

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА CANVAS

Нужный Е.П., Белякова-Бодина А.И., Абрамычева Н.Ю., Филатов А.С., Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Резюме

Синдром CANVAS (от англ. Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome) — наследственное медленно прогрессирующее заболевание взрослого возраста, для которого характерно сочетание сенситивной и мозжечковой атаксии, сенсорной полиневропатии и двусторонней вестибулопатии. Причиной данного заболевания в большинстве случаев является биаллельная экспансия AAGGG-повторов в гене RFC1, кодирующем субъединицу 1 фактора репликации C. На сегодняшний день CANVAS является одной из наиболее распространенных в мире форм среди наследственных атаксий с поздним началом. Дифференциальный диагноз данного синдрома проводится с широким кругом наследственных и приобретенных заболеваний, для которых характерно сочетание мозжечково-сенситивной атаксии, полиневропатии и вестибулопатии. В статье приводится описание двух клинических случаев, у которых диагностика синдрома CANVAS вызвало ряд трудностей. Обсуждается фенотипическое разнообразие данного заболевания и роль видеоокулографии в алгоритме обследования данных пациентов и верификации диагноза.

Ключевые слова: атаксия; полиневропатия, вестибулопатия, CANVAS, ген RFC1, фенотип

Для цитирования: Нужный Е.П., Белякова-Бодина А.И., Абрамычева Н.Ю., Филатов А.С., Иллариошкин С.Н. Фенотипическое разнообразие и трудности диагностики синдрома CANVAS. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):31–36. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-31-36

Для корреспонденции: Нужный Е.П., e-mail: enuzhny@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 24-15-00209).

Информация об авторах

Нужный Е.П., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Белякова-Бодина А.И., <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Абрамычева Н.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Филатов А.С., <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

PHENOTYPIC DIVERSITY AND DIFFICULTIES IN CANVAS DIAGNOSIS

Nuzhnyi E.P., Belyakova-Bodina A.I., Abramychева N.Yu., Filatov A.S., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a hereditary slowly progressive adult-onset disorder characterized by sensory and cerebellar ataxia, sensory polyneuropathy and bilateral vestibulopathy. In most cases the cause of this disease is biallelic AAGGG-repeat expansion in the RFC1 gene, encoding eplication factor C subunit 1. Today, CANVAS is one of the most common forms among late-onset hereditary ataxias in the world. The differential diagnosis of this syndrome is carried out with a wide range of hereditary and acquired disorders, which are characterized by a combination of cerebellar and sensory ataxia, polyneuropathy and vestibulopathy. The article describes two clinical cases in which the diagnosis of CANVAS caused several difficulties. The phenotypic diversity of this syndrome and the role of videooculography in the diagnostic algorithm and diagnosis verification are discussed.

Key words: ataxia; polyneuropathy, vestibulopathy; CANVAS, RFC1 gene; phenotype

For citation: Nuzhnyi E.P., Belyakova-Bodina A.I., Abramychева N.Yu., Filatov A.S., Illarioshkin S.N. Phenotypic diversity and difficulties in CANVAS diagnosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):31–36. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-31-36

For correspondence: Nuzhnyi E.P., e-mail: enuzhny@mail.ru

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

Funding. The study is supported by grant of the Russian Science Foundation (project № 24-15-00209).

Information about authors

Nuzhnyi E.P., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Belyakova-Bodina A.I., <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Abramychева N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Сокращения: БОГ — видеоокулография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ЭНМГ — электронейромиография; CANVAS — cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (синдром мозжечковой атаксии, невропатии, вестибулярной арефлексии).

Введение. Синдром CANVAS (от англ. Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome) — это медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание из группы наследственных атаксий с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерен симптомокомплекс поражения мозжечка, сенсорных ганглиев (в том числе вестибулярных), периферических нервов и задних канатиков спинного мозга. Его причиной в большинстве случаев является биаллельная экспансия пентануклеотидных AAGGG-повторов во 2-м интроне гена *RFC1*. Реже встречаются патогенные экспансии иных конфигураций, смешанные варианты экспансий и компаунд-гетерозиготное носительство экспансии и других мутаций (точковые, делеции) [1, 2].

