

Алгоритм диагностики наследственных атаксий

С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

Наследственные атаксии – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний нервной системы, в большинстве случаев прогрессирующих, основной клинической характеристикой которых является расстройство координации движений, обусловленное дегенерацией соответствующих афферентных и эфферентных нейрональных систем. В настоящее время по механизму передачи в поколениях наследственные атаксии подразделяют на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные рецессивные формы, выделяют также спорадические формы с неустановленным или неизвестным механизмом передачи. Наследственные атаксии относятся к одному из сложнейших разделов клинической неврологии и нейрогенетики и привлекают пристальное внимание неврологов вот уже более полутора столетий. Ориентировочная средняя распространенность всех форм наследственных атаксий в популяциях мира составляет около 3–10 случаев на 100 000 населения, что позволяет говорить о них как об одной из наиболее широко распространенных групп среди всех наследственных болезней нервной системы, уступающей по своей частоте лишь наследственным нервно-мышечным заболеваниям. Таким образом, пациенты с данной патологией неизбежно встречаются в клинической практике любого клинического невролога и нейрогенетика.

Термин “атаксия” произошел от греческого слова “атакис”, означающего “не имеющий цели, беспорядочный, запутанный”, и применялся в этих значениях еще со времен Гиппократ в течение длительного периода. В клинической неврологии под атаксией понимается частичная или полная утрата возможности поддерживать нормальную позу и совершать плавные движения (нарушение статики и локомоции). Клинические фенотипы наследственных атаксий варьируют от “чистых” (изолированных) цереbellарных дисфункций до тяжелых мультисистемных синдромов с вовлечением не только мозжечковых систем, но и экстрапиримидных структур, ствола и коры головного мозга. Патолого-анатомическими “мишенями” при различных формах атаксий являются кора мозжечка (в первую очередь клетки Пуркинью), зубчатое и другие ядра мозжечка, верхние, средние и нижние ножки мозжечка, нижние оливы, ядра че-

репных нервов моста, среднего и продолговатого мозга, прямой и перекрещенный спиноцереbellарные тракты, пирамидный путь, спинномозговые ганглии, периферические нервы, подкорковые ганглии, кора полушарий большого мозга. В этой связи наследственные атаксии могут сопровождаться также другими неврологическими и психическими симптомами – расстройствами движений (например, дистониями, хореей, миоклониями и т.д.), полиневропатиями, эпилептиками, когнитивными и личностными нарушениями и др. Обязательным условием успешной дифференциальной диагностики наследственных атактических синдромов является хорошее знание клинической картины и четкое представление о классификации данных заболеваний, что позволяет следовать определенному алгоритму диагностического поиска.

На протяжении всего периода изучения атаксий менялись взгляды на этиопатогенез и природу данных заболеваний, соответственно, изменялась и их классификация – от чисто анатомически-описательной до современной, базирующейся на новейших достижениях молекулярной генетики и клеточной нейробиологии. Установлено, что указанные заболевания могут быть связаны с мутациями нескольких десятков различных генов, что и определяет чрезвычайный фенотипический полиморфизм наследственных атаксий. Нынешний “постгеномный” этап изучения этих заболеваний характеризуется тонким анализом структуры и функции белковых продуктов соответствующих мутантных генов.

Современная классификация основных форм наследственных атаксий, представленная в табл. 1, ярко иллюстрирует всю сложность и многогранность рассматриваемой проблемы. Несмотря на существенные различия генетических дефектов и патологических механизмов, наблюдается значительное перекрытие клинической картины различных нозологических форм атаксий. Наиболее наглядно это можно проследить на примере группы прогрессирующих аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий (СЦА) (табл. 2). Тем не менее тщательный анализ клинического синдрома является важным звеном диагностического процесса, позволяющим клиницисту наметить рациональный план лабораторно-инструментальных обследований. Схематически алгоритм диагностики наследственных атаксий представлен на рисунке. Первый этап обследования включает в себя детальный сбор клинического и семейного анамнеза и тщательную оценку клинического фенотипа заболевания у пациента. В процессе обследования

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения.

