

Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор литературы

Е. П. Нужный, С. Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Евгений Петрович Нужный enuzhny@mail.ru

Мозжечковая атаксия, невропатия и вестибулярная арефлексия (синдром CANVAS) — относительно малоизученное аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, молекулярная основа которого была открыта лишь в 2019 г. и связана с носительством биаллельной пентануклеотидной экспансии AAGGG-повторов в гене *RFC1*. С появлением возможностей генетической диагностики расширились представления о фенотипическом спектре и разнообразии клинических проявлений данного заболевания, включая сочетание мозжечковой атаксии и сенсорной невропатии, а также изолированной сенсорной полиневропатии/ганглионопатии. В данном обзоре подробно освещены современные сведения об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике синдрома CANVAS с целью увеличения осведомленности практикующих врачей и своевременной диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: атаксия, полиневропатия, двусторонняя вестибулопатия, CANVAS, ген *RFC1*, клиническая картина

Для цитирования: Нужный Е. П., Иллариошкин С. Н. Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):27–34.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-27-34



Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review

E. P. Nuzhnyi, S. N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a relatively poorly understood autosomal recessive neurodegenerative disease. The molecular basis of CANVAS was discovered only in 2019 and it is associated with the biallelic pentanucleotide AAGGG expansion carriage in the *RFC1* gene. With the advent of genetic diagnostics, the understanding of the phenotypic spectrum and variety of clinical manifestations of this disease has expanded, including a combination of cerebellar ataxia and sensory neuropathy, as well as isolated sensory polyneuropathy/ganglionopathy. This review details current information on the etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnosis of CANVAS in order to increase the awareness of practitioners and early diagnosis of this disease.

Key words: ataxia, polyneuropathy, bilateral vestibulopathy, CANVAS, *RFC1* gene, clinical presentation

For citation: Nuzhnyi E. P., Illarioshkin S. N. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2020;10(3):27–34. (In Russ.)

Введение

Мозжечковая атаксия с невропатией и двусторонней вестибулярной арефлексией (CANVAS — от англ. *cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome*) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием мозжечковой и сенсорной атаксии, сенсорной полиневропатией и вестибулярной дисфункцией с медленно прогрессирующим течением и аутосомно-рецессивным типом наследования [1].

История изучения

Наблюдения пациентов с сочетанием идиопатической мозжечковой атаксии и двусторонней вестибу-

лярной дисфункции были известны с конца XX в. [2]. В 2004 г. А. А. Migliaccio и соавт. опубликовали описание первых пациентов, симптомы которых были схожи с синдромом CANVAS, однако авторам не удалось определить нозологическую принадлежность данных наблюдений — предполагалась одна из форм sporadic поздней мозжечковой атаксии [3]. Только в 2011 г. на основании подробного описания 18 пациентов с характерной клинической картиной было предложено название для нового синдрома — CANVAS [4]. Кроме того, при анализе генеалогических данных (2 семьи с больными сибсами) было впервые высказано предположение о наследственном генезе заболевания с аутосомно-рецессивным типом передачи. В дальнейшем

происходило быстрое накопление знаний о фенотипических особенностях данного заболевания: представлено патологоанатомическое описание сенсорной ганглионопатии, выявлена широкая распространенность вегетативных нарушений, а в 2016 г. предложены первые клинические и патоморфологические диагностические критерии [5–7].

В русскоязычной литературе данные об этом заболевании практически отсутствуют. Мы встретили единственное наблюдение пациента с клинически установленным синдромом CANVAS в сочетании с истинной полицитемией [8].

Молекулярная генетика

Молекулярная основа синдрома CANVAS в 2019 г. была установлена 2 независимыми группами исследователей с использованием метода полногеномного секвенирования. Развитие болезни связано с носительством биаллельной экспансии пентануклеотидных AAGGG-повторов во 2-м интроне гена *RFC1* [9, 10].

Ген *RFC1* локализован на 4-й хромосоме, он состоит из 25 экзонов и кодирует субъединицу 1 фактора репликации C (replication factor C subunit 1). Белок RFC1 является одним из 5 (RFC1–RFC5) субъединиц комплекса RFC, участвующего в репарации и репликации ДНК [11]. Таким образом, по своей патофизиологии CANVAS относится к группе атаксий с нарушением репарации ДНК [9]. Ранее интерес к этому гену был в основном связан с онкогенетикой: описана его роль в развитии рака молочной железы [12, 13], точковые миссенс-мутации *RFC1* обнаружены у пациентов с наследственным колоректальным раком [14], а гиперэкспрессия данного гена выявлена в клетках назофарингеального рака [15]. Исходя из патогенеза заболевания предполагалось, что пациенты с синдромом CANVAS могут иметь высокий риск развития злокачественных новообразований (как, например, при атаксии-телеангиэктазии), однако до настоящего времени эта гипотеза не подтвердилась [1].

