

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-74-82>

Наследственные спастические параплегии

Р.Ф. Кутлубаева¹, М.А. Кутлубаев¹, Р.В. Магжанов¹, Е.В. Сайфуллина¹, И.М. Хидиятова²⁻⁴

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3;

²Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук»; Россия, 450054 Уфа, проспект Октября, 71;

³ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»; Россия, 450076 Уфа, ул. З. Валиди, 32;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев mansur.kutlubaev@yahoo.com

Наследственные спастические параплегии – группа нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением кортикоспинального тракта, которые проявляются выраженной спастичностью и снижением силы в мышцах нижних конечностей. По клиническим проявлениям выделяют неосложненные (классические) и осложненные формы, по типу наследования – аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные. Механизмы развития наследственных спастических параплегий зависят от формы заболевания и связаны с мисфолдингом белков в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриальной дисфункцией, нарушением метаболизма холестерина и проч. Диагноз наследственных спастических параплегий устанавливается при наличии характерных клинико-анамнестических данных, при исключении других заболеваний центральной нервной системы и подтверждается молекулярно-генетическими методами. Лечение наследственных спастических параплегий симптоматическое.

Ключевые слова: болезнь Штрюмпеля, наследственные спастические параплегии, патогенез, диагностика, лечение

Для цитирования: Кутлубаева Р.Ф., Кутлубаев М.А., Магжанов Р.В. и др. Наследственные спастические параплегии. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):74–82. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-74-82>

Hereditary spastic paraplegias

R.F. Kutlubaeva¹, M.A. Kutlubaev¹, R.V. Magzhanov¹, E.V. Sayfullina¹, I.M. Khidiyatova²⁻⁴

¹Bashkir State Medical University; 3 Lenina St., Ufa 450000, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Scientific Center of Russian Academy of Sciences; 71 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

³Ufa University of Science and Technology; 32 Z. Validi St., Ufa 450076, Russia;

⁴Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Mansur Amirovich Kutlubaev mansur.kutlubaev@yahoo.com

Hereditary spastic paraplegias represent a group of hereditary neurodegenerative disorders predominantly affecting corticospinal tracts which manifest with prominent spasticity and reduced power in the muscles of the lower limbs. According to clinical signs hereditary spastic paraplegias are divided into uncomplicated (classic) and complicated forms, according to the nature of inheritance – into autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked. Mechanisms of the development of hereditary spastic paraplegias depend on the form and could be associated with misfolding of the proteins in endoplasmic reticulum, mitochondrial dysfunction, changes in the cholesterol metabolism etc. Diagnosis is made after exclusion of other disorders of the central nervous system and could be confirmed by molecular genetic methods. Treatment of hereditary spastic paraplegias is symptomatic.

Keywords: Schtrumpel disease, hereditary spastic paraplegias, pathogenesis, diagnosis, treatment

For citation: Kutlubaeva R.F., Kutlubaev M.A., Magzhanov R.V. et al. Hereditary spastic paraplegias. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):74–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-74-82>

Введение

Наследственные спастические параплегии (НСП) представляют собой группу нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением кортикоспинального тракта, которые проявляются выраженной спастичностью и снижением силы в мышцах нижних конечностей [1].

Первое описание НСП принадлежит немецкому невропатологу Эрнсту Адольфу фон Штрюмпелю. Через 8 лет, в 1888 г., Морис Лорен провел полное клинико-анатомическое исследование заболевания. В середине XX века Шварц описал патологоанатомическую картину НСП с изменениями преимущественно в кортикоспинальном тракте и задних канатиках спинного мозга. В начале 1980-х годов Анита Хардинг провела анализ клинической картины НСП и предложила ее разделение на неосложненную и осложненную формы. Исследования последних лет позволили выявить более 100 генетических локусов, дефекты в которых могут привести к развитию НСП [1–3].

Распространенность различных форм НСП варьирует от 1,8 до 9,8 случая на 100 тыс. населения в различных популяциях [2–5]. В Европе она составляет около 3–10 случаев, а в Японии – 0,2 случая на 100 тыс. населения [4, 6]. В Республике Башкортостан, по нашим данным, распространенность НСП составила 3,5 случая на 100 тыс. населения [2].

Классификации наследственных спастических параплегий

Предложено несколько классификаций НСП: клиническая, генетическая, патофизиологическая. НСП в первую очередь подразделяются на неосложненные формы с исключительным поражением пирамидной системы и осложненные формы – с дополнительными неврологическими и экстракраневральными проявлениями [6]. Мутации в одном и том же гене могут приводить к развитию как неосложненной, так и осложненной формы болезни [7].

