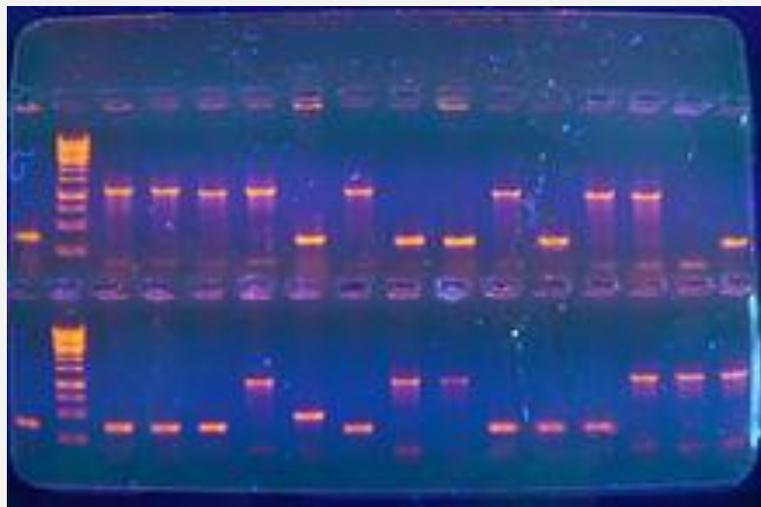


РЕСТРИКЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Рестрикция ДНК



МЕТОД ЭЛЕКТРОФОРЕЗА



Гель-электрофорез



Камера для
горизонтального
электрофореза



Камера для
вертикального
электрофореза

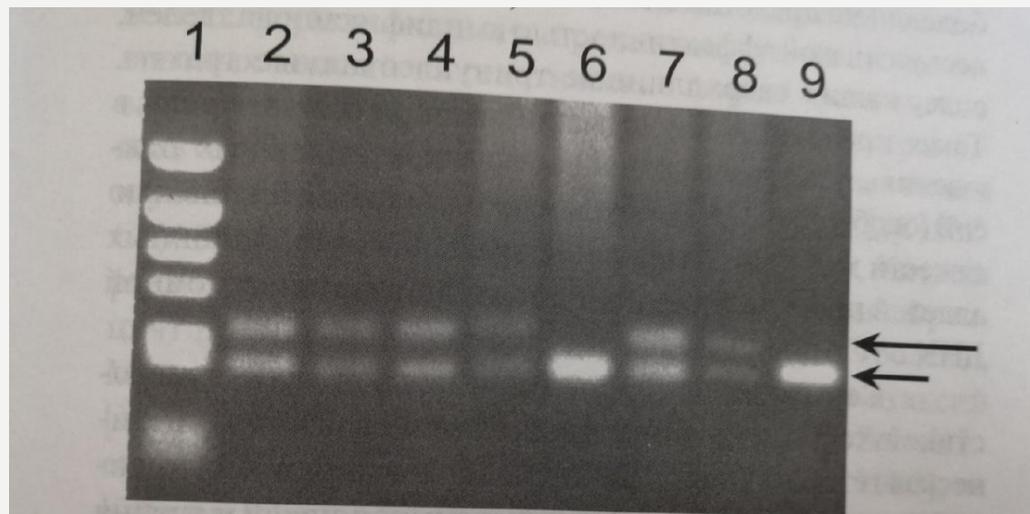
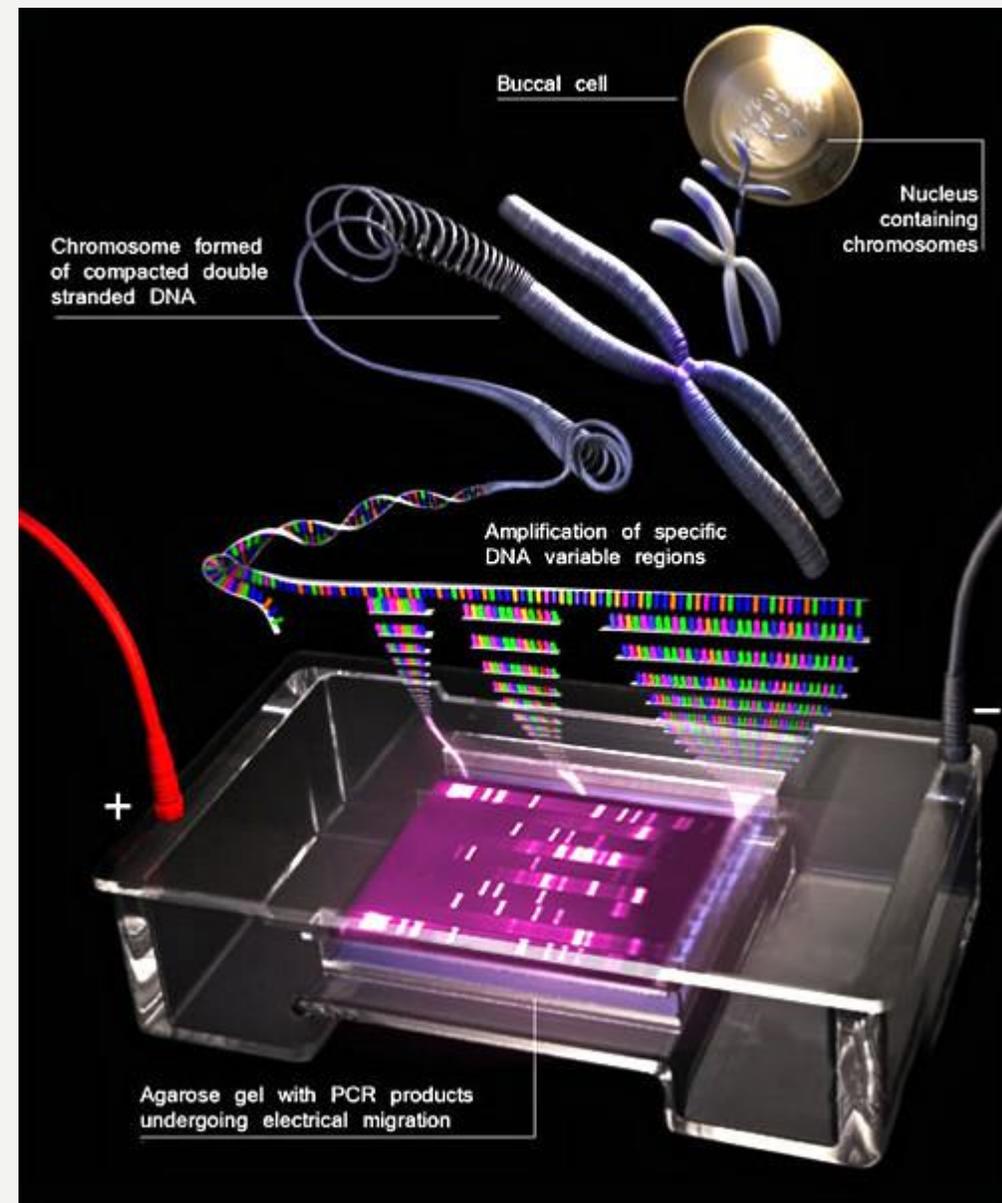


