

Эпидемиологические особенности распределения наследственных мозжечковых атаксий

Л.Э. Абрамовских¹, П.И. Пилипенко^{1, 2}, М.И. Воевода¹, Ю.В. Максимова²

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Наследственные мозжечковые атаксии (НМА) – это гетерогенная группа наследственных неврологических нейродегенеративных заболеваний с неуклонно прогрессирующим течением. Атаксия проявляется нарушениями удержания равновесия, речи. Заболевания данной группы, как правило, приводят к инвалидизации пациента. Достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили определять форму НМА в соответствии с типом наследования, и на этой базе сформировалась классификация НМА. Выделяют моногенные (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный) и нетрадиционные типы наследования мозжечковых атаксий (митохондриальный, экспансия тринуклеотидных повторов), также различают спорадические формы с неустановленным или неизвестным типом передачи. Таким образом, НМА классифицируют на аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (СЦА), к ним относят 48 форм, часть из которых является полиглутаминовыми СЦА, и аутосомно-рецессивные, около 100 нозологических форм. Кроме того, к аутосомно-доминантным атаксиям относят и эпизодическую мозжечковую атаксию. Среди аутосомно-доминантных атаксий наиболее распространенной является СЦА3 типа Мачадо – Джозефа, за которой следуют СЦА2 и СЦА6. Однако на территории России распространенность отличается. Среди аутосомно-рецессивных атаксий наиболее часто встречается атаксия Фридрейха, которая также относится к полиглутаминовым заболеваниям. Необходимо учитывать, что различные методологические подходы приводят к большой неоднородности и разбросу результатов по определению распространенности той или иной формы наследственной атаксии как внутри страны, так и между странами. В обзоре представлены современные данные, освещающие частоту встречаемости различных форм НМА в разных регионах мира, популяциях. Тем не менее все еще остается актуальной большая неопределенность в отношении оценки общей распространенности определенных наследственных форм мозжечковых атаксий.

Ключевые слова: наследственная мозжечковая атаксия, спиноцеребеллярная дегенерация, распространенность спиноцеребеллярной атаксии, атаксия Фридрейха.

Образец цитирования: Абрамовских Л.Э., Пилипенко П.И., Воевода М.И., Максимова Ю.В. Эпидемиологические особенности распределения наследственных мозжечковых атаксий // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):132-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-132-144

Epidemiological features of the distribution of hereditary cerebellar ataxia

L.E. Abramovskikh¹, P.I. Pilipenko^{1, 2}, M.I. Voevoda¹, Yu.V. Maksimova²

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Hereditary cerebellar ataxias (HCA) is a heterogeneous group of genetic neurological neurodegenerative diseases with a steadily progressive course. Ataxia is manifested by disturbed equilibrium, speech. Diseases of this group, as a

Поступила в редакцию 22.08.2022
Прошла рецензирование 30.11.2022
Принята к публикации 12.01.2023

Автор, ответственный за переписку
Абрамовских Лейла Эхтибаровна: ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
E-mail: Leyla.ahundova@gmail.com

Received 22.08.2022
Revised 30.11.2022
Accepted 12.01.2023

Corresponding author
Leyla E. Abramovskikh: Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, 2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russia.
E-mail: Leyla.ahundova@gmail.com

rule, lead to disability of the patient. Advances in the field of molecular genetic research have made it possible to determine the form of HCA in accordance with the type of inheritance, and on this basis a classification of HCA has been formed. Monogenic (autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked) and non-traditional types of inheritance of cerebellar ataxias (mitochondrial, expansion of trinucleotide repeats) are distinguished, sporadic forms with an unidentified or unknown type of transmission are also distinguished. Thus, HCA are classified into autosomal dominant spinocerebellar ataxias (SCA), they include 48 forms, some of which are polyglutamine SCA, and autosomal recessive, about 100 nosological entities. In addition, episodic cerebellar ataxia is also classified as an autosomal dominant ataxia. Among autosomal dominant ataxias, SCA3 or Machado-Joseph disease is the most common, followed by SCA2 and SCA6. However, in Russia, the prevalence is different. Among autosomal recessive ataxias, the most common is Friedreich's ataxia, which also belongs to polyglutamine diseases. It should be taken into account that different methodological approaches lead to great heterogeneity and scattering of results in determining the prevalence of one or another form of hereditary ataxia both within the country and among the countries. The review presents current data on the prevalence of various forms of HCA in different regions of the world and populations. However, there is still a great deal of uncertainty regarding the overall prevalence of certain hereditary forms of cerebellar ataxia.

Keywords: hereditary cerebellar ataxia, spinocerebellar degeneration, prevalence of spinocerebellar ataxia, Friedreich's ataxia.

Citation example: Abramovskikh L.E., Pilipenko P.I., Voevoda M.I., Maksimova Yu.V. Epidemiological features of the distribution of hereditary cerebellar ataxia. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):132-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-132-144

Наследственные мозжечковые атаксии – это гетерогенная группа наследственных неврологических заболеваний, характеризующихся неуклонно прогрессирующим течением. Нарушения координации движений и речи – ключевые симптомы, которые значительно снижают качество жизни людей, постепенно приводят к стойкой утрате трудоспособности, последующей их инвалидизации и ограничению жизнедеятельности, что является значительным бременем не только для пациентов, страдающих данной патологией, но и для системы здравоохранения. Благодаря развитию и применению в клинической практике методов генетической диагностики наследственных мозжечковых атаксий появляются новые возможности для идентификации типа атаксии и поиска новых мутаций, приводящих к ее появлению. Однако не всегда удается определить тип наследственной мозжечковой атаксии, отчасти это связано с необходимостью проведения большего объема генетических исследований, что порой не является возможным в рутинной практике врача-невролога.

В ряде случаев необходимо проводить исследование митохондриальной ДНК, мутации в которой также могут приводить к появлению заболевания. Все это составляет значительную финансовую нагрузку, которая ложится на пациента и его родственников. Существует около

Hereditary cerebellar ataxias is a heterogeneous group of inherited neurological diseases characterized by a steadily progressive course. Incoordination of movements and speech disorder are the key symptoms that significantly reduce the quality of life of people, gradually leading to persistent loss of capacity to work, their subsequent disability and physical dysfunction which is a heavy burden not only for patients suffering from this pathology, but also for the healthcare system. Thanks to the development and use of methods for genetic diagnosis of hereditary cerebellar ataxias in clinical practice, new opportunities are emerging for identifying the type of ataxia and searching for new mutations that caused its occurrence. However, it is not always possible to determine the type of hereditary cerebellar ataxia, partly due to the need for more extent genetic research, which is sometimes not possible in the routine practice of a neurologist.