Область удлинённых пентануклеотидных повторов расположена внутри элемента AluSx3 во 2-м интроне гена *RFC1* и по своей структуре не является однородной: помимо патогенной экспансии (AAGGG)_n, обнаружены более частые варианты повторов – (AAAGG)_n и (AAAAG)_n, которые не являются патогенными. В норме число AAGGG-повторов не превышает 11, однако у пациентов с CANVAS обнаруживают аллели с числом копий AAGGG-повторов 600–2000 и более [1, 16]. Кроме того, F. Аксмен и соавт. описали более редкие структуры экспансий (AGAGG)_n и (AAGAG)_n, а экспансию (AAGAG)_n чаще отметили у пациентов с поздней атаксией, чем в контрольной группе здоровых индивидуумов [16]. Не было обнаружено корреляции между размером экспансии меньшего или большего аллеля с клиническими характеристиками заболевания (возраст де-

бюта, выраженность атаксии, темп прогрессирования, набор симптомов) [1].

В отличие от болезни Фридрейха, на данный момент не описаны пациенты с синдромом CANVAS, являющиеся компаунд-гетерозиготными носителями экспансии в одном аллеле и иной мутации (точковой, делеции, дупликации, инсерции) в другом аллеле.

Существует предположение, что CANVAS является генетически гетерогенным заболеванием. В современных исследованиях гомозиготная экспансия в гене *RFC1* была выявлена только у 90 % пациентов с клинически достоверным синдромом CANVAS [1]. Кроме того, в 2018 г. в семье с предполагаемым аутосомно-доминантным типом наследования у 3 родственников с клинической картиной CANVAS методом полноэкзомного секвенирования была выявлена миссенс-мутация в гене *ELF2*, подтверждена ее патогенность и сегрегация в данной семье [17].

Распространенность

Сведения о точной распространенности CANVAS в различных популяциях остаются ограниченными. В исследовании A. Cortese и соавт. частота генетически верифицированных случаев CANVAS составила 22 % среди всех случаев поздней атаксии и 62 % среди пациентов с сочетанием атаксии и сенсорной невропатии [10]. В более позднем исследовании синдром CANVAS выявлен у 14 % пациентов с поздней мозжечковой атаксией [1]. В исследовании, проведенном в Китае, среди 193 пациентов со спорадическими мозжечковыми атаксиями и мультисистемной атрофией пациенты с CANVAS выявлены не были [18]. Частота здоровых гетерозиготных носителей экспансии (AAGGG)_n в гене *RFC1* варьирует от 1 до 5 % [9, 10], поэтому расчетная распространенность CANVAS составляет от 1:10 тыс. до 1:400 населения, что свидетельствует о значительной гиподиагностике данного заболевания.

Патоморфология и патогенез

По данным патоморфологических исследований клинически верифицированных случаев синдрома CANVAS, наибольшие изменения наблюдаются в мозжечке, спинном мозге и сенсорных ганглиях черепных и спинномозговых нервов. Обнаружена гибель нейронов спинальных ганглиев с дегенерацией их аксонов и атрофией задних корешков, а также дегенерация и демиелинизация задних столбов спинного мозга. Примечательно, что при макроскопическом исследовании спинного мозга также было обнаружено побледнение кортико-спинальных трактов, что может объяснить сохранность или даже оживление глубоких рефлексов [5]. При макроскопическом исследовании мозжечка выявляется его атрофия (преимущественно верхней и дорсальной частей червя и латеральных отделов полушарий), при гистологическом исследовании – гибель клеток Пуркинье, пролиферация глии

Бергмана и формирование характерных локальных расширений — «торпед» (наиболее выраженных в черве). Также описана гибель нейронов в сенсорных узлах черепных нервов: *n. trigeminus* (гассеров узел), *n. facialis* (узел коленца) и вестибулярной порции *n. vestibulocochlearis* (ганглий Скарпы), уменьшение числа нейронов в нижних оливах с вторичной дегенерацией оливо мозжечковых путей [5, 19]. Данные гистологического исследования периферических нервов представлены ниже (см.: «Диагностика»).

До сих пор остается неясным механизм гибели нейронов при синдроме CANVAS. В исследовании A. Cortese и соавт. не выявлено снижения экспрессии мРНК гена *RFC1* или белка RFC1 в фибробластах, лимфоцитах и других тканях пациентов с CANVAS, что нехарактерно для мутаций с утратой функции белка (loss-of-function) [10]. Предполагается, что экспансия в гене *RFC1* может нарушить структуру и, следовательно, функцию элемента AluSx3, в котором он расположен [20]. Элементы Alu играют важную роль в формировании нейрональных сетей и эпигенетической регуляции биохимических процессов в центральной нервной системе. Роль элементов Alu установлена в патогенезе ряда неврологических заболеваний, в том числе наследственных и нейродегенеративных [21].

Клиническая картина RFC1-ассоциированного CANVAS

Синдром CANVAS чаще дебютирует в возрасте 50–60 лет (медиана 52 года, от 19 до 76 лет) и характеризуется медленным темпом прогрессирования. Первыми симптомами в большинстве случаев являются шаткость при ходьбе и сухой кашель [1].