Заболевание дебютирует после 35 лет (чаще в возрасте 50–60 лет), являясь одной из наиболее распространенных в мире форм среди наследственных атаксий у пациентов взрослого возраста [3]. Ядром клинической картины является прогрессирующая сенситивно-мозжечковая атаксия, двусторонняя вестибулопатия, хронический кашель, автономные нарушения (ортостатическая гипотензия, констипация, гиперактивный мочевого пузыря). При нейровизуализации обнаруживают атрофию червя и латеральных отделов полушарий мозжечка, атрофию спинного мозга, реже — повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2 от задних канатиков спинного мозга [4]. Отоневрологические исследования (проба Хальмаги, исследование динамической остроты зрения, битермальный калорический тест, вращательный тест) позволяют выявить признаки двусторонней вестибулопатии.

В большинстве случаев диагностика синдрома CANVAS не вызывает затруднений, особенно при наличии в семье sibсов с аналогичной клинической картиной. В некоторых случаях (изолированная сенсорная полиневропатия и кашель, неполные фенотипы) диагностика данного заболевания может вызывать определенные сложности. Дифференциально-диагностический круг включает в себя ряд наследственных атаксий с сенсорной полиневропатией (атаксия Фридрейха, *POLG*-ассоциированные заболевания и др.), целиакию, нейроинфекции (спинная сухотка, ВИЧ-ассоциированная миелопатия и полиневропатия), дефицит витаминов (B1, B6, B9, B12,

Е) и меди, системные заболевания соединительной ткани, нейросаркоидоз, мозжечково-сенситивную атаксию при злоупотреблении алкоголем [5].

Публикации, посвященные исследованию синдрома CANVAS в России, единичны [6, 7]. В данной статье представлены описания двух клинических случаев, наиболее показательных с точки зрения дифференциального диагноза и клинической картины.

Материал и методы. В Научном центре неврологии РАН с 2019 г. проводится ДНК-диагностика синдрома CANVAS методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дополнительными праймерами на область AAGGG-повторов гена *RFC1* с последующим фрагментным анализом и секвенированием области повторов по Сэнгеру.

С 2019 по 2024 г. верифицированы 40 пациентов с данным диагнозом (25 женщин) в возрасте $64,2 \pm 10,1$ года (от 38 до 84 лет) и длительностью заболевания $10,4 \pm 6,4$ года (от 2 до 30 лет). В большинстве случаев клиническая картина заболевания была типичной и соответствовала «полному» синдрому CANVAS.

Видеоокулографию (БОГ) проводили с использованием EyeSeeCam Sci system (EyeSeeTec GmbH, Мюнхен, Германия). В протокол БОГ были включены следующие тесты: вертикальные и горизонтальные рефлекторные и произвольные саккады, плавное слежение по горизонтали и вертикали, тест на фиксацию взора, тест на подавление вестибулоокулярного рефлекса, видеопроба Хальмаги (vHIT — video head impulse test).

Наличие билатеральной вестибулопатии оценивали согласно критериям общества Барани, в том числе по видеоокулографическому критерию (соотношение скоростей движения глаз/головы (gain) < 0,6 билатерально) [8].

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Клиническое наблюдение № 1. Пациентка Д., 58 лет. С 49 лет беспокоит шаткость при ходьбе (больше в темноте). В возрасте 56 лет перенесла холецистэктомию (желчнокаменная болезнь), после чего возникло резкое ухудшение состояния в виде нарастающей шаткости, неустойчивости, неловкости в руках. В течение последующих двух лет симптомы прогрессировали, появилась тошнота, эпизоды рвоты, снизилась вкусовая чувствительность.