In some cases, it is necessary to perform a study of mitochondrial DNA, mutations in which can also lead to the disease. All this constitutes a significant financial burden for the patient and his relatives. There are about 600 genes associated with cerebellar ataxia [1]. The first attempts to classify hereditary cerebellar ataxias were unsuccessful, as they were based only on clinical, neurological characteristics. This approach to the differ-

600 генов, связанных с мозжечковой атаксией [1]. Первые попытки классифицировать наследственные мозжечковые атаксии не увенчались успехом, так как основывались только на клинических, неврологических характеристиках. Данный подход дифференциальной диагностики наследственных мозжечковых атаксий не нашел широкого применения в реальной клинической практике из-за наличия перекрестных клинических фенотипов наследственных атаксий [2–4]. Тем не менее тщательный анализ клинического синдрома является важным звеном диагностического процесса, позволяющим клиницисту наметить рациональный план лабораторно-инструментальных исследований [5]. По мере развития молекулярно-генетических методов исследования для верификации типа наследственной мозжечковой атаксии стали применять классификацию атаксий исходя из выявленных изменений в генах: так, например, если выявляется экспансия тринуклеотидных CAG-повторов в гене *ATXN1* – следовательно, это спиноцеребеллярная атаксия (СЦА) 1-го типа.

Различают моногенные (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный) и нетрадиционные типы наследования мозжечковых атаксий (митохондриальный, экспансия тринуклеотидных повторов). Также выделяют спорадические формы с неустановленным или неизвестным типом передачи [5, 6].

К аутосомно-доминантным атаксиям относят более 48 форм спиноцеребеллярной дегенерации, однако ожидается, что их количество будет увеличиваться с открытием новых генов. Кроме того, существует ряд других состояний, которые сопровождаются синдромом мозжечковой атаксии [7–9]. К аутосомно-доминантным атаксиям также относят эпизодическую мозжечковую атаксию. Согласно последним данным Центра нервно-мышечных заболеваний Вашингтонского университета, выявлено более 9 типов эпизодической атаксии, ее каузативных генов [8]. В настоящее время выделяют около 100 нозологических форм аутосомно-рецессивных атаксий, характеризующихся дегенерацией или нарушением развития мозжечка, поражением спинного мозга и/или периферической нервной системы [10, 11]. Стоит отметить, что схожим фенотипом обладает спастическая параплегия, которая также является нейродегенеративным заболеванием, приводящим к стойкой инвалидности. В настоящее время выделяют 80 типов спастической параплегии SPG1-SPG80 в соответствии с выявленными генетическими изменениями.

ential diagnosis of hereditary cerebellar ataxias has not found wide use in real clinical practice due to the overlap of clinical phenotypes of hereditary ataxias [2–4]. Nevertheless, a thorough analysis of the clinical syndrome is an important component of the diagnostic process, allowing the clinician to outline a rational plan for clinical investigations [5]. With the development of molecular genetic testing to verify the type of hereditary cerebellar ataxia, the classification of ataxias based on the identified changes in genes came into use: for example, if an expansion of CAG trinucleotide repeats in the *ATXN1* gene is detected, then this is spinocerebellar ataxia (SCA) type 1.

There are monogenic (autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked) and non-traditional types of inheritance of cerebellar ataxias (mitochondrial, expansion of trinucleotide repeats). There are also sporadic forms with an unidentified or unknown type of transmission [5, 6].

More than 48 forms of spinocerebellar degeneration are classified as autosomal dominant ataxias, but their number is expected to increase with the discovery of new genes. In addition, there is a number of other conditions that are accompanied by cerebellar ataxia [7–9]. Autosomal dominant ataxias also include episodic cerebellar ataxia. According to the latest data from the Neuromuscular Diseases Center of Washington University, more than 9 types of episodic ataxia, and its causative genes have been identified [8]. Currently, there are about 100 nosological entities of autosomal recessive ataxia characterized by degeneration or impaired development of the cerebellum, damage to the spinal cord and/or peripheral nervous system [10, 11]. It should be noted that spastic paraplegia, which is also a neurodegenerative disease leading to permanent disability, has a similar phenotype. Currently, 80 types of spastic paraplegia SPG1-SPG80 are distinguished in accordance with the identified genetic changes.

Information on the exact prevalence of various forms of hereditary ataxia is limited and varies by region. Global epidemiological studies of ataxia have shown that its prevalence in children is 26 per 100 000. The prevalence of dominant hereditary cerebellar ataxia is 2.7 per 100 000, and recessive hereditary cerebellar ataxia is 3.3 per 100 000 [12–14]. According to one large systematic review for the period of 1983–2013 (16 countries), the overall prevalence of hereditary ataxia is 0–11.2 cases per 100 000 population. Table 1 shows the minimum and maximum values for the prevalence of ataxia, depending on its form.

Сведения о точной распространенности различных форм наследственной атаксии ограничены и варьируют в зависимости от региона. Глобальные эпидемиологические исследования атаксии показали, что частота встречаемости ее у детей составляет 26 на 100 000. Частота встречаемости доминантной наследственной мозжечковой атаксии – 2.7 на 100 000, а рецессивной наследственной мозжечковой атаксии – 3.3 на 100 000 [12–14]. Согласно данным одного крупного систематического обзора, включающего период 1983–2013 гг. (16 стран), общая распространенность наследственных атаксий составляет 0–11.2 случаев на 100 000 населения. В табл. 1 представлены минимальные и максимальные значения по частоте встречаемости атаксии в зависимости от ее формы.

При этом не было выявлено исследований, сообщающих о распространенности в определенной популяции форм с X-сцепленным или митохондриальным наследованием [14]. Наибольшая распространенность аутосомно-рецессивных атаксий отмечена в Испании (7.2 на 100 000) и Франции (5.3 на 100 000), наименьшая – в Японии (0.0–0.3 на 100 000), однако эти данные не содержат информацию о распространенности наследственных атаксий во всех регионах мира, в том числе РФ [14]. Одной из самых распространенных во всем мире аутосомно-доминантных атаксий является СЦА3, за ней следуют СЦА1, 2, 6 и 7 [15–17]. Однако данные по распространенности в России отличаются от мировых показателей. Так, на СЦА1 приходится 34.0 % случаев, а на СЦА2 – 17.0 %. Самый обширный в мире кластер СЦА1 определен в Якутии: 45.0–53.0 на 100 000 населения [18, 19]. Кроме того, в литературе представлены данные по распространенности аутосомно-доминантных атаксий в отдельных регио-

At the same time, no studies have been found that report the prevalence of forms with X-linked or mitochondrial inheritance in a certain population [14]. The highest prevalence of autosomal recessive ataxias was noted in Spain (7.2 per 100 000) and France (5.3 per 100 000), the lowest – in Japan (0.0–0.3 per 100 000), however, these data do not contain information on the prevalence of hereditary ataxias in all regions of the world, including the Russian Federation [14]. One of the most common autosomal dominant ataxias worldwide is SCA3, followed by SCA1, 2, 6, and 7 [15–17]. However, prevalence values in Russia differ from the world ones. Thus, SCA1 accounts for 34.0% of cases, and SCA2 – for 17.0%. The largest SCA1 cluster in the world was revealed in Yakutia: 45.0–53.0 per 100 000 population [18, 19]. In addition, the literature presents data on the prevalence of autosomal dominant ataxias in certain regions and cities of Russia, the values vary from 0.40 per 100 000 population in the Saratov region to 4.11 per 100 000 population in the Khabarovsk Territory, between them the Republic of Bashkortostan (2.56 per 100 000), the Bryansk region (1.50 per 100 000), the Vladimir region (1.79 per 100 000), Volgograd (1.21 per 100,000), the Kirov region (1.52 per 100 000), the Kostroma region (1.28 per 100,000), the Krasnodar territory (2.08 per 100 000), the Republic of Mari El (1.81 per 100 000), the Republic of Mordovia (0.53 per 100 000), the Tver region (2.63 per 100 000), the Republic of Chuvashia (1.95 per 100 000), the Amur region (3.30 per 100 000) [20–24].