Таблица 1. Современная классификация наследственных атаксий и атактических синдромов

Группы атаксий	Синдромы и отдельные нозологические формы	Тип наследования	Генетико-биохимические механизмы развития
Врожденные наследственные мозжечковые атаксии			
Изолированные непрогрессирующие ВМА	Врожденная аплазия червя мозжечка	АД	?
	Младенческая непрогрессирующая мозжечковая атаксия (синдром Квистада)	АР	?
Осложненные формы ВМА	Врожденная непрогрессирующая гипоплазия мозжечка	ХР	?
	Атактические синдромы с множественными врожденными аномалиями и гипоплазией мозжечка (синдром Жубера, синдром СОАСН и др.)	АР	?
	Синдромы врожденной гипоплазии мозжечка с умственной отсталостью (болезнь Нормана, атаксия Кайман, синдром Гиллеспи и др.)	АР	?
	Врожденная сидеробластическая анемия с СЦА (синдром ASAT)	ХР	Нарушение гомеостаза железа митохондрий
Эпизодические и приступообразные атаксии			
Эпизодические атаксии	Эпизодические атаксии 1-го, 2-го, 3-го и других типов	АД	Каналопатии
Наследственные аминокацидурии, органические ацидурии, другие энзимопатии	Болезнь “кленового сиропа”, болезнь Хартнупа, пироглутаминовая ацидурия, цитруллинемия, наследственные гипераммониемии, дефекты β-окисления жирных кислот и др.	АР	Энзимные метаболические дефекты
	Пируватдегидрогеназный дефицит	ХР	Энзимные метаболические дефекты
Хронические прогрессирующие ауtosомно-доминантные СЦА			
СЦА, вызываемые динамическими мутациями (экспансией) нуклеотидных повторов	Экспансия тринуклеотидных CAG-повторов в кодирующей области гена (СЦА1, СЦА2, СЦА3, СЦА6, СЦА7, СЦА17, ДРПЛА)	АД	Полиглутаминовые болезни
	Экспансия тринуклеотидного CAG-повтора в некодирующей области гена (СЦА12)	АД	мРНК-токсичность (?)
	Экспансия других нуклеотидных повторов в некодирующей области гена (СЦА8, СЦА10, СЦА31, СЦА36)	АД	мРНК-токсичность, другие механизмы
СЦА, вызываемые другими типами мутаций	СЦА4, СЦА5, СЦА11, СЦА13–16, СЦА18–23, СЦА25–30, СЦА32, СЦА35	АД	Дефекты транспортных энзимов, рецепторов, каналопатии и др.
Хронические прогрессирующие ауtosомно-рецессивные СЦА			
Атаксии, вызываемые экспансией нуклеотидных повторов	Экспансия тринуклеотидных GAA-повторов (атаксия Фридрейха)	АР	Нарушение гомеостаза железа митохондрий
	Экспансия 12-нуклеотидного полиморфного повтора (миоклонус-эпилепсия Унферрихта–Лундборга)	АР	?
Другие формы атаксий с “фридрейхоподобным” фенотипом	Атаксия Фридрейха 2-го типа	АР	?
	Атаксия с селективным дефицитом витамина Е, абеталипопротеинемия (синдром Бассена–Корнцвейга)	АР	Нарушение метаболизма липопротеинов и α-токоферола
Атаксии с нарушенной репарацией ДНК	Атаксия-телеангиэктазия Луи-Бар, атаксия с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов, пигментная ксеродермия (7 типов), синдром Коккейна, СЦА с аксональной невропатией (SCAN1)	АР	Дефекты репарации ДНК
Атаксии с нарушением конформации клеточных белков	Спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ, лейкоэнцефалопатия с субкортикальными кистами (болезнь Ван дер Кнаапа), синдром 4Н, синдром Маринеску–Шегрена	АР	Нарушение регуляции конформации клеточных белков
Атаксии, ассоциированные с наследственными метаболическими дефектами	Болезнь Рефсума	АР	Пероксисомная болезнь
	Недостаточность биотинидазы	АР	Дефицит биотина
	Церебротендинальный ксантоматоз	АР	Дефект метаболизма холестерина
	Болезнь Лафоры	АР	Нарушение метаболизма гликогена
	Лизосомные болезни накопления – сфинголипидозы: метакроматическая лейкодистрофия, глобидная лейкодистрофия (болезнь Краббе), GM ₂ -ганглиозидозы (болезнь Тея–Сакса), болезнь Ниманна–Пика (тип С), болезнь Гоше 3-го типа; нейрональные цероид-липофуцинозы; гликопротеинозы (сиалидоз, галактосиалидоз) и др.	АР	Дефекты лизосомных гидролаз с внутриклеточным накоплением макромолекул