В неврологическом статусе отмечались гипогевзия, взор-индуцированный нистагм, прерывистые медленные следящие движения глаз, легкая дизартрия. Сила мышц конечностей сохранена, мышечный

тонус снижен. Глубокие рефлексы с рук и коленные оживлены, ахилловы снижены. Выраженная неустойчивость в пробе Ромберга при закрытии глаз падает. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией и интенционным тремором. Мозаичное снижение поверхностной чувствительности в конечностях, снижение болевой чувствительности на туловище по проводниковому типу с дерматома Th8. Суставно-мышечная чувствительность сохранена. Вибрационная чувствительность снижена на уровне стоп и колен. Походка атактическая, на широкой основе, тандемная ходьба невозможна. Тазовые функции не нарушены.

Семейный анамнез: наследственность не отягощена.

На МРТ головного мозга обнаружены атрофические изменения полушарий и червя мозжечка (рис. 1).

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ): выявлены признаки генерализованного поражения сенсорных нервов — сенсорные ответы ни одного из исследованных нервов рук и ног не регистрируются; признаки поражения моторных волокон не обнаружены.

С учетом данных ЭНМГ, в первую очередь был исключен сахарный диабет как причина хронической сенсорной полиневропатии. Затем проводился дифференциальный диагноз с приобретенными формами мозжечковых атаксий, исключены аутоиммунный, токсический генез заболевания, а также целиакия и системные заболевания соединительной ткани (синдром Шегрена, системная красная волчанка и системная склеродермия).

МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга: выявлены диффузные изменения в задних канатиках спинного мозга, а также атрофические изменения спинного мозга на шейном и верхнегрудном уровнях (рис. 2).

Для исключения демиелинизирующего заболевания и нейроинфекций проведена люмбальная пункция — в ликворе белок, цитоз и глюкоза в норме, выявлен 1-й тип синтеза олигоклонального IgG. Также были исключены хронические инфекционные миелопатии: ВИЧ-ассоциированная, нейросифилис, лайм-боррелиоз.

С учетом клинической картины, данных анамнеза (эпизоды рвоты, холецистэктомия в анамнезе) и нейровизуализации, был предположен дефицитарный генез сенситивно-мозжечковой атаксии (фуникулярный миелоз), однако уровни витамина B12, фолиевой кислоты, гомоцистеина, витамина E и меди находились в пределах референсных значений.

В 2019 г. выполнена ВОГ, в результате чего по результатам видеопробы Хальмаги выявлена выраженная симметричная двусторонняя вестибулопатия (рис. 3). Кроме того, зарегистрированы глазодвигательные симптомы, характерные для нарушения функции мозжечка: слабо выраженный горизонтальный взор-индуцированный нистагм с вертикальным компонентом вниз, рикошетный нистагм, а также саккадический характер плавного слежения. Помимо

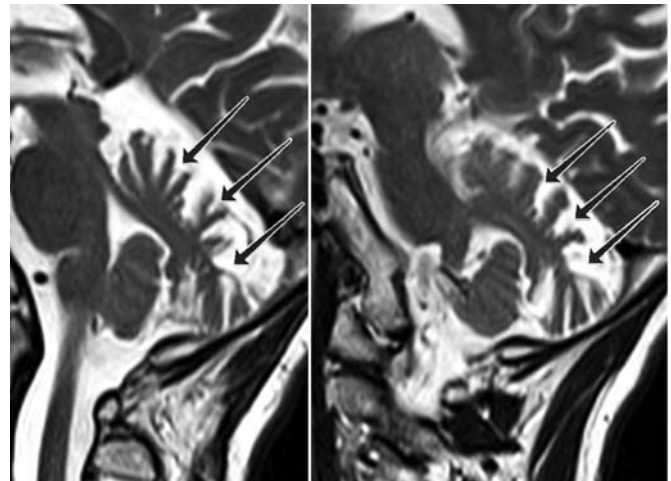


Рис. 1. МРТ головного мозга, режим Т2, сагиттальная плоскость. Наблюдается уменьшение объема и истончение листков червя (преимущественно) и полушарий мозжечка, компенсаторное расширение близлежащих отделов субарахноидального пространства (стрелки)

Fig. 1. MRI of the brain, sagittal T2 weighted images. There is volume loss of the vermis (predominantly) and cerebellar hemispheres with ex vacuo dilatation of the adjacent subarachnoid space (arrows)

