

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:  
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: «БОЛЕЗНЬ ФРИДРЕЙХА  
(СПИНАЛЬНАЯ АТАКСИЯ)»

Выполнила:  
ординатор 1 года обучения  
кафедры нервных болезней с курсом ПО  
специальности 31.08.42 Неврология  
Гамидова Д.М.

Красноярск, 2023

**Содержание**

I. Введение

- II. Патоморфология
- III. Клинические проявления
- IV. Диагностика и дифференциальная диагностика
- V. Лечение
- VI. Прогноз
- VII. Литература

## **I. Введение**

В 1862 году N. Friedreich описал болезнь, впоследствии получившую его имя. Болезнь Фридрейха (или атаксия Фридрейха) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, является частой формой наследственных атаксий: распространенность около 2-5 случаев на 100.000 населения. Встречается практически исключительно у белой расы. Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой. Ген атаксии Фридрейха картирован на длинном плече 9-й хромосомы в локусе 9q13-21.1. Этот ген кодирует белок, состоящий из 210 аминокислот и получивший название фратаксин. Мутация в гене фратаксина носит характер экспансии - патологического увеличения числа тандемных тринуклеотидных повторов гуанин-аденин-аденин (GAA). В норме число GAA повторов не превышает 36 (чаще 10-25). При атаксии Фридрейха число GAA повторов может быть увеличено в 3-10 раз

## **II. Патоморфология**

Атаксия Фридрейха относится к группе митохондриальных болезней. Фратаксин депонирует и выводит железо из митохондрий, в свою очередь железо участвует в синтезе Fe-S-кластеров с последующим образованием частицы «гем», которая частично синтезируется в митохондриях, частично в цитоплазме и принимает участие в целом ряде важнейших дыхательных процессов, в частности связывании кислорода в гемоглобине, метаболизме кислорода (оксидазы, пероксидазы, каталазы и т.д.) и транспорте электронов в митохондрии с участием системы цитохромов. Фратаксин синтезируется в цитоплазме и далее транспортируется в митохондрии, где регулирует транспорт железа, а именно является донором железа. В целом ряде экспериментальных исследований было показано, что недостаточность фратаксина приводит к депонированию железа внутри митохондрий, что увеличивает выработку свободных радикалов и снижает способность митохондрий эффективно осуществлять окислительное фосфорилирование. Вследствие этого снижается синтез АТФ, развивается дисфункция и необратимое повреждение клетки в условиях системного энергетического дефицита.

Морфологически при атаксии Фридрейха отмечается преимущественное вовлечение задних канатиков спинного мозга, наиболее выраженное в люмбосакральных отделах; также заметны изменения в задних корешках спинного мозга. В ряде случаев определяется комбинированная атрофия нервных волокон и демиелинизация пучков Голля и Бурдаха, бокового пирамидного и дорсального спиноцеребеллярного трактов. Кроме нервной системы поражаются другие органы. В миокарде выявляется гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз, жировая дистрофия; в поджелудочной железе – разрежение ткани островков Лангерганса; в сетчатой оболочке – дегенерация. Изменения в костной системе представлены укорочением стопы и ее высоким сводом.

### III. Клинические проявления

Клиническая картина атаксии Фридрейха складывается из комбинации симптомов: сочетанное поражение ЦНС, сердечной мышцы, эндокринной системы, органа зрения, костной системы (таблица 1). Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы зачастую становятся непосредственной причиной смерти пациентов с атаксией Фридрейха. Так, в одном из исследований было показано, что у 86 из 114 больных имелись изменения на ЭКГ, в другом морфологическом исследовании 30 больных, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия была выявлена у 25 пациентов. Сахарный диабет, инсулинозависимый, встречается у 8-32% пациентов с атаксией Фридрейха. Отмечено, что количество ГАА повторов у пациентов с диабетом существенно выше, чем без диабета.

Экстраневральные проявления болезни Фридрейха

Миокард - Гипертрофическая кардиомиопатия; различные изменения на ЭКГ (деформация зубца Р, инверсия зубца Т)

Эндокринная система - Сахарный диабет, гипогонадизм, низкорослость

Орган зрения - Атрофия зрительных нервов, катаракта, пигментный ретинит.