It should be taken into account that different methodological approaches lead to significant heterogeneity and scatter of results in determining the

Таблица 1. Частота встречаемости наследственной атаксии на 100 000 населения

Table 1. The prevalence of hereditary ataxia per 100 000 population

Заболевание Disease	Минимальная частота Minimum value	Максимальная частота Maximum value
Спиноцеребеллярная атаксия / Spinocerebellar ataxia:		
аутосомно-доминантная форма autosomal dominant form	0	5.6
аутосомно-рецессивная форма autosomal recessive form	0	7.2
Спастическая параплегия / Spastic paraplegia:		
аутосомно-доминантная форма autosomal dominant form	0.5	5.5
аутосомно-рецессивная форма autosomal recessive form	0	5.3

нах и городах России, показатели варьируют от 0.40 на 100 000 населения в Саратовской области до 4.11 на 100 000 населения в Хабаровском крае, между ними заняли свои позиции по распространенности Республика Башкортостан (2.56 на 100 000), Брянская область (1.50 на 100 000), Владимирская область (1.79 на 100 000), Волгоград (1.21 на 100 000), Кировская область (1.52 на 100 000), Костромская область (1.28 на 100 000), Краснодарский край (2.08 на 100 000), Республика Марий Эл (1.81 на 100 000), Республика Мордовия (0.53 на 100 000), Тверская область (2.63 на 100 000), Республика Чувашия (1.95 на 100 000), Амурская область (3.30 на 100 000) [20–24].

Необходимо учитывать, что различные методологические подходы приводят к большой неоднородности и разбросу результатов по определению распространенности той или иной формы наследственной атаксии как внутри страны, так и между странами. СЦА2 является третьей по распространенности во всем мире, на нее приходится 10.0–25.0 % от всех аутосомно-доминантных случаев [16]. Среди аутосомно-доминантных атаксий СЦА2 и СЦА3 наиболее распространены в европейской популяции [14, 25]. Наибольшая распространенность СЦА2 отмечается на Кубе (частота встречаемости составляет 40 случаев на 100 000 лиц испанского происхождения), в Мексике (43 % семей), Индии, Южной Италии, Испании (15–27 %), Корее (31 %) [16, 26–28]. Существует ряд форм СЦА, которые, по-видимому, очень распространены в некоторых регионах внутри стран, вероятно, из-за эффекта основателя в определенных регионах. Так, например, существуют эффект основателя СЦА2 на Кубе, существует эффект основателя СЦА1 в Якутии. СЦА31 является относительно частым подтипом в округе Нагано Японии, до 48.1 % составляет в группе больных атаксией, у которых другие распространенные типы СЦА были исключены [29]. СЦА12 имеет высокую распространенность среди определенного этнического населения в Северной Индии [30]. В Таиланде выявили большую частоту встречаемости (почти 10 %) СЦА17 наряду с СЦА3, СЦА1, что позволяет предположить, что СЦА17 может быть относительно распространенным типом наследственной мозжечковой атаксии в данном регионе [31]. Более подробная информация, согласно данным одного из систематических обзоров, по распространенности наиболее часто встречаемых форм СЦА в странах Азии представлена в табл. 2 [32].

prevalence of one or another form of hereditary ataxia both within the country and between countries. SCA2 is the third most common worldwide, accounting for 10.0–25.0% of all cases of autosomal dominant ataxias [16]. Among autosomal dominant ataxias, SCA2 and SCA3 are the most common in the European population [14, 25]. The highest prevalence of SCA2 is observed in Cuba (the frequency of occurrence is 40 cases per 100 000 people of Hispanic background), Mexico (43% of families), India, Southern Italy, Spain (15–27%), Korea (31%) [16, 26–28]. There is a number of forms of SCA that appear to be very common in some regions within countries, likely due to the founder effect in certain regions. So, for example, there is the founder effect of SCA2 in Cuba, there is the effect of the founder of SCA1 in Yakutia. SCA31 is a relatively common subtype in the Nagano prefecture of Japan, accounting for up to 48.1% in a group of ataxic patients in whom other common types of SCA have been excluded [29]. SCA12 has a high prevalence among certain ethnic populations in North India [30]. In Thailand, a high frequency (almost 10%) of SCA17 was found along with SCA3, SCA1, suggesting that SCA17 may be a relatively common type of hereditary cerebellar ataxia in this region [31]. More detailed information, according to one of the systematic reviews, on the prevalence of the most common forms of SCA in Asian countries is presented in Table 2 [32].

At the same time, we see what a high percentage accrues to ataxia, the form of which could not be determined. This is due to different designs, aims of studies, and likely limited options.

Bettencourt et al. presented data that SCA3 is the most common form of hereditary ataxia (Table 3) [33, 34].

According to other authors, SCA3 is also quite common in South Korea and Malaysia [16, 32]. In the Finnish population, SCA2 is very rare, and SCA3 is not found at all [1]. In Japan, along with SCA3, SCA6 is often found, which is not revealed in other countries [32]. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) is also relatively more common in Japan compared to other Asian (as well as Western) countries. SCA1 is the most common genetic form in Sri Lanka [35]. There is a report on the first genetically confirmed case of SCA1 in Mongolia in 2019 [36]. A familial case of SCA3 in four members of a Cambodian family who immigrated from Cambodia to the United States, where the diagnose was made, was described [37]. In Hong Kong, a cross-

Таблица 2. Распространенность наиболее часто встречаемых форм СЦА в странах Азии,
Table 2. Prevalence of the most common forms of SCA in Asian countries, %