Для развернутых стадий заболевания характерна атаксия смешанного характера (сенситивная и мозжечковая) с мозжечковой дизартрией (40 % случаев), дисфагией (27 %) и глазодвигательными нарушениями (65 %) в виде нистагма, нарушения плавных следящих движений глаз, дисметрии саккад. Клинические проявления сенсорной полиневропатии отмечаются у 94 % пациентов (гипестезия по дистальному типу, снижение вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, остальные глубокие рефлексы в большинстве случаев остаются сохранными или оживлены), парезы и гипотрофии мышц не характерны. У 22 % пациентов наблюдаются нарушения болевой чувствительности на лице, снижение или отсутствие нижнечелюстного рефлекса [1]. Кроме того, у 64 % пациентов отмечается хронический сухой кашель, не обусловленный бронхолегочной патологией. Предполагают, что механизм кашля связан с гибелью С-волокон сенсорных нервов, иннервирующих дыхательные пути и пищевод, что приводит к денервационной гиперактивности ядра одиночного пути [22]. У 32 % пациентов имеются вегетативные нарушения (ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция, констипация, расстройство

мочеиспускания, ангидроз), чаще на поздних стадиях заболевания, что связывают с дегенерацией постганглионарных вегетативных волокон [1, 23]. Также были обнаружены признаки снижения захвата радиофармпрепарата при скинтиграфии миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином у 1 пациента с генетически верифицированным синдромом CANVAS, что может свидетельствовать о симпатической денервации сердца, сближая данный синдром с синуклеинопатиями [24].

Двусторонняя вестибулопатия проявляется неустойчивостью при ходьбе или в положении стоя, которая ухудшается в темноте, на неровной поверхности или во время движения/поворотов головы. Кроме того, пациенты описывают нечеткость зрения или иллюзию движения окружающих предметов (осциллопия), усиливающиеся при движении головы или тела. Данные находки не являются специфичными, поэтому для дифференциальной диагностики сенситивной, мозжечковой атаксии и вестибулопатии применяются отоневрологические методы обследования (см.: «Диагностика»).

Клинически выделяют «полный» и «неполный» синдром CANVAS в зависимости от отсутствия или наличия ключевых проявлений. В наиболее крупном исследовании (100 пациентов с генетически верифицированным диагнозом) определены следующие варианты фенотипов и их встречаемость: изолированная сенсорная полиневропатия (15 %), сочетание полиневропатии с мозжечковой атаксией (16 %), полиневропатия с двусторонней вестибулопатией (6 %), «полный» синдром CANVAS — 63 % [1]. Таким образом, в настоящий момент развитие сенсорной полиневропатии (ганглионопатии) считается ключевым звеном патогенеза и облигатным проявлением CANVAS. Для пациентов с CANVAS нехарактерны нейропатические боли, выраженное снижение болевой чувствительности с развитием безболевого повреждения и язв, что может свидетельствовать о сохранности А-дельта и С-волокон. Учитывая сохранные (в большинстве случаев) глубокие рефлексы, можно заключить, что толстые миелинизированные волокна вовлекаются в меньшей степени. Наибольшая гибель наблюдается для А-альфа и А-бета миелинизированных сенсорных волокон, обеспечивающих поверхностную и глубокую чувствительность [1]. Тем не менее вопрос об избирательности гибели нервных волокон остается открытым из-за малого числа исследований.

Диагностика

Клиническая и патоморфологическая диагностика CANVAS проводится согласно критериям D.J. Szmulewicz и соавт. (табл. 1), позволяя диагностировать «возможный», «вероятный» и «достоверный клинический», а также «достоверный морфологический» CANVAS [7].

Нейровизуализация. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга позволяет у 63 % пациентов

Таблица 1. Критерии диагностики синдрома CANVAS, воспроизведено из [7] с разрешения авторов
 Table 1. Diagnostic criteria for CANVAS, reproduced from [7] with the permission of the authors

Возможный клинический Clinically possible	Вероятный клинический Clinically probable	Достоверный клинический Clinically definite	Достоверный патоморфологический Pathomorphological definite
<ul style="list-style-type: none"> Клинические признаки двусторонней вестибулярной гипофункции, и Clinical evidence of bilateral vestibular hypofunction, and Клинические признаки поражения мозжечка, и Clinical evidence of cerebellar impairment, and Признаки сенсорной невропатии по данным стимуляционной ЭНМГ, соответствующие клинической картине (при исключении компрессионных невропатий и других очевидных причин), и Signs of sensory neuropathy according to stimulation ENMG, consistent with the clinical picture (with the exclusion of compression neuropathies and other obvious causes), and 	<ul style="list-style-type: none"> Клинические признаки нарушения вестибулоокулярного рефлекса, и Clinical evidence of an abnormal vestibulo-ocular reflex, and Признаки атрофии мозжечка при МРТ и/или клинические признаки поражения мозжечка, и Cerebellar atrophy on MRI and/or signs of cerebellar impairment on examination, and Признаки преимущественно сенсорной невропатии по данным стимуляционной ЭНМГ (моторные волокна незначительно поражены или в норме), и Signs of predominantly sensory neuropathy as measured by stimulation ENMG (motor fibers are slightly affected or normal), and 	<ul style="list-style-type: none"> Признаки нарушения вестибулоокулярного рефлекса при видеоокулографии, видеонистагмографии или вращательном тесте, и Abnormal vestibulo-ocular reflex on video-oculography, videonystagmography, or rotational chair testing, and Признаки атрофии червя (верхний червь, дольки VI, VIIa, VIIb) и латеральных отделов полушарий мозжечка (crus I) при МРТ, и Cerebellar atrophy on MRI displaying superior vermis atrophy (lobules VI, VIIa, and VIIb) and lateral hemispheric atrophy (crus I), and Нейрофизиологические признаки ганглионопатии, и Neurophysiologic evidence of a ganglionopathy, and 	<ul style="list-style-type: none"> Гибель нейронов в вестибулярном ганглии Evidence of neuronal loss in the vestibular ganglion Признаки атрофии преимущественно червя (верхний червь, дольки VI, VIIa, VIIb) и латеральных отделов полушарий мозжечка (crus I) при макроскопическом исследовании, и Macroscopic cerebellar atrophy conforming to a pattern of predominantly superior vermis atrophy (lobules VI, VIIa, and VIIb) and lateral hemispheric atrophy (crus I), and Гибель клеток Пуркинье коры мозжечка, и Evidence of the Purkinje cell loss in the cerebellum, and Гибель нейронов в спинальных ганглиях, чаще вместе с демиелинизацией задних столбов спинного мозга Evidence of dorsal root ganglia neuron loss usually accompanied by loss of myelinated neurons in the posterior columns, and