К осложненным формам НСП также относятся варианты болезни, при которых выявляются изменения на сканах магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, представленные гипомиелинизацией, истончением мозолистого тела, гидроцефалией, атрофией мозжечка или спинного мозга [8–10].

В зависимости от возраста манифестации выделяют НСП I типа – с ранним началом, до 35 лет, и НСП II типа (классическую форму) – с дебютом после 35 лет [4]. По типу наследования описаны аутосомно-доминантные формы (SPG3A, SPG4, SPG6, SPG8, SPG9A, SPG10, SPG12, SPG13, SPG17, SPG19, SPG29, SPG31, SPG33, SPG36, SPG37, SPG38, SPG41, SPG42, SPG56A, SPG72, SPG73, SPG80, формы, ассоциированные с мутациями в генах *KCNA2*, *ERLIN2*, *ATPIA1*, *DNM2*), аутосомно-рецессивные формы (SPG5, SPG7, SPG9B, SPG11, SPG14, SPG15, SPG18, SPG20, SPG21,

SPG23, SPG24, SPG25, SPG26, SPG27, SPG28, SPG30, SPG32, SPG35, SPG39, SPG43, SPG44, SPG45/SPG65, SPG46, SPG47, SPG48, SPG49, SPG50, SPG51, SPG52, SPG53, SPG54, SPG55, SPG56, SPG57, SPG58, SPG59, SPG60, SPG61, SPG62, SPG63, SPG64, SPG66, SPG67, SPG68, SPG69, SPG70, SPG71, SPG72, SPG74, SPG75, SPG76, SPG77, SPG78, SPG79, SPG81, SPG82, SPG83, SPG84, SPG85, SPG86, SPG87, SPG88) и X-сцепленные формы (SPG1, SPG2, SPG16, SPG22, SPG34). Спастический парапарез описан и при определенных мутациях в генах митохондриальной ДНК (*MT-ATP6*, *MT-TI*, *MT-CO3*, *MT-ND4*), но он является одним из проявлений мультисистемной картины митохондриального заболевания, поэтому отдельное выделение подгруппы спастических параплегий с митохондриальным наследованием является спорным. По патофизиологическим механизмам развитие НСП может быть связано с нарушением транспорта белков (SPG3A, SPG4, SPG10, SPG11, SPG20, SPG22, SPG30, SPG53, SPG58, SPG59, SPG60, SPG88), с митохондриальной дисфункцией (SPG7, SPG13, SPG20, SPG28, SPG31, SPG43, SPG55, SPG74, SPG77, SPG83), с дисфункцией эндоплазматического ретикула (ЭПР) (SPG3A, SPG4, SPG12, SPG18, SPG31, SPG57, SPG61, SPG62, SPG72, SPG73, SPG86), с нарушением обмена липидов и ганглиозидов (SPG5A, SPG26, SPG28, SPG35, SPG39, SPG42, SPG46, SPG54, SPG56, SPG66, SPG67, SPG81, SPG82, SPG84, SPG86), с нарушением пуринового обмена (SPG63, SPG64, SPG65), с миелинопатией (SPG1, SPG2, SPG75) [4].

Клинические особенности наследственных спастических параплегий

В клинической картине пациентов как с неосложненной, так и с осложненной НСП доминируют моторные нарушения в виде медленно прогрессирующего нижнего спастического парапареза с характерным нарушением походки [2]. Спастичность, как правило, наиболее выражена в мышцах задней поверхности бедра, четырехглавой мышце, приводящей мышце бедра, икроножной и камбаловидной мышцах, в то время как слабость – в подвздошно-поясничной мышце, мышцах задней поверхности бедра и передней большеберцовой мышце. Степень пареза и спастичности может варьировать. В одних случаях наблюдается выраженное повышение мышечного тонуса без снижения силы, в других – степень пареза и спастичности сопоставимы. В неврологическом статусе многих пациентов также отмечается оживление глубоких рефлексов с верхних конечностей без клинически значимых двигательных нарушений. Реже у пациентов с НСП выявляется легкое снижение глубокой чувствительности (обычно нарушается вибрационное чувство в ногах) за счет распространения дегенеративного процесса на задние канатики спинного мозга [10]. У пациентов с НСП могут развиваться нарушения мочеиспускания за счет детрузор-сфинктерной диссинергии и гиперактивности

детрузора, а также недержание кала [11]. При осложненных формах НСП наблюдается целый ряд дополнительных симптомов, которые представлены в табл. 1 [4]. Наиболее часто встречаются ассоциации с нейропатиями, когнитивными нарушениями и атаксией. Наличие в клинической картине наряду со спастичностью атаксии позволило выделить фенотип «спастичность + атаксия» и определить спектр заболеваний, помимо НСП, симптоматика которых включает данное сочетание.