Форма заболевания Form of disease	Максимальная частота Maximum value	Минимальная частота Minimum value	Средний показатель Mean value
<i>Китай / China</i>			
СЦА 1 / SCA 1	18.8	2,5	6.3
СЦА 2 / SCA 2	12.0	3.8	6.5
СЦА 3 / SCA 3	75.0	9.7	50.1
СЦА 6 / SCA 6	4.0	0	1.9
СЦА 7 / SCA 7	2.7	0	1.3
Неопределенная / Undetermined	82.7	16.4	33.3
<i>Индия / India</i>			
СЦА 1 / SCA 1	32.4	7.5	14.3
СЦА 2 / SCA 2	57	11.3	25.1
СЦА 3 / SCA 3	35.7	0	6.5
СЦА 6 / SCA 6	3.8	0	0.3
СЦА 12 / SCA 12	57.3	0	3.7
Неопределенная / Undetermined	69	21.4	38.5
<i>Япония / Japan</i>			
СЦА 1 / SCA 1	24.8	0.0	5.5
СЦА 2 / SCA 2	10.0	0.0	2.0
СЦА 3 / SCA 3	41.0	3.0	24.9
СЦА 6 / SCA 6	32.0	10.3	26.0
ДРПЛА / DRPLA	21.0	1.1	7.0
СЦА 31 / SCA 31	17.0	2.7	8.8
Неопределенная / Undetermined	63	7.8	23.4
<i>Таиланд / Thailand</i>			
СЦА 1 / SCA 1	22.1	10.6	12
СЦА 2 / SCA 2	11.6	6.7	10
СЦА 3 / SCA 3	46.5	11.7	19
СЦА 6 / SCA 6	7	2.0	2
Неопределенная / Undetermined	68.7	12.8	57
<i>Тайвань / Taiwan</i>			
СЦА 1 / SCA 1	5.4	1.2	3.3
СЦА 2 / SCA 2	11	10.8	10.9
СЦА 3 / SCA 3	47.3	32	39.7
СЦА 6 / SCA 6	10.8	0	5.4
СЦА 7 / SCA 7	2.7	1.2	2
Неопределенная / Undetermined	54.3	21.6	38

Примечание. СЦА – спинocerebellar ataxia; ДРПЛА – дентато-рубро-паллидо-люисова атрофия.
 Note. SCA – spinocerebellar ataxia; DRPLA – dentatorubral-pallidoluysian atrophy.

В то же время мы видим, какой высокий процент приходится на атаксию, форму которой определить не удалось. Это связано с различными дизайнами, целями проведенных исследований и, вероятно, ограниченными возможностями.

В публикациях С. Bettencourt et al. представлены данные о том, что СЦА3 является наиболее распространенной формой наследственной атаксии (табл. 3) [33, 34].

sectional study was conducted that identified 16 patients with genetically confirmed SCA, including 3 cases of SCA1, 12 cases of SCA3, and 1 case of DRPLA [38].

According to the data on the prevalence of individual forms of autosomal recessive ataxias, Friedreich's ataxia predominates in almost all populations, accounting for about 25% of autosomal recessive ataxias, but it is rare in Finland and has not been

Таблица 3. Распространенность СЦА3, %
Table 3. Prevalence of SCA3, %

Страна / Country	Значение / Value
Китай / China	48–49.0
Сингапур / Singapore	53.0
Бразилия / Brazil	69.0–92.0
Португалия / Portugal	58.0–74
Япония / Japan	28.0–63.0
Нидерланды / Netherlands	44.0
Германия / Germany	42.0
Франция / France	20.0
Канада / Canada	21.0–24.0
США / USA	21.0–24.0
Мексика / Mexico	12.0
Австралия / Australia	12.0
Южная Африка / South Africa	4.0
Индия / India	5.0–14.0
Норвегия / Norway	4.0
Италия / Italy	1.0

По данным других авторов СЦА3 также достаточно часто встречается в Южной Корее и Малайзии [16, 32]. В финской популяции СЦА2 встречается очень редко, а СЦА3 не встречается вообще [1]. В Японии наряду с СЦА3 часто встречается СЦА6, чего не наблюдается в других странах [32]. Дентато-рубро-паллидо-люисова атрофия (ДРПЛА) также относительно более распространена в Японии по сравнению с другими азиатскими (а также западными) странами. СЦА1 является наиболее часто встречающейся генетической формой на Шри-Ланке [35]. Есть сообщение о первом генетически подтвержденном случае СЦА1 в Монголии в 2019 г. [36]. В литературе описан семейный случай СЦА3 четырех членов камбоджийской семьи, которая иммигрировала из Камбоджи в Соединенные Штаты, где им и был поставлен диагноз [37]. В Гонконге проведено кросс-секционное исследование, выявившее 16 пациентов с генетически подтвержденной СЦА, из них СЦА1 – 3 случая, СЦА3 – 12 случаев и ДРПЛА – 1 случай [38].

В соответствии с данными о распространенности отдельных форм аутосомно-рецессивных атаксий, практически во всех популяциях преобладает болезнь Фридрейха, на ее долю приходится около 25 % аутосомно-рецессивных атаксий, однако она редко встречается в Финляндии и не описана в Японии [39]. В различных популяциях Западной Европы ее распространенность составляет от 1 на 20 000 до 1 на 125 000 чел., частота гетерозиготного носительства – от 1 на 60

described in Japan [39]. In various populations of Western Europe, its prevalence is 1 per 20 000 to 1 per 125,000, the frequency of heterozygous carriage is from 1 per 60 to 1 per 120 [40]. It is also quite widespread in Southern Europe, but, apparently, is rare in the population of Northern Europe [40, 41]. Friedreich's ataxia is followed in frequency by ataxia-telangiectasia and ataxia with oculomotor apraxia [39]. According to the study performed by Chinese colleagues aimed at identifying autosomal recessive spinocerebellar ataxia (SCAR), the most common recessive subtypes of ataxia in the Chinese population are autosomal recessive spastic ataxia Charlevoix-Saguenay (ARSACS) – in 22.2%, autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 8 (SCAR8) – in 18.5%, autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 9 – 18.5%, and ataxia with oculomotor apraxia type 2 (AOA2) – 14.8% [42]. However, this study did not search for dynamic mutations in Friedreich's ataxia.

In Quebec, Canada, ARSACS and SCAR8 are the second and third most common autosomal recessive hereditary ataxias [43]. In Norway, ataxia-telangiectasia is most common, in France and Portugal – ataxia with oculomotor apraxia [25]. In Japan, ataxia with oculomotor apraxia type 1 is more common, in Finland – *POLG*-associated ataxias (mutations in the *POLG* gene), in North Africa and the Mediterranean – ataxia with vitamin E deficiency [25].

In Russia, Friedreich's ataxia is the most common form of autosomal recessive ataxia – 34.7%. Accord-

до 1 на 120 [40]. Также она достаточно широко распространена в Южной Европе, но, по-видимому, редко встречается в популяции Северной Европы [40, 41]. За атаксией Фридрейха по частоте встречаемости следует атаксия-телеангиэктазия и атаксия с окуломоторной апраксией [39]. По данным исследования, проведенного китайскими коллегами, направленного на выявление аутосомно-рецессивных спиноцереbellарных атаксий (SCAR), наиболее распространенными рецессивными подтипами атаксии в китайской популяции являются спастическая атаксия Шарлевуа – Сагенэ (ARSACS) – у 22.2 %, аутосомно-рецессивная спиноцереbellарная атаксия 8-го типа (SCAR8) – у 18.5 %, аутосомно-рецессивная спиноцереbellарная атаксия 9-го типа (SCAR9) – 18.5 % и атаксия с окуломоторной апраксией 2-го типа (AOA2) – 14.8 % [42]. Однако в данном исследовании не проводился поиск динамических мутаций атаксии Фридрейха.