Исключены другие наследственные атаксии, в особенности спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа и болезнь Фридрейха
 Exclusion of other genetic ataxias, particularly spinocerebellar type 3 and Friedreich ataxia

Примечание. ЭНМГ – электронейромиография, МРТ – магнитно-резонансная томография.
 Note. ENMG – electroneuromyography, MRI – magnetic resonance imaging.

выявить признаки атрофии мозжечка, преимущественно червя (верхний червь, дольки VI, VIIa, VIIb) и латеральных отделов полушарий (crus I) (рис. 1). Реже обнаруживаются негрубые атрофические изменения больших полушарий головного мозга, очаговые изменения белого вещества (трактуются как проявления возрастзависимой микроангиопатии) [1, 7]. Важно подчеркнуть, что отсутствие атрофических изменений со стороны мозжечка не исключает диагноз CANVAS. При МРТ-исследовании спинного мозга обнаруживают его атрофию, преимущественно на шейном уровне (45 %) (рис. 2), и гиперинтенсивный сигнал в проекции задних канатиков в режиме T2 (12 %) [1].

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ). При проведении ЭНМГ у 100 % пациентов выявляют признаки сенсорной первично-аксональной полиневропатии. Амплитуда S-ответа снижена или отсутствует при исследовании нервов рук, при исследовании нервов ног в большинстве случаев сенсорные ответы не регистрируются. Скорость проведения по сенсорным нервам не изменена либо незначительно снижена, что отражает гибель миелинизированных волокон. У 11 % пациентов могут выявляться негрубые признаки аксо-

нального поражения моторных волокон, преимущественно нервов ног [1].

Ультразвуковое исследование периферических нервов. В 3 работах было показано уменьшение площади поперечного сечения длинных нервов рук и ног у пациентов с синдромом CANVAS по сравнению с контрольной группой здоровых индивидуумов и пациентов с другими аксональными полиневропатиями, что связывают со значительной гибелью нейронов спинальных ганглиев с вторичной аксональной дегенерацией чувствительных волокон нервов [25–27].

Исследование вестибулярного анализатора. Верификацию двусторонней вестибулопатии проводят согласно диагностическим критериям Общества Барани [28]. Для диагностики применяют специальные исследования, позволяющие выявить нарушения вестибулоокулярного рефлекса: калорическая проба, проба на динамическую остроту зрения, проба с встряхиванием головы (head impulse test), проба Хальмаги на горизонтальный вестибулоокулярный рефлекс, вращательные пробы. Для объективизации выявленных изменений целесообразно применение видеонистагмо- или видеоокулографии. Перспективным методом