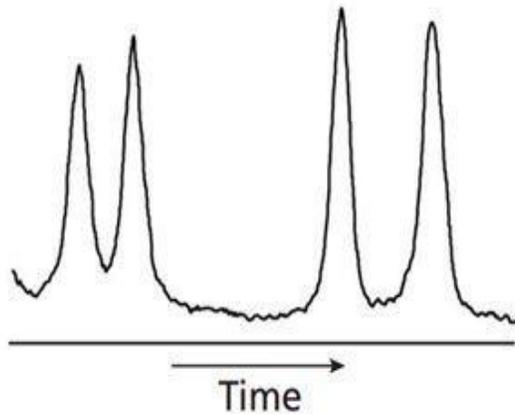
Рис. 61. Прямая ДНК-диагностика СЦА1 (электрофорез в агарозном геле)

Дорожка 1 – маркер, дорожки 2, 3, 5, 7 – больные СЦА1, дорожки 4 и 8 – носители мутантного гена на пресимптоматической стадии, дорожка 6 – родственник из группы риска, у которого носительство мутации отвергнуто, дорожка 9 – здоровый контроль. Длинной стрелкой указан мутантный аллель (экспансия CAG-повторов гена СЦА1), короткой стрелкой – нормальный аллель.



Фрагментный анализ ДНК – метод (методы) определения длины ПЦР-продуктов основанные на разделении фрагментов ДНК по молекулярной массе.

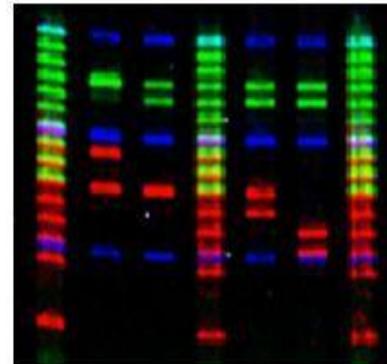
HPLC (ВЭЖХ)