В Квебеке, Канада, ARSACS и SCAR8 занимают второе и третье место по распространенности аутосомно-рецессивных наследственных атаксий [43]. В Норвегии наиболее часто встречается атаксия-телеангиэктазия, во Франции и Португалии – атаксии с окуломоторной апраксией [25]. В Японии больше распространена атаксия с окуломоторной апраксией 1-го типа, в Финляндии – *POLG*-ассоциированные атаксии (мутации в гене *POLG*), в странах Северной Африки и Средиземноморья – атаксия с дефицитом витамина E [25].

В России атаксия Фридрейха является наиболее часто встречающейся формой аутосомно-рецессивной атаксии – 34.7 %. По данным проведенного в 2019 г. исследования в Научном центре неврологии г. Москва, болезнь Фридрейха наиболее часто встречается среди аутосомно-рецессивных атаксий, на нее приходится 18.4 % случаев. Следующей по частоте являются *POLG*-ассоциированные атаксии – 14.5 %. Группа митохондриальных атаксий (*FXN*, *POLG*) составила 32.9 % от всех аутосомно-рецессивных атаксий. Также выявлены единичные случаи AOA 2-го типа, AOA 1-го типа с типичной клинической картиной, 3 пациента, у которых при проведении массового параллельного секвенирования были выявлены мутации в генах наиболее распространенных форм аутосомно-рецессивных наследственных спастических параличей (SPG11 и SPG7), *PNPLA6*-ассоциированные атаксии, SCAR10 (*ATX-ANO10*) и SCAR16 (*ATX-STUB1*), нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 2B типа, ювенильная форма болезни Краббе [44].

Согласно исследованию, проведенному в 2019 г. в Научном центре неврологии в Москве, Фридрейх's атаксия является наиболее распространенной среди аутосомно-рецессивных атаксий, составляя 18.4% случаев. *POLG*-ассоциированные атаксии являются следующими по частоте – 14.5%. Группа митохондриальных атаксий (*FXN*, *POLG*) составила 32.9% от всех аутосомно-рецессивных атаксий. Также были выявлены случаи AOA2, AOA1 с типичной клинической картиной, 3 пациента, у которых во время MPS-базированного секвенирования были выявлены мутации в генах наиболее распространенных форм аутосомно-рецессивных наследственных спастических параличей (SPG11 и SPG7), *PNPLA6*-ассоциированная атаксия, SCAR10 (*ATX-ANO10*) и SCAR16 (*ATX-STUB1*), нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 2B типа, ювенильная форма болезни Краббе [44].

Данные об остальных формах аутосомно-рецессивной атаксии в отечественной литературе представлены в виде отдельных случаев или небольших серий наблюдений. В 2012 г. 3 случая двух семей пациентов с AOA2 были описаны в деталях. Также Руденская и др. описали случай AOA1 у 15-летней пациентки, но без описания клинической картины [45]. В 2019 г. в другой работе, 9-летняя белорусская пациентка с AOA4 была представлена; диагноз был поставлен с помощью секвенирующей панели [46]. Есть несколько публикаций, посвященных описанию детей с аутосомно-рецессивными формами мозжечковой атаксии [47, 48].

Эти данные указывают на довольно высокую распространенность наследственных атаксий по всему миру среди всех наследственных заболеваний нервной системы, вторая по частоте после наследственных невромышечных заболеваний. Точная распространенность в России сложно оценить, так как она представлена данными из нескольких регионов. Кроме того, исследования распространенности во всех странах указывают на большое количество пациентов с неопределенной генетической этиологией. Данные, опубликованные разными авторами о относительной распространенности спинocerebellарных атаксий, указывают на то, что доля с неизвестным генотипом в среднем составляет 33.3% в Китае, 23.4% в Японии, 38.5% в азиатских индейцах, 30.5% в корейцах, 57% в тайцах и 38% в тайваньцах. Кроме того, доступные данные указывают на выраженную гетерогенность значений распространенности среди стран. Кроме того, данные о распространенности наследственных атаксий во многих странах не представлены в текущей литературе. Это означает, что недостаточно знаний о распространенности, генетических подтипах и проявлениях заболевания.

В настоящее время, эпидемиология полиглутаминовых SCAs является наиболее часто изучаемой в сравнении

Данные об остальных формах аутосомно-рецессивной атаксии в отечественных публикациях представлены единичными случаями или небольшими сериями наблюдений. В 2012 г. подробно описаны 3 случая из двух семей пациентов с АОА 2-го типа. Также Г.Е. Руденской с соавт. был описан случай АОА 1-го типа у пациентки 15 лет, но без описания клинической картины [45]. В 2019 г. в другой работе приводится наблюдение белорусского пациента 9 лет с АОА 4-го типа, диагноз был поставлен методом панельного секвенирования [46]. Имеется несколько публикаций, посвященных описанию детей с аутосомно-рецессивными формами мозжечковой атаксии [47, 48].

Приведенные данные говорят о достаточно большой распространенности наследственных атаксий во всем мире среди всех наследственных болезней нервной системы, уступающей лишь наследственным нервно-мышечным заболеваниям. Истинную распространенность в России оценить сложно, поскольку она представлена данными ряда отдельных регионов. Кроме того, исследования распространенности во всех странах указывают на большое количество пациентов с неустановленной генетической этиологией. Опубликованные разными авторами данные по относительной распространенности спиноцереbellарных атаксий свидетельствуют о том, что на долю с неизвестным генотипом в среднем приходится 33.3 % у китайцев, 23.4 % у японцев, 38.5 % у индийцев, 30.5 % у корейцев, 57 % у тайцев и 38 % у тайваньцев. Опять же имеющиеся исследования указывают на заметную неоднородность показателей по странам. Кроме того, данные по распространенности наследственных атаксий по многим странам не представлены в современной литературе. Это означает, что недостаточно знаний о распространенности, генетических подтипах и проявлениях болезни.

В настоящее время эпидемиология полиглутаминовых СЦА наиболее часто исследуется в сравнении с другими формами наследственных атаксий, в то время как количество исследований других форм атаксий весьма ограничено. Так, исследования распространенности СЦА, которые связаны с нетранслируемыми повторами и точечными мутациями, обычно не проводятся во всем мире – это касается, например, СЦА10, СЦА14 и СЦА28. В результате данные о реальной распространенности форм наследственных мозжечковых атаксий являются неполными и требуют дальнейшего уточнения. Кроме того, в проводимых исследованиях авторы отмечают, что генетический

фон с другими формами наследственных атаксий, while the number of studies on other forms of ataxias is very limited. Thus, prevalence studies of SCAs that are associated with untranslated repeats and point mutations are not usually carried out worldwide – this concerns, for example, SCA10, SCA14 and SCA28. As a result, data on the true prevalence of forms of inherited cerebellar ataxias are incomplete and require further clarification. In addition, in ongoing studies, the authors note that a genetic defect was not identified in a large percentage of patients (30–48%) included in the study. It is likely that hereditary cerebellar ataxias have great genetic heterogeneity and there is a number of causative genes that has yet to be identified.