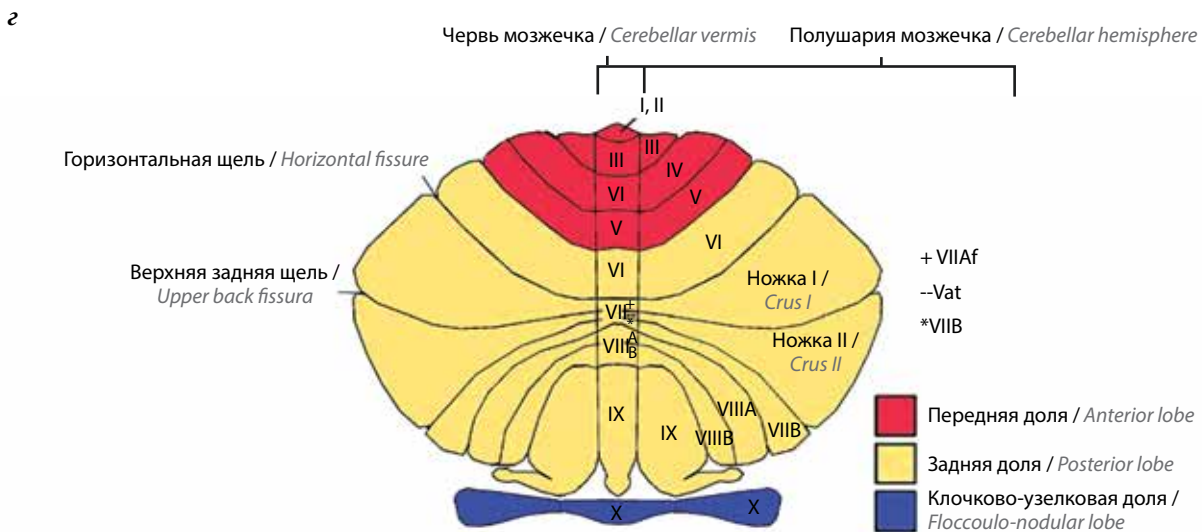
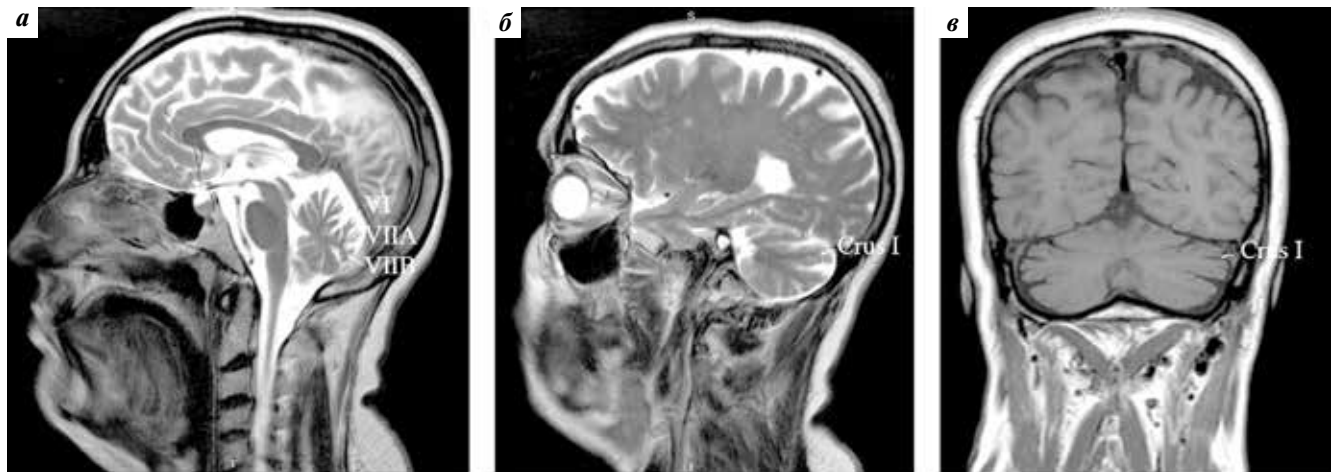


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки с синдромом CANVAS (собственное наблюдение): признаки атрофии червя и латеральных отделов полушарий мозжечка; а, б – сагиттальный срез, в – коронарный срез, г – схема строения мозжечка (адаптировано из [35])

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with CANVAS (authors' observation): vermis and lateral hemispheric cerebellar atrophy; а, б – sagittal plane, в – coronal plane, г – schematic cerebellum structure (adapted from [35])

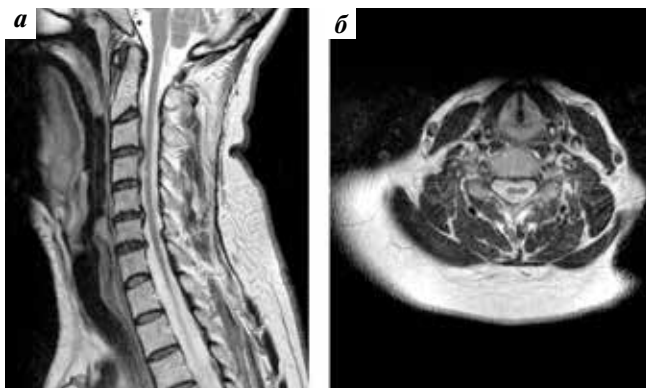


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника пациентки с CANVAS (собственное наблюдение): признаки атрофии спинного мозга; а – сагиттальный срез, б – аксиальный срез

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the cervical spine in patients with CANVAS (authors' observation): spinal cord atrophy; а – sagittal plane, б – axial plane

исследования вестибулярного анализатора является применение вестибулярных миогенных вызванных потенциалов [29], однако единичные работы по их изучению при клинически достоверном CANVAS показали противоречивые результаты (от нормы до полного отсутствия ответов) [30, 31].

Компьютерная постурография. Поддержание равновесия тела осуществляется при взаимодействии нескольких функциональных систем: мозжечковой, вестибулярной, проприоцептивной и зрительной. Постурографическое исследование позволило выявить у пациентов с CANVAS наиболее выраженные нарушения вестибулярной и соматосенсорной систем, менее выраженные нарушения зрительного контроля [32].