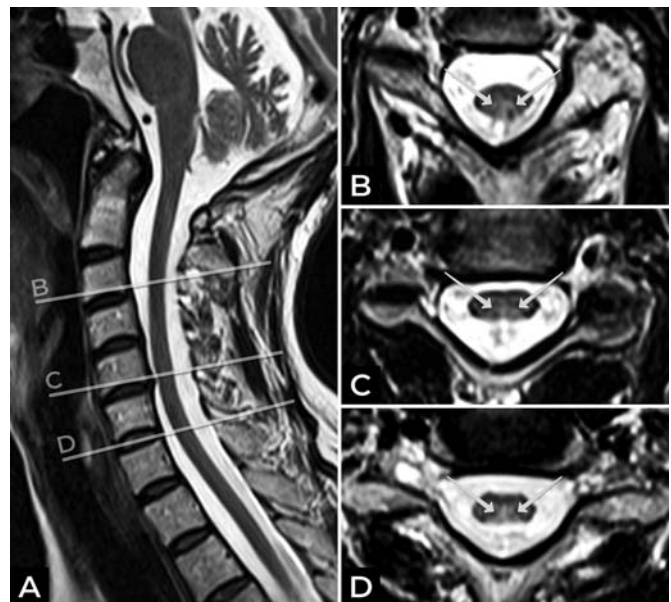


Рис. 2. МРТ шейного и верхнегрудного отделов позвоночника и спинного мозга, режим Т2. А — сагиттальная плоскость, срединный срез, В, С, D — аксиальная плоскость, уровни представленных срезов обозначены графически на изображении «А». Отмечается умеренное истончение спинного мозга на шейном и верхнегрудном уровнях. В области задних канатиков спинного мозга определяются диффузные изменения (стрелки) слабо повышенного МР-сигнала в режиме Т2, которые достоверно не визуализируются на сагиттальных срезах, в т.ч. в режиме Т2 STIR (не представлен)

Fig. 2. MRI of the cervical and upper thoracic spine and spinal cord, T2 weighted images. A — sagittal T2, midline slice, B, C, D — axial T2, the levels of the presented slices are marked on image «A». Moderate thinning of the spinal cord at the cervical and upper thoracic levels is noted. Axial T2 weighted MR images demonstrate the weakly diffuse hyperintensity along the dorsal columns of the spinal cord (arrows). These changes are not reliably visualized on sagittal T2 weighted images, including T2 STIR (not presented)

этого, обнаружено снижение скорости произвольных саккад по горизонтали и вверх, что указывает на вовлечение в патологический процесс стволовых глазодвигательных центров среднего мозга и моста.

С учетом полученных данных, проведена ДНК-диагностика синдрома CANVAS, выявлена биаллельная экспансия AAGGG-повторов в гене *RFC1*, что позволило верифицировать диагноз.

Клиническое наблюдение № 2. Пациентка П., 74 лет. С 60 лет стала ощущать зябкость в стопах, а также приступы сухого кашля, что было расценено как проявления хронического бронхита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В 62 года впервые отметила онемение и снижение температурной чувствительности в стопах, в 64 года появилась шаткость при ходьбе, онемение постепенно распространилось до уровня колен.

В возрасте 65 лет клинически установлен диагноз «хроническая полиневропатия неясного генеза». По данным стимуляционной ЭНМГ выявлено грубое изолированное поражение сенсорных волокон нервов рук и ног, моторные волокна интактны. Проходила стационарное обследование и лечение по месту жительства, проведена люмбальная пункция — в ликворе цитоз, белок и глюкоза в норме. Исключены хронические дизиммунные невропатии, в том числе атипичный (сенсорный) вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, диабетическая полиневропатия,

токсический и дефицитарный генез поражения нервов. Проводимая нейрометаболическая терапия, витамины группы В — без эффекта.

В возрасте 70 лет из-за частых падений стала ходить с односторонней опорой. В 72 года отметила снижение чувствительности и нарушения мелкой моторики в кистях, стала передвигаться с опорой на ходунки.