Thus, the prevalence rates of various forms of hereditary cerebellar ataxias worldwide is currently impossible to adequately estimate. This work aimed to identify the most common forms of hereditary cerebellar ataxias across the world, to note the epidemiological features of different regions and countries, to show modern approaches to the diagnosis and classification of inherited cerebellar ataxias. This is necessary and will be used to perform our own research aimed at identifying the forms, clinical and genetic characteristics, geographical and ethnic variability of these ataxias, which will allow to develop a list and to form a registry of patients with hereditary cerebellar ataxias in the Siberian Federal District. The latter seems to be the most significant, since an improvement in the quality of medical care for this group of patients can only be achieved by developing a registry for hereditary cerebellar ataxias. This will radically increase the significance of the epidemiological data for healthcare system in relation to the development and evaluation of the effectiveness of care for patients with hereditary cerebellar ataxias. Obtaining objective information about care for patients with hereditary cerebellar ataxias is of interest not so much to the departments of medical universities and research institutes which are currently undertaking this laborious work on their own, without adequate personnel and material support, but to the ministry of health of the regions, which should set forward the initiative to develop and conduct a full-scale program to create a registry of hereditary cerebellar ataxias in a specific region and its funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

дефект не был идентифицирован у большого процента пациентов (30–48 %), вошедших в исследование. Вероятно, что наследственные мозжечковые атаксии имеют большую генетическую гетерогенность и существует ряд каузативных генов, которые еще только предстоит идентифицировать.

Таким образом, показатели распространенности различных форм наследственных мозжечковых атаксий в мире в настоящее время невозможно адекватно оценить. Данная работа преследовала цель выделить наиболее часто встречаемые в мире формы наследственных мозжечковых атаксий, отметить эпидемиологические особенности разных регионов и стран, показать современные подходы к диагностике и классификации наследственных мозжечковых атаксий. Это необходимо и будет использовано для проведения собственного исследования, направленного на выявление форм наследственных атаксий и их клинико-генетических особенностей, географической и этнической изменчивости, что позволит создать реестр и сформировать регистр пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями в Сибирском федеральном округе. Последнее представляется наиболее существенным, так как повы-

шения качества оказания медицинской помощи для этой группы пациентов можно достичь только при создании регистра наследственных мозжечковых атаксий. Это коренным образом усилит значимость данных, полученных эпидемиологическим методом, для практического здравоохранения в отношении организации и оценки эффективности помощи больным с наследственными мозжечковыми атаксиями. В получении объективной информации о помощи больным с наследственными мозжечковыми атаксиями заинтересованы не столько кафедры медицинских университетов и научно-исследовательских институтов, которые в настоящее время самостоятельно берутся за эту трудоемкую работу, не имея соответствующего кадрового и материального обеспечения, сколько министерства здравоохранения регионов, от которых должна исходить инициатива организации и проведения полноценной программы по созданию регистра наследственных мозжечковых атаксий на конкретной территории и ее финансирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lipponen J., Helisalmi S., Raivo J. et al. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland // *Neurol. Genet.* 2020;6(3):e440. DOI: 10.1186/s12883-021-02409-z.
2. Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia // *Brain.* 1907;30:545-567.
3. Greenfield J.G. *The Spinocerebellar Degenerations.* Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1954.
4. Harding A.E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias // *Lancet.* 1983;1(8334):1151-1155. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)92879-9.
5. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики наследственных атаксий // *Нервные болезни.* 2012;1:7-12.
6. Jayadev S., Bird T.D. Hereditary ataxias: overview // *Genet. Med.* 2013;15(9):673-683. DOI: 10.1038/gim.2013.28.
7. Klockgether T. Update on degenerative ataxias // *Curr. Opin. Neurol.* 2011;24(4):339-345. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834875ba.
8. Hereditary ataxias: dominant. URL: <https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html> (дата обращения: 10.05.2023).
9. Park J.Y., Joo K., Woo S.J. Ophthalmic manifestations and genetics of the polyglutamine autosomal dominant spinocerebellar ataxias: a review // *Front. Neurosci.* 2020;14:892. DOI: 10.3389/fnins.2020.00892
10. Anheim M., Tranchant C., Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias // *N. Engl. J. Med.* 2012;366(7):636-646. DOI: 10.1056/NEJMr1006610.

REFERENCES

1. Lipponen J., Helisalmi S., Raivo J. et al. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland. *Neurol. Genet.* 2020;6(3):e440. DOI: 10.1186/s12883-021-02409-z.
2. Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain.* 1907;30:545-567.
3. Greenfield J.G. *The Spinocerebellar Degenerations.* Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1954.
4. Harding A.E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet.* 1983;1(8334):1151-1155. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)92879-9.
5. Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Algorithm for diagnosing hereditary ataxias. *Nervous Diseases.* 2012;1:7-12. (In Russ.)
6. Jayadev S., Bird T.D. Hereditary ataxias: overview. *Genet. Med.* 2013;15(9):673-683. DOI: 10.1038/gim.2013.28.
7. Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Curr. Opin. Neurol.* 2011;24(4):339-345. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834875ba.
8. Hereditary ataxias: dominant. URL: <https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html> (accessed 10.05.2023).
9. Park J.Y., Joo K., Woo S.J. Ophthalmic manifestations and genetics of the polyglutamine autosomal dominant spinocerebellar ataxias: a review. *Front. Neurosci.* 2020;14:892. DOI: 10.3389/fnins.2020.00892
10. Anheim M., Tranchant C., Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(7):636-646. DOI: 10.1056/NEJMr1006610.