Патоморфологические изменения при наследственных спастических параплегиях

Основные механизмы развития НСП связаны с аксональной дегенерацией центральных мотонейро-

нов нижних конечностей, у большинства пациентов с НСП выявляются нейровизуализационные признаки атрофии кортикоспинального тракта, а также задних канатиков спинного мозга [12]. Уменьшение объемов мозолистого тела, головного мозга и мозжечка у пациентов с НСП описано в проспективном исследовании М.С. Jr. França и соавт. [13].

Патоморфологические изменения в центральной нервной системе у пациентов с НСП варьируют в зависимости от генотипа. У пациентов с SPG4 выявляются признаки атрофии белого и серого вещества спинного мозга, изменения в головном мозге характеризуются снижением объема таламуса, хвостатого ядра, красного ядра и мозолистого тела [14]. Для пациентов

Таблица 1. Клиническая классификация наследственных спастических параплегий

Table 1. Clinical classification of hereditary spastic paraplegias

Форма НСП Form of HSP	Характер симптомов Symptom profile	Клинические проявления Clinical presentation	
Неосложненная НСП Uncomplicated HSP	Спастический пара- или тетрапарез в сочетании с легким снижением глубокой чувствительности и дисфункцией тазовых органов Spastic para- or quadripareisis in combination with mild reduction of proprioception and dysfunction of pelvic organs		
Осложненная НСП Complicated HSP	Неврологические Neurological	Мозжечковая недостаточность Cerebellar dysfunction	Мозжечковая атаксия Cerebellar ataxia
		Когнитивные нарушения Cognitive impairment	Деменция, задержка умственного развития Dementia, intellectual disability
		Эпилепсия Epilepsy	
		Нейропатии Neuropathies	Аксональная или демиелинизирующая полинейропатия с вегетативными и сенсорно-моторными нарушениями Axonal or demyelinating polyneuropathy with autonomic and sensorimotor changes
		Миопатии Myopathies	Птоз, наружная офтальмоплегия Ptosis, external ophthalmoplegia
		Психические нарушения Mental disorders	Психозы Psychoses
		Экстрапирамидные нарушения Extrapyramidal disorders	Хорея, паркинсонизм, дистония Chorea, parkinsonism, dystonia
	Экстракраниальные Extraneural	Поражение глаз Eye disorders	Атрофия зрительных нервов, нейропатия зрительных нервов, пигментный ретинит, катаракта, макулярная дегенерация Atrophy of optic nerve, optic neuropathy, retinitis pigmentosa, cataract, macular degeneration
		Поражение опорно-двигательного аппарата Disorders of musculoskeletal system	Сколиоз, дислокация тазобедренного сустава, различные деформации стопы Scoliosis, dislocation of the hip, various deformities of the foot
		Аномалии развития Developmental anomalies	Макро- или микроцефалия, низкорослость, дисморфизм лица и др. Macro- and microcephaly, short stature, dysmorphism of the face, etc.

Примечание. НСП – наследственная спастическая параплегия.

Note. NSP – hereditary spastic paraplegia.

с SPG3A нейровизуализационные изменения в спинном и головном мозге не характерны. У пациентов с SPG7 описаны поражения белого вещества вокруг мозолистого тела и атрофия мозжечка, которая коррелировала с явлениями мозжечковой атаксии. У пациентов с SPG8 описаны признаки двусторонней атрофии коры пре- и постцентральной извилин, а также бледного шара. Атрофия спинного мозга, агенезия/гипоплазия мозолистого тела, грубые изменения в коре, белом веществе больших полушарий, а также в мозжечке наблюдаются у пациентов с SPG11 [9, 15].