Семейный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен.

В неврологическом статусе определялся горизонтальный взор-индуцированный нистагм, прерывистые медленные следящие движения глазных яблок, диплопия при взгляде прямо. Дизартрии и дисфагии нет. Сила мышц сохранена, мышечный тонус диффузно снижен. Легкий псевдоатетоз в пальцах кистей. Глубокие рефлекс низкие, коленный рефлекс справа и ахилловы отсутствуют. В пробе Ромберга не стоит выраженная сенситивная атаксия. Титубация туловища в положении стоя. Координаторные пробы выполняет с дисметрией и интенционным тремором. Гипестезия по полиневропатическому типу: в руках до уровня середины предплечья, в ногах — до уровня коленных суставов. Аграфестезия в дистальных отделах конечностей. Вибрационная чувствительность отсутствует в руках и ногах, сохранена с уровня ключицы. Суставно-мышечная чувствительность умеренно нарушена в суставах пальцев кистей, отсутствует в суставах пальцев стоп. Императивные позывы к мочеиспусканию, запоры.

МРТ шейного и грудного отделов позвоночника: интрамедуллярная ликворная полость в шейном и верхнегрудном отделах спинного мозга. Консультирована нейрохирургом: сирингомиелия на уровне C4–Th3, хирургическое лечение не показано.

С учетом наличия легкой мозжечковой симптоматики (нистагм, нарушение плавного слежения глазами), выполнена МРТ головного мозга — выявлены немногочисленные очаги микроангиопатии (Fazekas 1) без признаков атрофического процесса структур задней черепной ямки.

Повторно проведена стимуляционная ЭНМГ: выявлены выраженные сенсорные невропатические нарушения первично аксонального типа с более грубым поражением сенсорных нервов ног (сенсорные ответы в нервах ног не регистрируются, в нервах рук удалось зарегистрировать низкоамплитудный S-ответ левого срединного нерва). В моторных нервах аксональные нарушения выявлены лишь при исследовании общего малоберцового нерва правой ноги.

Клиническая картина заболевания (сенситивно-мозжечковая атаксия с грубой сенсорной аксональной полиневропатией) не соответствовала проявлениям выявленной сирингомиелии, в связи с чем выполнено ВОГ-исследование: при проведении видеопробы Хальмаги зарегистрированы данные, указывающие на наличие симметричной двусторонней вестибулопатии, затрагивающей все ветви вестибулярных нервов. Также зарегистрированы нарушение плавного слежения, спонтанный нистагм вниз и горизонтальный взор-индуцированный нистагм, что

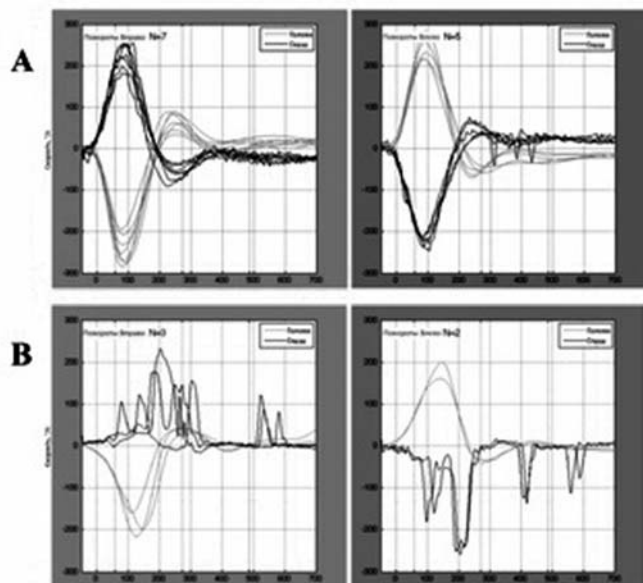


Рис. 3. Вестибулоокулярный рефлекс по данным видеопробы Хальмаги у здорового испытуемого (А) и у пациента с CANVAS (В). Приращение скоростей составило: 0,92 и 0,94 (А), 0,24 и 0,32 (В) для поворотов головы вправо и влево, соответственно. На нижних изображениях обращают на себя внимание скрытые (коротколатентные) и явные (длиннолатентные) корригирующие саккады