Масспектрометрия



Электрофорез

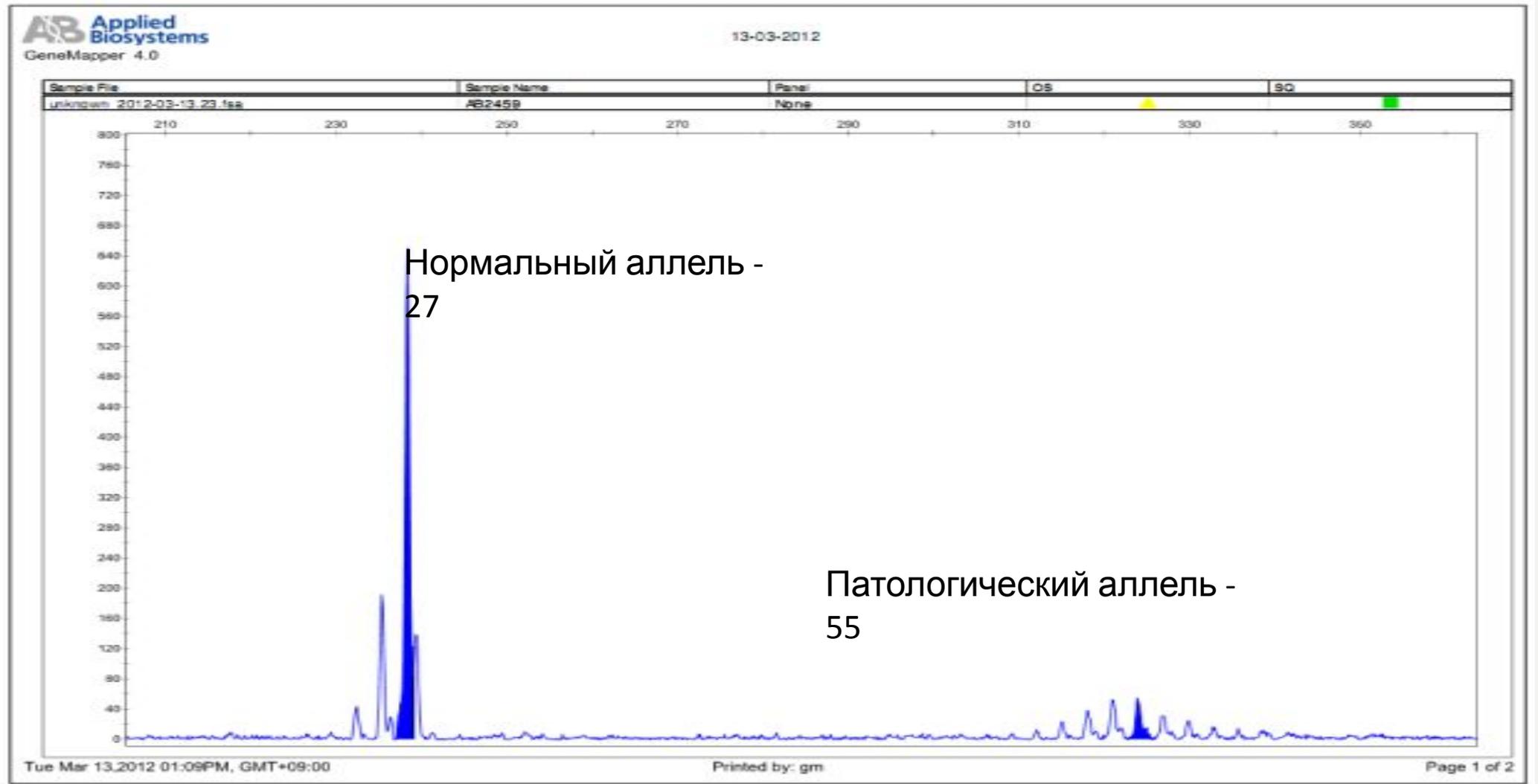


АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

- 1. Автоматически по компьютерной программе BioCart подсчитывается молекулярный вес аллелей гена.
- 2. По формуле высчитывается количество повторов:
$$(\text{Молекулярный вес} - 158) / 3$$
- 3. Больной – больше 40 CAG-повторов
- Здоровый – от 6 до 39 CAG-повторов

- Последовательность праймеров:
- F – 10.2.о.е. – 5`-GCC TAT TCC ACT CTG CTG-3`
- R – 9.6 о.е. – 5` - CTG CGG AGA ACT GGA AAT – 3`

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ФРАГМЕНТНОГО АНАЛИЗА



ЛЕЧЕНИЕ

- Этиотропной терапии на данный момент не существует.
- Аминоплазмаль Е
- L-цистеин (Ф.А.Платонов)
- Мемантин
- Симптоматическое лечение при конкретных формах врожденных атаксий может включать назначение миорелаксантов (эти препараты дают с большой осторожностью из-за возможности усиления выраженности атаксии), противосудорожных препаратов, ноотропов. Целесообразно применение витаминов группы В, витамина Е, эссенциале, ноотропных препаратов (пирацетам). При поражении периферических нервов и мышц используют фосфаден (аденил), рибоксин, ретаболил. Эти препараты способствуют улучшению обмена веществ, что также является необходимым при лечении данной болезни. При наличии спазмов мышц хороший эффект оказывает баклофен или сирдалуд.

ЛЕЧЕНИЕ

- Лечение включает проведение мероприятий, направленных на двигательную и социальную реабилитацию пациентов, их адаптацию к имеющемуся дефекту в течение жизни. Рекомендуются постоянные занятия лечебной физкультурой с тренировкой ходьбы, тонкой координации движений, трудотерапия, занятия с логопедом, баланс-тренинг на стабилметрической платформе (больной тренируется удерживать равновесие, ориентируясь на зрительный образ на экране).



ЛЕЧЕНИЕ

- Единственным способом борьбы с этим заболеванием на сегодняшний день является профилактика появления новых случаев СЦАІ в отягощенных семьях.



внимание !

Благодарю за