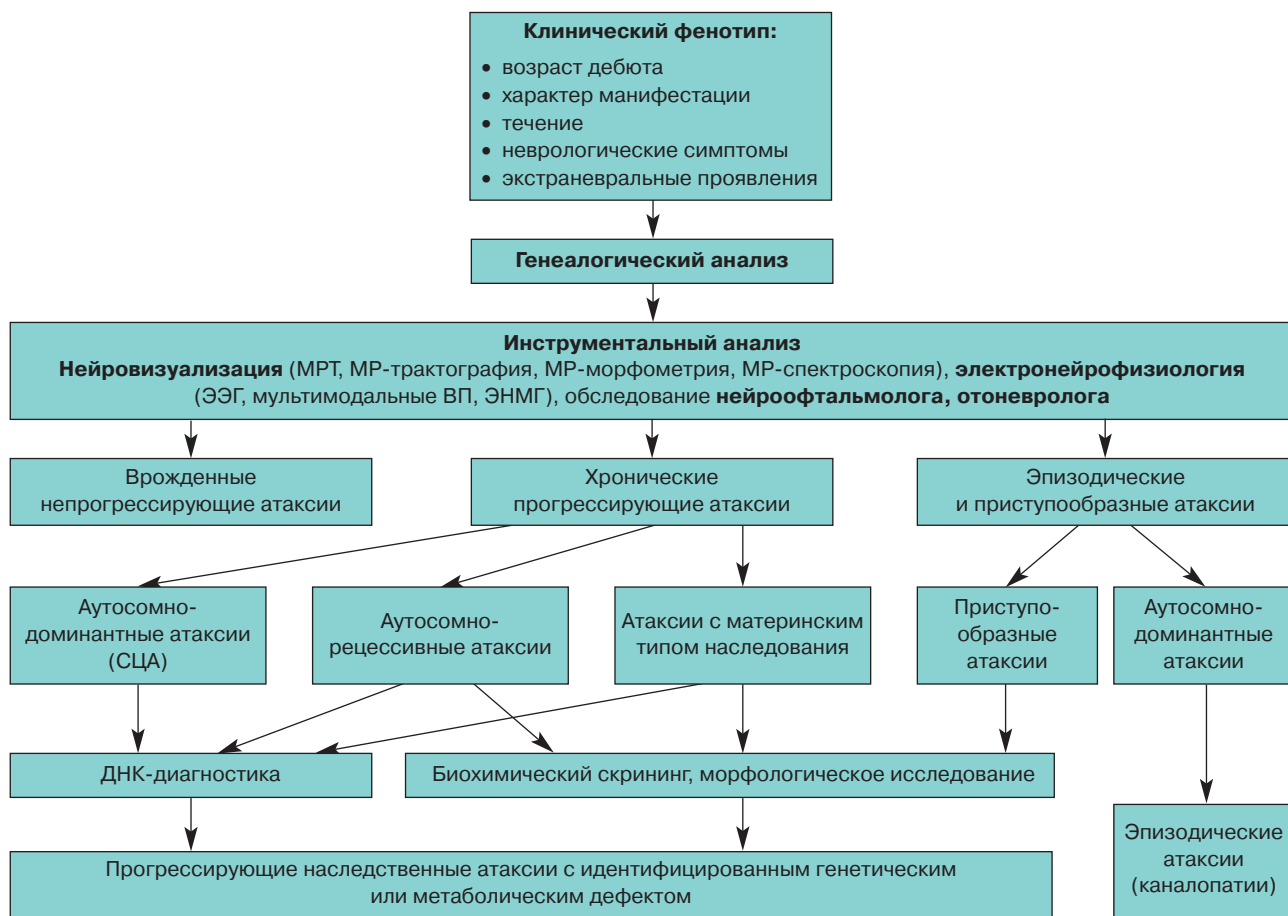
Таблица 1. Окончание

Группы атаксий	Синдромы и отдельные нозологические формы	Тип наследования	Генетико-биохимические механизмы развития
Х-сцепленные прогрессирующие СЦА			
Атаксии с недостаточностью регуляторных белков вследствие мРНК-токсичности	Синдром атаксии/тремора, ассоциированный с фрагильной Х-хромосомой (синдром FXTAS)	ХР	мРНК-токсичность
Другие редкие формы Х-сцепленных атаксий	Фатальная Х-сцепленная атаксия с глухотой и слепотой (синдром Артса), Х-сцепленные спастические атаксии, Х-сцепленная атаксия с поздней деменцией и др.	ХР	?
Атаксии при митохондриальных цитопатиях			
Атаксии, обусловленные мутациями мтДНК	Синдромы MERRF, MELAS, NARP, Кернса–Сейра и другие первичные митохондриальные цитопатии	М	Дефекты дыхательной цепи митохондрий
Атаксии, обусловленные мутациями ядерной ДНК	Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (синдром Ли)	АР	Дефекты дыхательной цепи митохондрий
	Коэнзим-Q10-ассоциированная атаксия	АР	Дефицит коэнзима Q10
	Синдром SANDO (сенсорная атактическая невропатия, дизартрия, офтальмоплегия)	АР	Нарушение межгеномных взаимодействий

Обозначения: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, М – материнский (митохондриальный), ХР – Х-сцепленный рецессивный; ВМА – врожденная мозжечковая атаксия, ДРПЛА – дентаторубропаллидолюсисовая атрофия, СЦА – спиноцеребеллярная атаксия.

проводится широкая дифференциальная диагностика наследственных атаксий с множеством заболеваний и синдромов, представленных в табл. 3. Важнейшими диагности-