Костная система - Кифосколиоз, «стопа Фридрейха», деформация кисти.

Клинические проявления:

- Классическая болезнь Фридрейха (типичная форма)
- Атипичная форма болезни Фридрейха (при незначительной поломке в 9 хромосоме).

Для атипичной формы заболевания не характерны: тотальная арефлексия, кардиомиопатии, эндокринные нарушения.

Атаксия Фридрейха дебютирует поражением нижних конечностей, нарушениями походки и расстройствами координации движений (в основе – атаксия, носящая смешанный характер, мозжечково-сенситивный). Пациенты начинают отмечать появление неуверенности во время ходьбы и шаткости, вплоть до падения. С течением времени возникает нарушение координации при движениях руками, появление тремора рук и связанного с этим изменения почерка. Постепенно присоединяются и другие неврологические изменения:

- Слабость в мышцах ног вплоть до парезов и параличей (при этом снижаются, а позже угасают коленные и ахилловы рефлекс)
- Нарушение глубокой и поверхностной чувствительности
- Развитие тугоухости, атрофия зрительного нерва
- Нарушение речи (при длительности заболевания более 5 лет)

- Снижение когнитивных функций.

К облигатным симптомам болезни относят: Дебют заболевания в возрасте до 25 лет; Прогрессирующая мозжечково-сенситивная атаксия; Прогрессирующее нарушение координации в конечностях; Угасание коленных и ахилловых рефлексов; Снижение глубокой чувствительности в ногах; Дизартрия – точкообразная, замедленная речь.

Признаки, которые должны насторожить клинициста и направить на поиск других заболеваний, следующие: ранний манифест заболевания (до 2-х лет); выраженные когнитивные нарушения; наличие симптомов экстрапирамидной патологии; сенсомоторная невропатия; снижение скорости проведения нервного импульса по двигательным волокнам; офтальмоплегия.

#### **IV. Диагностика и дифференциальная диагностика**

Клинически диагноз болезни Фридрейха ставится на основании следующих клинических критериев:

- 1) аутосомнорецессивное наследование;
- 2) начало заболевания в возрасте до 25 лет;
- 3) прогрессирующая атаксия преимущественно вследствие поражения задних канатиков;
- 4) дизартрия;
- 5) сухожильная арефлексия;
- 6) утрата глубокой чувствительности в дистальных отделах конечностей;
- 7) аксональная сенсорная невропатия;
- 8) изменения на ЭКГ;
- 9) изменения костей с развитием стопы Фридрейха

Большое диагностическое значение имеют данные нейрофизиологического обследования, которые играют важную роль для отбора больных, подлежащих ДНК - диагностике.

При проведении ЭНМГ у большинства больных выявляются характерные изменения: признаки сенсорной, преимущественно аксональной полинейропатии при относительной сохранности проведения импульсов по двигательным волокнам. Наиболее характерно для данной формы атаксии - выраженное и раннее нарушение соматосенсорных вызванных потенциалов.

На МРТ уже на достаточно ранней стадии болезни может быть выявлено уменьшение поперечного размера спинного мозга, в том числе атрофические изменения задних

канатиков. Мозжечок длительное время остается относительно сохранным, однако на поздней стадии визуализируются умеренные атрофические изменения червя и полушарий, и в особенности верхних мозжечковых ножек. Кроме того, при проведении высокопольного МРТ выявлено снижение интенсивности МР сигнала в режиме T2 от зубчатого ядра.

Атаксию Фридрейха необходимо дифференцировать с клинически весьма сходной формой наследственной аутосомно-рецессивной атаксии вследствие недостаточности витамина E, так называемым «синдромом AVED». Для диагностики этого состояния необходимо определить содержание витамина E в крови, исследовать липидный профиль крови и мазок крови на наличие акантоцитов (эритроцитов с измененной «звездчатой» мембраной).

Другие обменные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования: ганглиозидоз и галактосиалидоз (выявление активности В-галактосидазы и гесозаминидазы А); болезнь Краббе (исследование активности галактозилцерамидазы); поздний вариант болезни Нимана-Пика (определение содержания сфингомиелинов ликвора, исследование стернального пунктата для обнаружения «пенистых» клеток).