Молекулярно-генетические механизмы развития наследственных спастических параличей

Как было показано ранее, формы НСП подразделяются по нарушению клеточных процессов: дисфункции эндоплазматического ретикулума или митохондрий, белкового транспорта, миелинизации, метаболизма липидов, ганглиозидов, пуринов и др. [5, 7]. При ряде форм НСП нарушаются несколько взаимосвязанных процессов. Наибольшее число работ было посвящено мутациям в гене *SPAST*, которые приводят к развитию SPG4, одной из наиболее частых форм НСП. Этот ген кодирует спастин – белок из группы АТФ-аз, разрывающий стабильные ацетилованные микротрубочки. В результате синтеза аномального спастина нарушается транспорт в микротрубочках митохондрий и перокси-сом. В ЭПР из-за нарушения шапероновой активности спастина и в результате мисфолдинга накапливаются белки с неправильной четвертичной структурой (стресс ЭПР). Данные изменения усиливают окислительный стресс, повышают чувствительность к активным формам кислорода, в частности, к гидроксиду водорода. На клеточном уровне это ведет к набуханию аксонов, нарушению процессов внутриклеточной регенерации и аксональной дегенерации [16]. Дисфункция ЭПР и, как следствие, нарушение процесса фолдинга белков лежат в основе развития SPG3, связанной с мутациями в гене атластин 1 (*ATL1*) [17], а также SPG31, связанной с мутациями в гене *REEP1* (receptor expression enhancing protein 1) [18]. Наряду с функциями формирования и функционирования ЭПР и молекулярного транспорта, белки спастин и атластин 1 вовлечены в регуляцию рецептор-опосредованного сигналинга. Эти белки, а также белки спартин (ген *KIAA0610*) и *NIPA1* (nonimprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome 1, ген *NIPA1*) являются ингибиторами сигнального пути костного морфогенетического белка, важного для многих процессов развития, в том числе для аксонального роста и функционирования синапсов [19]. Мутации в генах *KIAA0610* и *NIPA1* обуславливают формы SPG20 и SPG6 соответственно.

Механизмы развития SPG11 связаны с нарушением синтеза белка спатаксина. В нейронах, полученных от пациентов с SPG11, отмечалось нарушение про-

цессов клеточной пролиферации и нейрогенеза как следствие снижения синтеза белков, участвующих в регуляции клеточного цикла [20].

Механизмы развития одной из частых аутосомно-рецессивных форм – SPG7 – связаны с нарушением синтеза белка параплегина – цинк-зависимой металлопротеиназы, расположенной на внутренней поверхности митохондрий [21]. В итоге у пациентов развиваются митохондриальная дисфункция и нарушение процесса окислительного фосфорилирования [22, 23]. Другая аутосомно-рецессивная форма НСП – SPG5, связанная с геном *CYP7B1*, развивается вследствие нарушения внутриклеточного метаболизма холестерина [22]. Развитие X-сцепленной рецессивной формы SPG2 обусловлено нарушением процессов миелинизации вследствие изменения функции *PLP1* – наиболее распространенного белка миелина центральной нервной системы [24]. Ген *PLP1*, как и ряд других генов, ассоциирован, помимо соответствующей НСП, с другим заболеванием – лейкодистрофией Пелицеуса–Мерцбахера. Дополнительные примеры: ген *ATL1* ассоциирован с наследственной сенсорной нейропатией (#613708), *BSCL2* – с дистальной моторной нейропатией (#619112), врожденной липодистрофией (#269700), *SPG11* – с наследственной моторно-сенсорной нейропатией 2X (#616668), с ювенильным боковым амиотрофическим склерозом (#602099) [1]. Это связано с разнообразием мутаций в данных генах, их патогенетической ролью в функционировании соответствующих белков.

Диагностика

Диагностика НСП при наличии типичной клинической картины и положительного семейного анамнеза не представляет значительных трудностей. Сложнее установить диагноз НСП в случае развития мутации *de novo* [25].

Дополнительные методы исследования используются для исключения других заболеваний нервной системы. В редких случаях можно обнаружить характерные изменения по данным МРТ головного и спинного мозга. Во многих случаях выявляются признаки атрофии спинного мозга, они неспецифичны для каких-то конкретных вариантов НСП. При SPG11 и SPG15 выявляется симптом «уши рыси» – симметричное повышение сигнала у передних рогов боковых желудочков по данным МРТ в режиме T2/FLAIR [26].

Электрофизиологические методы исследования выявляют неспецифические изменения. Показатели стимуляционной электронейромиографии при НСП, как правило, в пределах нормы, но могут наблюдаться сопутствующие явления полинейропатии. Соматосенсорные вызванные потенциалы с нижних конечностей демонстрируют снижение скорости проведения импульса по задним канатикам спинного мозга. Исследование корковых вызванных потенциалов выявляет

значительное снижение скорости проведения по кортикоспинальному тракту и снижение амплитуды вызванных потенциалов [25, 27].