Fig. 3. Vestibulo-ocular reflex in the healthy control (A) and in the CANVAS patient (B) assessed by video head impulse test. Gain was 0.92 and 0.94 (A), 0.24 and 0.32 (B) for rightward and leftward impulses respectively. Covert (short-latency) and overt (long-latency) corrective saccades can be seen on the lower part of the picture

может указывать на нарушение функции мозжечка. Кроме того, выявлено, что скорость произвольных саккад по нижней границе нормы, что может указывать на поражение ядер ствола мозга.

Таким образом, обнаруженная двусторонняя вестибулопатия в сочетании с признаками поражения мозжечка и сенсорных нервов, а также хронический кашель и возраст начала заболевания позволили предположить синдром CANVAS, который был верифицирован молекулярно-генетическими методами (биаллельная экспансия AAGGG-повторов в гене *RFC1*).

Обсуждение. Приведенные клинические наблюдения демонстрируют сложности, которые могут возникнуть при диагностике синдрома CANVAS. В последние годы стало известно, что CANVAS является наиболее частым, но не единственным фенотипом *RFC1*-ассоциированных заболеваний: имеются данные о поражении мотонейронов передних рогов спинного мозга, пирамидных трактов, развитии паркинсонизма с формированием телец Леви, а также об изолированном хроническом кашле и сенсорной полиневропатии в верифицированных случаях синдрома CANVAS [9, 10]. Таким образом, различное сочетание данных синдромов формирует широкий спектр клинических проявлений и значительное фенотипическое разнообразие заболеваний, связанных с мутациями в гене *RFC1*.

В клиническом наблюдении № 1 наблюдался преимущественно миелопатический фенотип заболевания с атрофией спинного мозга, диффузными изменениями в задних канатиках, пирамидным синдромом и проводниковыми расстройствами поверхностной чувствительности, что потребовало исключения большого числа заболеваний, для которых характерно развитие хронических миелопатий. Важным этапом диагностики стало проведение ВОГ, что позволило выявить двустороннюю вестибулопатию и в дальнейшем верифицировать диагноз. Наблюдавшаяся гипогевзия, вероятнее всего, была связана с дегенерацией сенсорных ганглиев черепных нервов (VII, IX, X пары), что характерно для синдрома CANVAS [9]. Хроническая тошнота и рвота также были описаны ранее при данном заболевании как проявления вегетативной дисфункции [11].

Клиническое наблюдение № 2 характеризовалось преимущественно полиневропатическим симптомокомплексом, в связи с чем дифференциальный диагноз проводился с сенсорными полиневропатиями различного генеза. Несмотря на отсутствие атрофических изменений мозжечка, признаки его поражения выявлялись при анализе глазодвигательных нарушений, которые были объективизированы при проведении ВОГ. Решающим в постановке диагноза также было обнаружение вестибулярной арефлексии. Другим важным симптомом при синдроме CANVAS является хронический кашель, который часто предшествует другим неврологическим проявлениям. По разным данным, кашель наблюдается у 60–93% пациентов, однако его генез до конца не ясен [11, 12]. Обнаруженная у пациентки

синдромии, вероятнее всего, не являлась клинически значимой, а имеющаяся клиническая картина полностью соответствовала синдрому CANVAS.