Также атаксию Фридрейха необходимо дифференцировать от рассеянного склероза. Для последнего не характерны сухожильная арефлексия, мышечная гипотония, амиотрофии, кардиомиопатии и другие экстраневральные проявления. В свою очередь, при атаксии Фридрейха отсутствуют ремиссии в течение заболевания, очаговые изменения в веществе головного и спинного мозга.

Окончательное заключение о наличии у обследуемого атаксии Фридрейха может быть сделано только на основании прямой ДНК-диагностики и выявления мутации в гене FRDA.

Согласно современным представлениям, исследование гена FRDA показано:

Во всех случаях ранних идиопатических атаксий, если причина болезни не ясна и не может быть исключен аутосомно-рецессивный тип наследования;

В случаях атаксий дегенеративной природы с четким аутосомно-рецессивным наследованием независимо от возраста дебюта заболевания;

В случаях спорадических атаксий дегенеративной природы (независимо от возраста) – при наличии в клинической картине отдельных симптомов, свойственных атаксии Фридрейха (например, кардиомиопатия, нарушение глубокой чувствительности). Прямая ДНК-диагностика предполагает непосредственное обнаружение экспансии тринуклеотидных GAA-повторов в соответствующем участке гена FRDA.

## **V. Лечение**

В настоящее время появляется все больше возможностей превентивной терапии. Центральное место в ее разработках занимают препараты митохондриального ряда, антиоксиданты, хелатные соединения, способствующие уменьшению накопления железа в митохондриях. Особо важную роль играют препараты янтарной кислоты, при окислении которой конечный уровень макроэргических соединений значительно превышает таковой при окислении НАД-зависимых субстратов. Напротив, применение известного «классического» антиоксиданта – аскорбиновой кислоты при атаксии Фридрейха не рекомендуется, поскольку в экспериментах *in vitro* было установлено, что она может приводить к образованию токсичных форм «патогенетически значимого» при атаксии Фридрейха иона железа. Проведены исследования синтетического аналога коэнзима Q10, идебенона, однако, какой-либо статистической разницы, по сравнению с плацебо, отмечено не было. Представляется перспективным исследование гамма-интерферона, в одном из последних экспериментальных исследований, выявлено, что гамма-интерферон увеличивал экспрессию фратаксина в нейронах у мышей с экспериментальной болезнью Фридрейха. Обычно также назначают препараты, улучшающие метаболизм миокарда: рибоксин, кокарбоксилазу, предуктал и др. Рекомендуется диетическое сбалансированное питание с уменьшенным содержанием углеводов до 10 г/кг (вариант диеты № 9). Большое значение при атаксии Фридрейха имеют физические методы лечения: лечебная физкультура с координаторно-вестибулярным комплексом упражнений, массаж, парафин (озокерит), специальная ортопедическая обувь. При парезах – электростимуляция мышц, при спастичности – электрофорез с миорелаксантами. Одним из современных методов лечения является компьютерная стабิโลграфия с использованием методов зрительной обратной связи.

## **VI. Прогноз**

Атаксия Фридрейха имеет неуклонно прогрессирующее течение, приводящее к летальному исходу. Пациент погибает от сердечной или дыхательной недостаточности, инфекционных осложнений. Около 50% пациентов, у которых наблюдается атаксия Фридрейха, не доживают до 35-летнего возраста. У женщин течение заболевания более благоприятно. Продолжительность их жизни в 100% составляет более 20 лет от момента начала атаксии, в то время как среди мужчин лишь 63% живут дольше этого срока. В крайне редких случаях при отсутствии сердечных нарушений и сахарного диабета пациенты живут до 70-80 лет.

## VII. Литература

1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТАКСИИ И.А. Щукин, Н.Ю. Лаш, А.А. Фейгина стр 7-13
2. 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 - МОШНКII - 1QS3.
3. [http://do.rsmu.ru/fileadmin/user\\_upload/lf/lf16/Nasledstvennyye\\_ataksii.pdf](http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/lf/lf16/Nasledstvennyye_ataksii.pdf)
4. 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.
5. Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю. и др. Генетическая структура аутосомнодоминантных и аутосомно-рецессивных атаксий в российской популяции // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. 2017: С. 258-262.