Точный диагноз может быть установлен по результатам молекулярно-генетического анализа. В тех случаях, когда клинико-анамнестические данные указывают на вовлечение определенного гена НСП, рекомендуется провести анализ данного гена методом секвенирования по Сэнгеру для определения конкретной мутации. Однако, учитывая клиническую и генетическую гетерогенность заболевания, существование редких генетических форм, для которых клинические описания являются единичными, что не позволяет провести достоверные клинико-генетические корреляции, предпочтительнее использовать методы массового параллельного секвенирования (секвенирование нового поколения; next generation sequencing, NGS). Это может быть таргетное секвенирование экзома, позволяющее одновременно анализировать кодирующие последовательности генов НСП или в комбинации их с генами других заболеваний, или полное секвенирование экзома, позволяющее выявлять мутации не только в известных генах НСП, но и в других генах, ранее не описанных в отношении НСП. В настоящее время эти методы уже достаточно широко используются, хотя являются относительно дорогостоящими. Основным ограничением методов массового параллельного секвенирования является невозможность выявления крупных делеций или инсерций, поэтому в ряде случаев требуются другие тесты, не основанные на секвенировании (например, метод MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)), или хромосомный микроматричный анализ, так как при многих НСП причинными мутациями являются крупные делеции/дубликации. Для разработки быстрых и недорогих подходов к ДНК-диагностике НСП эффективными являются популяционные молекулярно-генетические исследования, позволяющие у пациентов из конкретных этнотерриториальных групп выявлять спектр и частоту мутаций в ответственных генах и разрабатывать оптимальные для населения исследуемых регионов алгоритмы ДНК-диагностики. Так, например, эпидемиологическое клинико-генетическое исследование НСП, проведенное в Республике Башкортостан, позволило как идентифицировать ряд новых, ранее не описанных мутаций в генах *SPAST*, *ATL1*, *REEP1* [28–31], так и выявить мажорную мутацию с.283delG в гене *SPAST*, являющуюся причиной заболевания у 19 % неродственных пациентов общей выборки и у 42 % неродственных пациентов татарской этнической принадлежности. Данная мутация выявляется быстрым и дешевым методом амплификации и последующего электрофореза в полиакриламидном геле [31], и в настоящее время ее идентификация включена в оптимизированный для населения Республики Башкортостан алгоритм ДНК-диагностики НСП, значительно об-

легчающий медико-генетическое консультирование в семьях пациентов. Такие исследования позволяют более эффективно изучать клинико-генетические корреляции, идентифицировать новые мутации, новые гены, ответственные за развитие болезни, описывать редкие генетические фенотипы, что в целом вносит вклад в познание механизмов патогенеза заболевания и дальнейшую разработку эффективных методов его диагностики и лечения.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика НСП включает целый ряд как приобретенных, так и наследственных заболеваний центральной нервной системы. С целью исключения клинически значимых структурных изменений в центральной нервной системе назначается МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга, при подозрении на воспалительные заболевания – с контрастным усилением, а также большой спектр лабораторных исследований. Анализ спинномозговой жидкости позволяет исключить инфекционно-воспалительные, демиелинизирующие, паранеопластические болезни. Проводится скрининг на дефицит витамина B₁₂ или его метаболитов, витамина E, меди, серодиагностика на различные инфекционные заболевания. При подозрении на болезнь двигательного нейрона показано проведение игольчатой электромиографии [2, 4].

Основные заболевания, с которыми необходимо дифференцировать НСП, представлены в табл. 2.

Лечение и реабилитация

В настоящее время лечение НСП заключается в симптоматической терапии с использованием мультидисциплинарного подхода. Основные вмешательства направлены на уменьшение спастичности в мышцах ног. Препаратами 1-й линии для уменьшения спастичности являются таблетированные миорелаксанты: баклофен, тизанидин и толперизон [25]. При наличии у пациентов выраженной спастичности, которая плохо поддается лечению препаратами для перорального приема, возможна имплантация баклофенной помпы. Интратекальное введение баклофена позволяет значительно уменьшить мышечный гипертонус и болевые ощущения, снизить степень инвалидизации [32].