ческими критериями являются возраст дебюта заболевания, характер первоначальной манифестации симптомов (острый, подострый, хронический), течение заболевания



Алгоритм диагностики наследственных атаксий. ВП – вызванные потенциалы, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭНМГ – электронейромиография, ЭЭГ – электроэнцефалография.

Таблица 2. Клиническая характеристика различных молекулярных форм аутосомно-доминантных СЦА с экспансией нуклеотидных повторов

Форма СЦА	Клиническая характеристика
СЦА1	Атаксия, пирамидные симптомы, офтальмоплегия
СЦА2	Атаксия, медленные саккады, угнетение сухожильных рефлексов, паркинсонизм
СЦА3	Атаксия, дистония, спастичность, паркинсонизм, невропатия, амиотрофии, офтальмоплегия, феномен “выпученных глаз”, фасцикуляции периоральной мускулатуры
СЦА6	Изолированная атаксия с доброкачественным течением
СЦА7	Атаксия с пигментной дегенерацией сетчатки
СЦА8	Атаксия с доброкачественным течением, сенсорная невропатия
СЦА10	Атаксия, судорожные припадки
СЦА12	Атаксия, медленные саккады, полиневропатия
СЦА17	Атаксия, дистония, припадки, экстрапирамидные симптомы
СЦА31	Изолированная атаксия с доброкачественным течением
СЦА36	Медленно прогрессирующая атаксия с повышением сухожильных рефлексов, амиотрофиями и фасцикуляциями
ДРПЛА	Атаксия, миоклонус-эпилепсия, хорея, деменция

Таблица 3. Заболевания, с которыми необходимо в первую очередь дифференцировать наследственные атаксии