Биопсия нерва. Данный инвазивный метод является вспомогательным и чаще применяется в исследовательских целях. При диагностике CANVAS биопсия

Таблица 2. Дифференциальный диагноз синдрома CANVAS
Table 2. Differential diagnosis of CANVAS

<p>1. Хроническая симметричная сенсорная невропатия/ганглионопатия: 1. Chronic symmetrical sensory neuropathy/ganglionopathy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • токсическая (в т. ч. алкогольная, лекарственно- и химиотерапия-индуцированная); toxic (including alcohol, medication and chemotherapy-induced); • дефицитарная (дефицит витаминов В₁, В₆, В₁₂, Е); vitamin В₁, В₆, В₁₂, E deficiency; • парапротеинемическая; paraproteinemia-related; • преимущественно сенсорная форма хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии; sensory predominant form of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; • при болезни Шегрена и других системных заболеваниях соединительной ткани; Sjögren's disease and other connective tissue diseases; • при амилоидозе (транстиретиновый, AL-амилоидоз и другие); amyloidosis (transthyretin, AL-amyloidosis and others); • паранеопластическая; paraneoplastic; • диабетическая; diabetic; • невропатия при саркоидозе; sarcoid neuropathy; • инфекционные (лайм-боррелиоз, ВИЧ, гепатит С/криоглобулинемия); infectious (Lyme, HIV, hepatitis C/cryoglobulinemia); • наследственные сенсорные невропатии; hereditary sensory neuropathies; • идиопатическая аксональная сенсорная полиневропатия idiopathic axonal sensory polyneuropathy
<p>2. Сочетание сенсорной невропатии и мозжечковой атаксии: 2. The combination of sensory neuropathy and cerebellar ataxia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при злоупотреблении алкоголем; alcohol abuse; • нейросифилис; neurosyphilis; • целиакия и глютеновая атаксия; celiac disease and gluten ataxia; • дефицит витаминов (В₁, В₆, В₁₂, Е), дефицит меди; vitamin В₁, В₆, В₁₂, E and copper deficiency; • болезнь Фридрейха, атаксия с дефицитом витамина Е и другие наследственные атаксии с невропатией; Friedreich's ataxia, ataxia with vitamin E deficiency and other hereditary ataxia with neuropathy; • POLG-ассоциированные и другие митохондриальные атаксии POLG-associated and other mitochondrial ataxia
<p>3. Хроническая двусторонняя вестибулопатия (с/без атаксии и сенсорной невропатии): 3. Chronic bilateral vestibulopathy (with/without ataxia and sensory neuropathy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • прием ототоксических препаратов (аминогликозиды, цисплатин, петлевые диуретики и другие); due to ototoxicity (aminoglycoside, cisplatin, loop diuretics and others); • последствия перенесенного менингита; meningitis effects; • поверхностный сидероз; superficial siderosis; • двусторонняя болезнь Меньера; bilateral Meniere's disease; • нейрофиброматоз 2-го типа (двусторонние вестибулярные шванномы); neurofibromatosis type 2 (bilateral vestibular schwannoma); • аутоиммунные причины (синдром Когана, нейро-Бехчет и другие) autoimmune diseases (Cogan syndrome, neuro-Bechet and others)

4. Другие причины:
4. Other causes:

- цереброваскулярные заболевания на фоне сахарного диабета;
cerebrovascular diseases with diabetes mellitus;
- мозжечковый подтип мультисистемной атрофии
multiple system atrophy, cerebellar type

нерва может быть использована в трудных диагностических случаях для исключения иных причин полиневропатии при невозможности проведения ДНК-диагностики. Для биопсии предпочтителен *n. suralis*, исследование проводят с использованием стандартных методов [33]. В работе А. Cortese и соавт. было выявлено значительное уменьшение числа преимущественно крупных и мелких миелинизированных волокон без выраженных признаков аксональной дегенерации, демиелинизации, ремиелинизации и пролиферации шванновских клеток, отмечалась относительная сохранность немиелинизированных волокон [1].

Молекулярно-генетические методы. С 2019 г. ДНК-диагностика является «золотым стандартом» верификации диагноза CANVAS. Для поиска биаллельной AAGGG-экспансии применяют метод полимеразной цепной реакции длинных фрагментов и полимеразной цепной реакции с использованием праймеров, специфичных к повторам (repeat-primer PCR), с последующим сенгеровским секвенированием области повторов. Для подтверждения экспансии и определения ее величины возможно выполнение Саузерн-блоттинга [10, 16].

Дифференциальный диагноз

Проведение дифференциального диагноза при подозрении на синдром CANVAS, особенно при sporadических случаях, может быть затруднительно. Из всех признаков лишь наличие сенсорной полиневропатии является облигатным. Основные трудности в диагностике могут возникнуть при клинической картине «неполного» синдрома CANVAS, особенно в случае изолированной сенсорной невропатии/ганглионопатии. В таком случае диагностический поиск может быть затруднен, и целесообразным является исключение приобретенных (потенциально курабельных) причин невропатии с дальнейшим поиском экспансии в гене *RFC1*.

Наиболее часто синдром CANVAS приходится дифференцировать с фуникулярным миелозом и другими дефицитарными состояниями, глютеновой атаксией, токсическим (в том числе алкогольным) поражением нервной системы, нейросифилисом (*tabes dorsalis*) и болезнью Фридрейха с поздним и очень поздним дебютом. Кроме того, наличие проявлений «сухого синдрома» (сухой кашель, ангидроз, ксеростомия) и сенсорной ганглионопатии в ряде случаев побуждает исключать болезнь/синдром Шегрена.

Основные нозологии, с которыми необходимо дифференцировать синдром CANVAS, представлены в табл. 2 [1, 7, 28, 34].