11. Rossi M., Anheim M., Durr A. et al. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias // *Mov. Disord.* 2018;33(7):1056-1076. DOI: 10.1002/mds.27415.
12. Erichsen A.K., Koht J., Stray-Pedersen A. et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study // *Brain.* 2009;132(6):1577-1588. DOI: 10.1093/brain/awp056.
13. Musselman K.E., Stoyanov C.T., Marasigan R. et al. Prevalence of ataxia in children: a systematic review // *Neurology.* 2014;82(1):80-89. DOI: 10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c.
14. Ruano L., Melo C., Silva M.C., Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies // *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-183. DOI: 10.1159/000358801.
15. Mundwiler A., Shakkottai V.G. Autosomal-dominant cerebellar ataxias // *Handb. Clin. Neurol.* 2018;147:173-185. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00012-9.
16. Klockgether T., Mariotti C., Paulson H.L. Spinocerebellar ataxia // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5(1):24. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3.
17. Sullivan R., Yau W.Y., O'Connor E., Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update // *J. Neurol.* 2019;266(2):533-544. DOI: 10.1007/s00415-018-9076-4.
18. Гольдфарб Л.Г., Платонов Ф.А. Генетическая идентификация, клинические особенности и распространение спиноцереbellарной атаксии первого типа в Республике Саха (Якутия) // *Сибирские исследования.* 2019;2(2):12-25. DOI: 10.33384/26587270.2019.02.002r.
19. Platonov F.A., Tyryshkin K., Tikhonov D.G. et al. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with highincidence spinocerebellar ataxia type 1 // *Neurogenetics.* 2016;17(3):179-185. DOI: 10.1007/s10048-016-0481-5
20. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и паралигии. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 416 с.
21. Кириленко Н.Б. Особенности нозологического спектра и клинико-генетических характеристик наследственных болезней нервной системы в городах Волгоград и Волжский: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 28 с.
22. Барышникова Н.В., Дадали Е.Л., Окунева Е.Г. и др. Наследственные болезни нервной системы в популяции Владимирской области // *Генетика.* 2002;3:400-406.
23. Проскокова Т.Н., Иллариошкин С.Н. Наследственные заболевания нервной системы в Хабаровском крае. Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2019. 332 с.
24. Мингазова Э.З. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение прогрессирующих спиноцереbellарных атаксий в Республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2009. 171 с.
25. Salman M.S. Epidemiology of cerebellar diseases and therapeutic approaches // *Cerebellum.* 2018;17(1):4-11. DOI: 10.1007/s12311-017-0885-2.
26. Jin D.K., Oh M.R., Song S.M. et al. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7 and dentatorubral pallidoluysian atrophy mutations in Korean patients with spinocerebellar ataxia // *J. Neurol.* 1999;246(3):207-210. DOI: 10.1007/s004150050335.
27. Orozco Diaz G., Nodarse Fleites A., Cordovés Sagaz R., Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: 11. Rossi M., Anheim M., Durr A. et al. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. *Mov. Disord.* 2018;33(7):1056-1076. DOI: 10.1002/mds.27415.
12. Erichsen A.K., Koht J., Stray-Pedersen A. et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain.* 2009;132(6):1577-1588. DOI: 10.1093/brain/awp056.
13. Musselman K.E., Stoyanov C.T., Marasigan R. et al. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology.* 2014;82(1):80-89. DOI: 10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c.
14. Ruano L., Melo C., Silva M.C., Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-183. DOI: 10.1159/000358801.
15. Mundwiler A., Shakkottai V.G. Autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;147:173-185. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00012-9.
16. Klockgether T., Mariotti C., Paulson H.L. Spinocerebellar ataxia. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5(1):24. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3.
17. Sullivan R., Yau W.Y., O'Connor E., Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J. Neurol.* 2019;266(2):533-544. DOI: 10.1007/s00415-018-9076-4.
18. Goldfarb L.G., Platonov F.A. Genetic identification, clinical features and prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in the Republic of Sakha (Yakutia). *Siberian Research.* 2019;2(2):12-25. DOI: 10.33384/26587270.2019.02.002r. (In Russ.)
19. Platonov F.A., Tyryshkin K., Tikhonov D.G. et al. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with highincidence spinocerebellar ataxia type 1. *Neurogenetics.* 2016;17(3):179-185. DOI: 10.1007/s10048-016-0481-5
20. Illarioshkin S.N., Rudenskaya G.E., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. (2006). *Hereditary Ataxias and Paraplegias.* M.: MEDpress-inform. 416 p. (In Russ.)
21. Kirilenko N.B. (2004). Features of the nosological spectrum and clinical and genetic characteristics of hereditary diseases of the nervous system in the cities of Volgograd and Volzhsky: Cand. Sci. (Med.) thesis. Moscow. 28 p. (In Russ.)
22. Baryshnikova N.V., Dadali E.L., Okuneva E.G. et al. Hereditary diseases of the nervous system in the population of the Vladimir region. *Genetics.* 2002;3:400-406. (In Russ.)
23. Proskokova T.N., Illarioshkin S.N. (2019). *Hereditary Diseases of the Nervous System in the Khabarovsk Territory.* Khabarovsk. 332 p. (In Russ.)
24. Mingazova E.Z. (2009). Clinical, epidemiological and molecular-genetic study of advanced spinocerebellar ataxias in the Republic of Bashkortostan: Cand. Sci. (Med.) thesis. Ufa. 171 p. (In Russ.)
25. Salman M.S. Epidemiology of cerebellar diseases and therapeutic approaches. *Cerebellum.* 2018;17(1):4-11. DOI: 10.1007/s12311-017-0885-2.
26. Jin D.K., Oh M.R., Song S.M. et al. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7 and dentatorubral pallidoluysian atrophy mutations in Korean patients with spinocerebellar ataxia. *J. Neurol.* 1999;246(3):207-210. DOI: 10.1007/s004150050335.

- clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba // *Neurology*. 1990;40(9):1369-1375. DOI: 10.1212/wnl.40.9.1369.
28. Hekman K.E., Gomez C.M. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015;86(5):554-561. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308421.
29. Ohata T., Yoshida K., Sakai H. et al. A -16C>T substitution in the 5' UTR of the *puratrophin-1* gene is prevalent in autosomal dominant cerebellar ataxia in Nagano // *J. Hum. Genet*. 2006;51(5):461-466. DOI: 10.1007/s10038-006-0385-6.
30. Bahl S., Viridi K., Mittal U. et al. Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population // *Ann. Hum. Genet*. 2005;69(5):528-534. DOI: 10.1046/j.1529-8817.2005.00173.x.
31. Choubtum L., Witoonpanich P., Hanchaiphiboolkul S. et al. Analysis of SCA8, SCA10, SCA12, SCA17 and SCA19 in patients with unknown spinocerebellar ataxia: a Thai multicentre study // *BMC Neurol*. 2015;15:166. DOI: 10.1186/s12883-015-0425-y.
32. van Prooijje T., Ibrahim N.M., Azmin S., van de Warrenburg B. Spinocerebellar ataxias in Asia: Prevalence, phenotypes and management // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2021;92:112-118. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2021.10.023.
33. Bettencourt C., Lima M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives // *Orphanet J. Rare Dis*. 2011;6:35. DOI: 10.1186/1750-1172-6-35.
34. Bettencourt C., Fialho R.N., Santos C. et al. Segregation distortion of wild-type alleles at the Machado-Joseph disease locus: a study in normal families from the Azores islands (Portugal) // *J. Hum. Genet*. 2008;53(4):333-339. DOI: 10.1007/s10038-008-0261-7.
35. Sumathipala D.S., Abeysekera G.S., Jayasekara R.W. et al. Autosomal dominant hereditary ataxia in Sri Lanka // *BMC Neurol*. 2013;13:39. DOI: 10.1186/1471-2377-13-39.
36. Chuluunbat M., Tsagaankhuu D., Tang S.C., Enkhsaikhan L. First report of a Mongolian family with spinocerebellar ataxia type I // *J. Formos. Med. Assoc*. 2019;118(5):951-952. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.02.003.
37. Jayadev S., Michelson S., Lipe H., Bird T. Cambodian founder effect for spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease) // *J. Neurol. Sci*. 2006;250(1-2):110-113. DOI: 10.1016/j.jns.2006.08.006.
38. Lau K.K., Lam K., Shiu K.L. et al. Clinical features of hereditary spinocerebellar ataxia diagnosed by molecular genetic analysis // *Hong Kong Med. J*. 2004;10(4):255-259.
39. Synofzik M., Puccio H., Mochel F., Schöls L. Autosomal recessive cerebellar ataxias: paving the way toward targeted molecular therapies // *Neuron*. 2019;101(4):560-583. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.049.
40. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge // *J. Neurochem*. 2013;126(1):11-20. DOI: 10.1111/jnc.12215.
41. Hadjivassiliou M., Martindale J., Shanmugarajah P. et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospec-
27. Orozco Diaz G., Nodarse Fleites A., Cordovés Sagaz R., Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology*. 1990;40(9):1369-1375. DOI: 10.1212/wnl.40.9.1369.
28. Hekman K.E., Gomez C.M. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015;86(5):554-561. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308421.
29. Ohata T., Yoshida K., Sakai H. et al. A -16C>T substitution in the 5' UTR of the *puratrophin-1* gene is prevalent in autosomal dominant cerebellar ataxia in Nagano. *J. Hum. Genet*. 2006;51(5):461-466. DOI: 10.1007/s10038-006-0385-6.
30. Bahl S., Viridi K., Mittal U. et al. Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population. *Ann. Hum. Genet*. 2005;69(5):528-534. DOI: 10.1046/j.1529-8817.2005.00173.x.
31. Choubtum L., Witoonpanich P., Hanchaiphiboolkul S. et al. Analysis of SCA8, SCA10, SCA12, SCA17 and SCA19 in patients with unknown spinocerebellar ataxia: a Thai multicentre study. *BMC Neurol*. 2015;15:166. DOI: 10.1186/s12883-015-0425-y.
32. Van Prooijje T., Ibrahim N.M., Azmin S., van de Warrenburg B. Spinocerebellar ataxias in Asia: Prevalence, phenotypes and management. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2021;92:112-118. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2021.10.023.
33. Bettencourt C., Lima M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet J. Rare Dis*. 2011;6:35. DOI: 10.1186/1750-1172-6-35.
34. Bettencourt C., Fialho R.N., Santos C. et al. Segregation distortion of wild-type alleles at the Machado-Joseph disease locus: a study in normal families from the Azores islands (Portugal). *J. Hum. Genet*. 2008;53(4):333-339. DOI: 10.1007/s10038-008-0261-7.
35. Sumathipala D.S., Abeysekera G.S., Jayasekara R.W. et al. Autosomal dominant hereditary ataxia in Sri Lanka. *BMC Neurol*. 2013;13:39. DOI: 10.1186/1471-2377-13-39.
36. Chuluunbat M., Tsagaankhuu D., Tang S.C., Enkhsaikhan L. First report of a Mongolian family with spinocerebellar ataxia type I. *J. Formos. Med. Assoc*. 2019;118(5):951-952. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.02.003.
37. Jayadev S., Michelson S., Lipe H., Bird T. Cambodian founder effect for spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J. Neurol. Sci*. 2006;250(1-2):110-113. DOI: 10.1016/j.jns.2006.08.006.
38. Lau K.K., Lam K., Shiu K.L. et al. Clinical features of hereditary spinocerebellar ataxia diagnosed by molecular genetic analysis. *Hong Kong Med. J*. 2004;10(4):255-259.
39. Synofzik M., Puccio H., Mochel F., Schöls L. Autosomal recessive cerebellar ataxias: paving the way toward targeted molecular therapies. *Neuron*. 2019;101(4):560-583. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.049.
40. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *J. Neurochem*. 2013;126(1):11-20. DOI: 10.1111/jnc.12215.

- tive evaluation of 1500 patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017;88(4):301-309. doi: 10.1136/jnnp-2016-314863.
42. Cheng H.L., Shao Y.R., Dong Y. et al. Genetic spectrum and clinical features in a cohort of Chinese patients with autosomal recessive cerebellar ataxias // *Transl. Neurodegener.* 2021;10(1):40. DOI: 10.1186/s40035-021-00264-z.
 43. Synofzik M., Smets K., Mallaret M. et al. SYNE1 ataxia is a common recessive ataxia with major non-cerebellar features: a large multi-centre study // *Brain*. 2016;139(5):1378-1393. DOI: 10.1093/brain/aww079.
 44. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А. и др. Алгоритм диагностики аутосомно-рецессивных атаксий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(9):74-82. DOI: 10.17116/jnevro201911909174.
 45. Руденская Г.Е., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Атаксии с окуломоторной апраксией: клинико-генетические характеристика и ДНК-диагностика // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(10):58-63.
 46. Rudenskaya G.E., Marakhonov A.V., Shchagina O.A. et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 4 with PNKP common "Portuguese" and novel mutations in two Belarusian families // *J. Pediatr. Genet.* 2019;8(2):58-62. DOI: 10.1055/s-0039-1684008
 47. Ильченко С.И., Кореньюк Е.С., Самойленко И.Г. и др. Клинический случай синдрома Луи-Бар в сочетании с эпилепсией у подростка // *Международ. неврол. журн.* 2015;6(76):188-192.
 48. Голоусенко И.Ю. Необычные кожные проявления при атаксии-телеангиоэктазии (синдром Луи-Бар) // *Фарматека*. 2016;S2:14-16.
 41. Hadjivassiliou M., Martindale J., Shanmugarajah P. et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017;88(4):301-309. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314863.
 42. Cheng H.L., Shao Y.R., Dong Y. et al. Genetic spectrum and clinical features in a cohort of Chinese patients with autosomal recessive cerebellar ataxias. *Transl. Neurodegener.* 2021;10(1):40. DOI: 10.1186/s40035-021-00264-z.
 43. Synofzik M., Smets K., Mallaret M. et al. SYNE1 ataxia is a common recessive ataxia with major non-cerebellar features: a large multi-centre study. *Brain*. 2016;139(5):1378-1393. DOI: 10.1093/brain/aww079.
 44. Nuzhnyi E.P., Abramychcheva N.Yu., Klyushnikov S.A. et al. Diagnostic algorithm for autosomal recessive ataxia. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):74-82. DOI: 10.17116/jnevro201911909174. (In Russ.)
 45. Rudenskaya G.E., Kurkina M.V., Zakharova E.Yu. Ataxia with oculomotor apraxia: clinical-genetic characteristics and DNA diagnostic. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(10):58-63. (In Russ.)
 46. Rudenskaya G.E., Marakhonov A.V., Shchagina O.A. et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 4 with PNKP common "Portuguese" and novel mutations in two Belarusian families. *J. Pediatr. Genet.* 2019;8(2):58-62. DOI: 10.1055/s-0039-1684008.
 47. Ilchenko S.I., Koreniuk Ye.S., Samoilenko I.G. et al. A clinical case of Louis-Bar syndrome in epileptic adolescent. *International Neurological Journal*. 2015;6(76):188-192. (In Russ.)
 48. Golousenko I.Yu. Unusual skin manifestations of ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *Pharmateka*. 2016;S2:14-16. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамовских Лейла Эхтибаровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной неврологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2065-2570.

Пилипенко Павел Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической неврологии и нейрогерiatrics ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической и экспериментальной неврологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1076-1722.

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Максимова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9094-1714.

ABOUT THE AUTHORS

Leila E. Abramovskikh – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2065-2570.

Pavel I. Pilipenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Head, Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1076-1722.

Mikhail I. Voevoda – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Julia V. Maksimova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9094-1714.