- Рассеянный склероз
- Хроническая недостаточность кровообращения в вертебрально-базиллярной системе
- Инфаркт мозжечка
- Аномалии краниовертебральной области (Арнольда–Киари, Денди–Уокера и др.)
- Атактический вариант детского церебрального паралича
- Нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима–Адамса)
- Объемный процесс задней черепной ямки (невринома VIII пары черепных нервов и др.)
- Интоксикации (хронический алкоголизм, противосудорожные препараты, соли тяжелых металлов)
- Глютеновая атаксия
- Идиопатическая (спорадическая) поздняя мозжечковая атаксия
- Ювенильный вариант болезни Гентингтона (атактическая форма)
- Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова)
- Нейросифилис
- НейроСПИД
- Гипотиреоз
- Паранеопластический процесс (рак легких и бронхов, лимфопролиферативные опухоли и др.)
- Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера
- Системный дефицит витаминов В₁₂, фолиевой кислоты
- Нейроакантоцитоз

(непрогрессирующее, эпизодическое либо неуклонно прогрессирующее). При анализе клинической картины помимо проявлений мозжечкового синдрома обращают внима-

ние на сопутствующие пирамидные или экстрапирамидные, корковые, периферические проявления, свидетельствующие о степени мультисистемности поражения нервной системы. Детально анализируется проприоцептивная чувствительность, что помогает правильно оценить степень вовлеченности спинocerebellарных трактов. Оценивается наличие и степень поражения зрения и слуха, что имеет значение в диагностике ряда наследственных форм атаксий (например, СЦА7, болезни Рефсума и др.). Анализируется степень возможных когнитивных нарушений и сроки их манифестации относительно дебюта заболевания. Далее оцениваются системные соматические проявления заболевания, включая врожденные дисморфии, кардиальные, гепаторенальные и кожные поражения, патологию опорно-двигательного аппарата. Врожденные стигмы и соматические экстраневральные проявления могут быть ключом к диагностике конкретных нозологических форм атаксий (примеры – болезнь Фридрейха, пигментная ксеродермия, атаксия-телеангиэктазия и т.д.). Наконец, проводится детальный анализ родословной пациента с возможным осмотром ближайших родственников, что позволяет определить тип наследования заболевания и окончательно подобрать “батарею” необходимых лабораторно-инструментальных исследований, а также провести медико-генетическое консультирование отягощенной семьи. Нередко в процессе такого осмотра выявляются случаи манифестации заболевания у близких родственников.

Важнейшими из инструментальных методов исследований у пациентов, страдающих наследственными формами атаксий, являются современные методы нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансная томография, позволяющая детально оценить морфологию различных отделов головного и спинного мозга, отчетливо визуализировать атрофию различных отделов мозжечка, подкорковых структур, коры большого мозга, мозгового ствола, оценить степень вовлеченности и характер поражения белого вещества. При наличии возможности и в случае необходимости могут применяться самые современные методики – МР-трактография и воксел-ориентированная морфометрия, дающие дополнительную ценную информацию о морфологии поражения мозжечка и других отделов мозга, включая афферентные и эфферентные проводящие пути. Новейшие методы нейровизуализации предоставляют также уникальную возможность диагностики функциональных и метаболических церебральных нарушений (например, МР-спектроскопия позволяет оценить наличие и степень выраженности метаболического ацидоза при подозрении на митохондриальные цитопатии). Важными методами обследования пациентов с наследственными атаксиями являются также электронейрофизиологические методы – электронейромиография, позволяющая установить вовлеченность мотонейронов либо дифференцировать нейрональные и периферические невральные поражения, и электроэнцефалография, имеющая ключевое значение в диагностике миоклонус-эпилепсий (бо-

лезнь Унферрихта–Лундборга, болезнь Лафоры) и других форм атаксий с судорожным синдромом. Немаловажное значение имеет и исследование мультимодальных вызванных потенциалов (стволовых, зрительных, соматосенсорных, когнитивных), позволяющее установить нарушение функций соответствующих отделов нервной системы. Так, исследование акустических стволовых вызванных потенциалов нередко позволяет зарегистрировать нарушение функций стволовых структур на понтомезэнцефальном уровне на самых ранних стадиях развития прогрессирующих мозжечковых дегенераций. Обязательно проводится офтальмологическое и отоневрологическое обследование.