Лечение

Лечение синдрома CANVAS остается симптоматическим. Пациентам показана вестибулярная гимнастика для стимуляции адаптации за счет активизации зрительных компенсаторных механизмов, тренинг на стабиллоплатформе, эрготерапия, логопедические занятия, при необходимости — лечение вегетативных нарушений и нейропатического болевого синдрома. Целесообразно проведение когнитивно-поведенческой психотерапии, психологического сопровождения семей для профилактики и коррекции эмоциональных нарушений. Прогноз заболевания в настоящий момент считается неопределенным из-за малого числа соответствующих исследований, тем не менее даже при длительном течении болезни пациенты редко нужда-

ются в постороннем уходе и инвалидном кресле. Медико-генетическое консультирование проводится как при всех редких аутосомно-рецессивных заболеваниях: риск для потомства низкий, если брак не является инбридным.

Заключение

Синдром CANVAS является одной из наиболее распространенных, но малоизученных причин атаксии во взрослом возрасте. Наибольшие трудности в диагностике могут возникать при наличии клинической картины «неполного» синдрома CANVAS, в особенности изолированной сенсорной полиневропатии/ганглионопатии. Необходимо включать генетическое исследование гена *RFC1* в алгоритмы диагностики идиопатических сенсорных невропатий, а также активно проводить отоневрологическое обследование и МРТ головного мозга у пациентов с соответствующей клинической картиной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cortese A., Tozza S., Yau W.Y. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain* 2020;143(2):480–90. DOI: 10.1093/brain/awz418. PMID: 32040566.
- Bronstein A.M., Mossman S., Luxon L.M. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 1991; 114(Pt 1A):1–11. PMID: 1998877.
- Migliaccio A.A., Halmagyi G.M., McGarvie L.A., Cremer P.D. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 2004;127(Pt 2):280–93. DOI: 10.1093/brain/awh030. PMID: 14607788.
- Szmulewicz D.J., Waterston J.A., Halmagyi G.M. et al. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011;76(22):1903–10. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d746e. PMID: 21624989.
- Szmulewicz D.J., McLean C.A., Rodriguez M.L. et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology* 2014;82(16):1410–5. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000352. PMID: 24682971.
- Wu T.Y., Taylor J.M., Kilfoyle D.H. et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia ‘CANVAS’ syndrome. *Brain* 2014;137(Pt 10):2649–56. DOI: 10.1093/brain/awu196. PMID: 25070514.
- Szmulewicz D.J., Roberts L., McLean C.A. et al. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract* 2016;6(1):61–8. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000215. PMID: 26918204.
- Сафин Ш.М., Бакиров Б.А., Деревянко Х.П. и др. Клинический случай синдромаocerebellарной атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии на фоне истинной полицистемии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(3):74–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-74-77. [Safin S.M., Bakirov B.A., Derevyanko K.P. et al. A clinical case of cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome in the presence of polycythemia vera. *Nevrologia, nejrropsihiatritia, psihosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2019;11(3):74–7. (In Russ.)].
- Rafehi H., Szmulewicz D.J., Bennett M.F. et al. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in RFC1 causes CANVAS. *Am J Hum Genet* 2019;105(1):151–65. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.05.016. PMID: 31230722.
- Cortese A., Simone R., Sullivan R. et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019;51(4):649–58. DOI: 10.1038/s41588-019-0372-4. PMID: 30926972.
- Петрусева И.О., Евдокимов А.Н., Лаврик О.И. Молекулярные механизмы действия системы общегеномной эксцизионной репарации нуклеотидов. *Acta naturae* 2014;6/1(20):24–36. [Petrusева I.O., Evdokimov A.N., Lavrik O.I. Molecular mechanism of global genome nucleotide excision repair. *Acta naturae* 2014;6/1(20):24–36. (In Russ.)].
- Moggs J.G., Murphy T.C., Lim F.L. et al. Anti-proliferative effect of estrogen in breast cancer cells that re-express ERalpha is mediated by aberrant regulation of cell cycle genes. *J Mol Endocrinol* 2005;34: 535–51. DOI: 10.1677/jme.1.01677. PMID: 15821115.
- Liao Y.H., Ren J.T., Zhang W. et al. Polymorphisms in homologous recombination repair genes and the risk and survival of breast cancer. *J Gene Med* 2017;19(9–10):e2988. DOI: 10.1002/jgm.2988. PMID: 28940489.
- Xavier A., Olsen M.F., Lavik L.A. et al. Comprehensive mismatch repair gene panel identifies variants in patients with Lynch-like syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e850. DOI: 10.1002/mgg3.850. PMID: 31297992.
- Fung L.F., Lo A.K., Yuen P.W. et al. Differential gene expression in nasopharyngeal carcinoma cells. *Life Sci* 2000;67:923–36. DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00684-6. PMID: 10946852.
- Akcimen F., Ross J.P., Bourassa C.V. et al. Investigation of the RFC1 repeat expansion in a Canadian and a Brazilian ataxia cohort: identification of novel conformations. *Front Genet* 2019;10: 1219. DOI: 10.3389/fgene.2019.01219. PMID: 31824583.
- Ahmad H., Requena T., Frejo L. et al. Clinical and functional characterization of a missense ELF2 variant in a CANVAS family. *Front Genet* 2018;9:85. DOI: 10.3389/fgene.2018.00085. PMID: 29628936.