Заключение. В большинстве случаев синдром CANVAS характеризуется типичным фенотипом и не вызывает диагностических сложностей. При наличии атипичных проявлений важным этапом диагностики является тщательный анализ клинической картины в сопоставлении с данными дополнительных методов обследований. Применение ВОГ часто имеет решающее значение в постановке диагноза, позволяя выявить признаки поражения мозжечка и двустороннюю вестибулопатию. Необходимы дальнейшие исследования с детальным анализом клинических особенностей *RFC1*-ассоциированных заболеваний для создания алгоритмов дифференциальной диагностики заболеваний с комплексными фенотипами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №24-15-00209).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arteche-López A., Avila-Fernandez A., Damian A., Soengas-Gonda E., de la Fuente R.P. et al. New Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome cases are caused by the presence of a nonsense variant in compound heterozygosity with the pathogenic repeat expansion in the RFC1 gene. *Clinical Genetics*. 2023;103(2):236–241. <https://doi.org/10.1111/cge.14249>
2. Dominik N., Magri S., Currò R., Abati E., Facchini S., Corbetta M. et al. Normal and pathogenic variation of RFC1 repeat expansions: implications for clinical diagnosis. *Brain*. 2023;146(12):5060–5069. <https://doi.org/10.1093/brain/awad240>
3. Davies K., Szmulewicz D.J., Corben L.A., Delatycki M., Lockhart P.J. RFC1-Related Disease: Molecular and Clinical Insights. *Neurol Genet*. 2022;8(5):e200016. <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000200016>
4. Cortese A., Tozza S., Yau W.Y., Rossi S., Beecroft S.J., Jaunmuktane Z. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain*. 2020;143(2):480–490. <https://doi.org/10.1093/brain/awz418>
5. Нужный Е.П., Иллариошкин С.Н. Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2020;10(3):27–34. [Nuzhnyi E.P., Illarioshkin S.N. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review. *Neuromuscular Diseases*. 2020;10(3):27–34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-27-34>
6. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Воробьева Е.Г., Иванова Е.О., Шпилюкова Ю.А. и др. Синдром CANVAS — частая форма наследственной атаксии с поздним началом. *Медицинская генетика*. 2020;19(4):51–52. [Nuzhnyi E.P., Abramychева N.Yu., Vorob'eva E.G., Ivanova E.O., Shpilukova Yu.A. et al. CANVAS is a common form of late-onset hereditary ataxia. *Medical Genetics*. 2020;19(4):51–52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.04.51-52>
7. Ключников С.А., Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Протопопова А.О., Селивёрстов Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Клинико-генетический анализ наследственных атаксий: новые формы заболеваний в российских семьях. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2022;2:91–97.

- [Klyushnikov S.A., Nuzhnyi E.P., Abramychева N.Yu., Protopopova A.O., Seliverstov Yu.A., Fedotova E.Yu., Illarionovskiy S.N. Clinical and genetic analysis of hereditary ataxias: new forms of diseases in Russian families. *National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders Bulletin*. 2022;2:91–97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2226-079X-2022-12443>
8. Strupp M., Kim J.S., Murofushi T., Straumann D., Jen J.C., Rosengren S.M., della Santina C.C., Kingma H. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria consensus document of the classification committee of the Barany society. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation*. 2017;27(4):177–189. <https://doi.org/10.3233/VES-170619>
9. Huin V., Coarelli G., Guemy C., Boluda S., Debs R., Mochel F., Stojkovic T., Grabli D. et al. Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions. *Brain*. 2022;145(6):2121–2132. <https://doi.org/10.1093/brain/awab449>
10. Sánchez-Tejerina D., Alvarez P.F., Láinez E., Martínez V.G., Santa-Cruz D.I. et al. RFC1 repeat expansions and cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome: Experience and perspectives from a neuromuscular disorders unit. *J Neurol Sci*. 2023;446:120565. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120565>
11. Guilleminault L., Chazelas P., Melloni B., Magdelaine C., Ville-neuve T. et al. Repeat Expansions of RFC1 in Refractory Chronic Cough: A Missing Piece of the Puzzle? *Chest*. 2023;163(4):911–915. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.11.014>
12. Beijer D., Dohrn M.F., De Winter J., Fazal S., Cortese A., Stojkovic T. et al. RFC1 repeat expansions: A recurrent cause of sensory and autonomic neuropathy with cough and ataxia. *Eur J Neurol*. 2022;29(7):2156–2161. <https://doi.org/10.1111/ene.15310>

Поступила 27.01.2024
Принята к печати 08.06.2024