Правильно проведенный диагностический поиск и четкое отнесение мозжечкового синдрома к той или иной группе наследственных атаксий позволяет перейти к молекулярно-генетическому и биохимическому скринингу с целью идентификации конкретной нозологической единицы. Для многих форм атаксий с известным молекулярным дефектом уже разработаны методы ДНК-диагностики. Алгоритм молекулярной диагностики зависит от качества проведенного клинического, генеалогического и инструментального обследования, позволившего предположить принадлежность атаксии к той или иной группе (см. табл. 1). Так, при всех формах аутосомно-доминантных СЦА с идентифицированными генами возможно непосредственное выявление мутаций, т.е. проведение прямой ДНК-диагностики болезни. Серьезной проблемой при прямой ДНК-диагностике СЦА является генетическая гетерогенность указанных заболеваний и необходимость “перебора” большого числа генов для выявления мутации в одном из них у конкретного больного. Алгоритм ДНК-анализа при этом должен базироваться на двух основных принципах – анализе клинической картины и данных о сравнительной частоте различных форм атаксий в изучаемой популяции. Те или иные особенности клинического синдрома могут позволить заподозрить конкретную генетическую форму атаксии и начать поиск мутации с анализа соответствующего гена. Так, наличие у больного СЦА экстрапирамидной симптоматики позволяет с высокой вероятностью предположить экспансию CAG-повторов в гене СЦА3, при сочетании атаксии с дегенерацией сетчатки в первую очередь требуется исследование гена СЦА7 и т.д. (см. табл. 2). Однако в большинстве случаев аутосомно-доминантные СЦА характеризуются отсутствием патогномичных симптомокомплексов, которые могли бы служить надежными опорными пунктами для выбора “нужного” гена. В такой ситуации последовательность анализа генов определяется частотой отдельных генетических форм атаксий в изучаемой популяции. Например, в России наиболее распространенной формой является СЦА1, а мутации в трех основных генах – СЦА1, СЦА2 и СЦА3 – выявляются суммарно более чем у половины всех больных аутосомно-доминантными СЦА. Исходя из этого, при обследовании больных в российской популяции прямую ДНК-диагностику следует начинать с анализа (CAG)_n-повторов в генах СЦА1, СЦА2 и

СЦА3. Такие же принципы применяются и для выбора алгоритма молекулярной диагностики других групп наследственных атаксий. Отметим, что при подозрении на наличие аутосомно-рецессивной формы атаксии необходимо в первую очередь исключить самую частую форму – болезнь Фридрейха. Согласно современным представлениям, исследование гена болезни Фридрейха (GAA-тест) показано: а) во всех случаях ранних идиопатических атаксий, если причина болезни не ясна и не может быть исключен аутосомно-рецессивный тип наследования; б) в случаях атаксий дегенеративной природы с четким аутосомно-рецессивным наследованием – независимо от возраста дебюта заболевания; в) в случаях спорадических атаксий дегенеративной природы (независимо от возраста) – при наличии в клинической картине хотя бы отдельных симптомов, обычно свойственных атаксии Фридрейха (например, кардиомиопатии, нарушений глубокой чувствительности и т.д.). Такой подход к ДНК-диагностике позволяет с высокой вероятностью гарантировать своевременную адекватную молекулярную диагностику болезни не только в ее “классическом” варианте, но и в случае развития тех или иных многочисленных атипичных клинических вариантов атаксии Фридрейха. Лишь после достоверного исключения наличия у пациента атаксии Фридрейха диагностический поиск направляется в сторону других, более редких и “экзотических” форм рецессивных атаксий.