18. Fan Y., Zhang S., Yang J. et al. No biallelic intronic AAGGG repeat expansion in RFC1 was found in patients with late-onset ataxia and MSA. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;73:1–2. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.02.017. PMID: 32151945.
19. Szmulewicz D.J., Merchant S.N., Halmagyi G.M. Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome: a histopathologic case report. *Otol Neurotol* 2011;32(8):e63–5. DOI: 10.1097/MAO.0b013e318210b719. PMID: 21451431.
20. Paísán-Ruiz C., Jen J.C. CANVAS with cerebellar/sensory/vestibular dysfunction from RFC1 intronic pentanucleotide expansion. *Brain* 2020;143(2):386–90. DOI: 10.1093/brain/awaa015. PMID: 32040556.
21. Larsen P.A., Hunnicutt K.E., Larsen R.J. et al. Warning SINEs: Alu elements, evolution of the human brain, and the spectrum of neurological disease. *Chromosome Res* 2018;26:93–111. DOI: 10.1007/s10577-018-9573-4. PMID: 29460123.
22. Infante J., García A., Serrano-Cárdenas K.M. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. *J Neurol* 2018;265(6):1454–62. DOI: 10.1007/s00415-018-8872-1. PMID: 29696497.
23. Umeh C.C., Polydefkis M., Chaudhry V., Zee D.S. Sweat gland denervation in cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Mov Disord Clin Pract* 2016;4(1):46–8. DOI: 10.1002/mdc3.12355. PMID: 30363403.
24. Nakamura H., Doi H., Mitsuhashi S. et al. Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS. *J Hum Genet* 2020;65(5):475–80. DOI: 10.1038/s10038-020-0733-y. PMID: 32066831.
25. Pelosi L., Leadbetter R., Mulroy E. et al. Peripheral nerve ultrasound in cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Muscle Nerve* 2017;56(1):160–2. DOI: 10.1002/mus.25476. PMID: 27859440.
26. Pelosi L., Mulroy E., Leadbetter R. et al. Peripheral nerves are pathologically small in cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome: a controlled ultrasound study. *Eur J Neurol* 2018;25(4):659–65. DOI: 10.1111/ene.13563. PMID: 29316033.
27. Leadbetter R., Weatherall M., Pelosi L. Nerve ultrasound as a diagnostic tool for sensory neuronopathy in spinocerebellar ataxia syndrome. *Clin Neurophysiol* 2019;130(4):568–72. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.12.010. PMID: 30713001.
28. Strupp M., Kim J.S., Murofushi T. et al. Bilateral vestibulopathy: diagnostic criteria consensus document of the classification committee of the Bárány society. *J Vestib Res* 2017;27(4):177–89. DOI: 10.3233/VES-170619. PMID: 29081426.
29. Корепина О.С., Алексеева Н.С., Гнездицкий В.В. Вестибулярные миогенные и слуховые стволовые вызванные потенциалы в неврологической практике. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(1):32–40. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-32-40. [Korepina O.S., Alekseeva N.S., Gnezditskiy V.V. Vestibular myogenic and acoustical brainstem evoked potentials in neurological practice. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2012;(1):32–40. (In Russ.)].
30. Rust H., Peters N., Allum J.H.J. et al. VEMPs in a patient with cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia (CANVAS). *J Neurol Sci* 2017;378:9–11. DOI: 10.1016/j.jns.2017.04.029. PMID: 28566187.
31. Moreno-Ajona D., Alvarez-Gomez L., Manrique-Huarte R. et al. VEMPs and dysautonomia assessment in definite cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a case series study. *Cerebellum* 2019. DOI: 10.1007/s12311-019-01061-1. PMID: 31414248.
32. Mila de la Roca-Morales A.M., Andreo-Marroig J.F., Santos-Pérez S., Soto-Vàrela A. Instability in patients with CANVAS: can computerized dynamic posturography help in diagnosis? *J Int Adv Otol* 2018;14(1):130–4. DOI: 10.5152/iao.2018.4335. PMID: 29764786.
33. Семикова Д.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. и др. Биопсия периферических нервов в диагностике полиневропатий. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2018;4:40–9. [Semikova D.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. et al. Biopsy of peripheral nerves in diagnostics of polyneuropathy. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk medico-biological journal* 2018;4:40–9. (In Russ.)]. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.32.22690.
34. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. Москва: Горячая линия-Телеком, 2019. 248 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. Polyneuropathies: algorithms of diagnostic and treatment. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 2019. 248 p. (In Russ.)].
35. D'Mello A.M., Stoodley C.J. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Front Neurosci* 2015;9:408. DOI: 10.3389/fnins.2015.00408. PMID: 26594140.

Вклад авторов

Е.П. Нужный: сбор данных, анализ литературы, написание текста, представление рисунков и таблиц;
 С.Н. Иллариошкин: планирование рукописи и структуры, обсуждение, редактирование, правка.

Authors' contributions

E.P. Nuzhnyi: data collection, analysis of literature, writing, presentation of figures and tables;
 S.N. Illarioshkin: manuscript and structure planning, discussion, editing, revision.

ORCID авторов / ORCID authors'

Е.П. Нужный / E.P. Nuzhnyi: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>
 С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <http://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Financing. The article was written without external funding.

Статья поступила: 08.02.2020. **Принята к публикации:** 31.10.2020.

Article submitted: 08.02.2020. **Accepted for publication:** 31.10.2020.