Как видно из табл. 1, мозжечковая атаксия может быть одним из основных проявлений многих наследственных болезней обмена (аминоацидурий и органических ацидурий, дефектов окисления жирных кислот, болезни Рефсума, лизосомных болезней накопления, митохондриальных цитопатий и др.). Наряду с методами ДНК-анализа большое, нередко решающее значение в диагностике многих форм “метаболических” атаксий имеет использование специфических биохимических маркерных тестов, позволяющих верифицировать конкретные дефекты обмена (ферменты, субстраты и т.д.). Такой полноценный диагностический поиск весьма труден и может быть осуществлен на базе небольшого числа специализированных лабораторий, способных проводить широкий биохимический скрининг плазмы и форменных элементов крови, мочи, ликвора и других биологических жидкостей, а также выполнять морфологическое, гистохимическое и биохимическое исследование биоптатов кожи, скелетных мышц, периферических нервов и других тканей (вплоть до исследования биоптатов мозга). Хорошо и качественно проведенный клинический скрининг, как уже отмечалось выше, позволяет подобрать адекватные маркерные исследования, исключив заведомо неинформативные тесты и снизив общую стоимость обследования. Так, при сочетании мозжечковой атаксии и мультиорганной патологии с поражением энергозависимых органов-мишеней (не только головного мозга, но и миокарда, опорно-двигательного аппарата, мышц, почек) в первую очередь необходимо исключить наличие митохондриальной патологии (синдромы MERRF, MELAS, Керн-

са–Сейра и др.), поэтому показано исследование лактата и пирувата крови (выявление лактат-ацидоза), иммуногистохимия и электронная микроскопия биоптатов скелетных мышц (феномен “рваных красных волокон”) и т.д. При приступообразных атаках детского и юношеского возраста в сочетании с головокружениями, рвотой, олигофренией, дистонией, офтальмоплегией, полиневропатией, специфическим запахом мочи показано исследование крови и мочи на уровень аминокислот с разветвленной цепью и изучение активности дегидрогеназы аминокислот в кожных фибробластах для исключения у пациента болезни “кленового сиропа”. При наличии мультисистемной патологии с прогрессирующей атаксией, параличами, эпилептиками и прогрессирующей задержкой развития у детей или деменцией у взрослых, наличии характерного феномена “вишневой косточки” на глазном дне показано исследование активности гексозаминидазы А в клетках крови (выявление GM₂-ганглиозидоза). Маркером болезни Ниманна–Пика типа С является снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови, патогномичным маркером болезни Рефсума (наследственной полиневропатической атаксии) служит резкое повышение уровня фитановой кислоты в крови и моче. Приведенные примеры иллюстрируют важность клинического скрининга в построении правильной стратегии диагностического поиска при обследовании пациентов с предполагаемыми наследственными атаксиями. Несомненно, молекулярный, биохимический и патоморфологический скрининги взаимно комбинируются и дополняют друг друга, позволяя выставить правильный нозологический диагноз.

Несмотря на существенные успехи молекулярной биологии и нейрогенетики за последние 15–20 лет, подавляющее большинство наследственных атаксий, являясь про-

грессирующими нейродегенеративными заболеваниями, остаются некурабельными. Однако расшифровка молекулярно-биохимических механизмов развития нейродегенеративных заболеваний уже дает возможность проводить точную диагностику большинства наследственных атактических синдромов, что позволяет осуществлять медико-генетическое консультирование отягощенных семей с проведением прогностической и пренатальной ДНК-диагностики и биохимического скрининга, предотвращая появление вторичных случаев заболевания в последующих поколениях. Новые знания о патогенезе наследственных атаксий позволяют у ряда больных проводить достаточно эффективное поддерживающее патогенетическое лечение (коррекция митохондриальной дисфункции при атаксии Фридрейха и митохондриальных цитопатиях, применение субстратспецифической терапии при некоторых лизосомных болезнях накопления, использование нейропротекторов при прогрессирующих СЦА и т.д.). В конечном счете, именно успехи молекулярных нейронаук являются базисом для разработки такого лечения в перспективе.

Рекомендуемая литература

- Иллариошкин С.Н. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М., 2002.
- Иллариошкин С.Н. и др. Наследственные атаксии и паралигии. М., 2006.
- Краснопольская К.Д. Наследственные заболевания обмена веществ: Справочное пособие для врачей. М., 2005.
- Михайлова С.В. и др. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. М., 2011.
- Genetics of Movement Disorders / Ed. by S.-M. Pulst. San Diego, 2003.
- Handbook of Ataxia Disorders / Ed. by T. Klockgether. N.Y., 2000.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610