С целью уменьшения спастичности в отдельных группах мышц бедра и голени может использоваться ботулинический токсин типа А. Наиболее эффективной считается комбинация инъекций ботулинического токсина типа А и лечебной физкультуры [33]. Последняя должна быть направлена на укрепление и растяжку мышц нижних конечностей, сохранение объема движений в суставах. Для уменьшения спотыкания при ходьбе, которое развивается вследствие слабости мышц стопы, могут использоваться ортезы для голеностопного сустава и чрескожная стимуляция малоберцового нерва.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика наследственных спастических параличей

Table 2. Differential diagnosis of hereditary spastic paraplegias

Группа заболеваний Group of diseases	Заболевания Diseases
Компрессионные миелопатии Compressive myelopathies	Спондилогенные миелопатии, синдром жесткой концевой нити, аномалия Арнольда–Киари I типа Spondylogenic myelopathies, tethered cord syndrome, Arnold–Chiari malformation type I
Демиелинизирующие заболевания Demyelinating disorders	Нейрооптикомиелит, рассеянный склероз Neuromyelitis optica, multiple sclerosis
Паранеопластические синдромы Paraneoplastic syndromes	Синдром ригидного человека (анти-GAD-65) Stiff-person syndrome (anti-GAD-65)
Сосудистые болезни Vascular diseases	Острые и хронические сосудистые миелопатии, артериовенозный шунт Acute and chronic vascular myelopathies, arteriovenous shunt
Опухоли Tumors	Астроцитомы, эпендимомы, В-клеточная лимфома Astrocytoma, ependymoma, B-cell lymphoma
Болезни двигательного нейрона Motor neuron diseases	Первичный латеральный склероз, боковой амиотрофический склероз с преимущественным поражением центрального мотонейрона Primary lateral sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis with predominant upper motor neuron involvement
Спиноцереbellарные атаксии Spinocerebellar ataxias	Болезнь Мачадо–Джозефа (спиноцереbellарная атаксия 3-го типа), спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ и др. Machado–Joseph disease (spinocerebellar ataxia type 3), spastic ataxia Charlevoix–Saguenay type, etc.
Лейкодистрофии Leucodystrophies	Болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, адренолейкодистрофия Krabbe disease, metachromatic leukodystrophy, adrenoleucodystrophy, etc.
Детский церебральный паралич Cerebral palsy	Диплегическая форма Diplegic form
Нейроинфекции Neuroinfections	ВИЧ-ассоциированная миелопатия, спастическая тропическая парапарезис, спинная сухотка HIV-associated myelopathy, tropical spastic paraparesis, tabes dorsalis
Метаболические расстройства Metabolic disorders	Фуникулярный миелоз, дефицит меди, витамина E Funicular myelosis, deficiency of copper, vitamin E
Дистонии Dystonias	ДОПА-чувствительные дистонии вследствие дефицита тирозингидроксилазы, ГТФ-циклогидролазы I DOPA-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency, GTP-cyclohydrolase-1

Результаты единичного открытого клинического испытания ГАМКергического средства 4-аминопирида показали, что препарат может улучшить двигательные функции при НСП и необходимы дальнейшие испытания его эффективности при данной нозологии [34]. К числу потенциально эффективных методов лечения, которые могут использоваться при НСП, но требуют оценки в рандомизированных клинических испытаниях, можно отнести транскраниальную магнитную стимуляцию, стимуляцию спинного мозга и специальные протоколы реабилитации.

Экспериментальные методы лечения наследственных спастических параличей

Этиопатогенетическое лечение НСП в настоящее время находится на стадии экспериментальных исследований. Выделен ряд потенциальных мишеней для

лечения НСП. Например, вариант SPG5 связан с мутациями в гене *CYP7B1*. В основе развития данного варианта НСП лежит накопление в организме нейротоксичного соединения оксистерола вследствие дефекта фермента оксистерол-7-альфа-гидролазы, участвующего в разрушении холестерина. В клинических испытаниях назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут привело к снижению уровня оксистерола в плазме крови, однако положительного клинического эффекта зарегистрировано не было [35].

Заместительная генная терапия исследовалась на мышцах с нокаутом гена *CYP7B1*. Введение мРНК *CYP7B1* через 48 ч привело к снижению уровня 25-гидроксихолестерола в сыворотке, печени и мозге животных, в то время как содержание оксистерола снизилось только в сыворотке крови. Клинические эффекты заместительной генной терапии оценить не

удалось, так как у животных не отмечалось каких-либо проявлений болезни. Развитие SPG11 также связано с нарушением жирового обмена: дефект синтеза белка спатаксина приводит к нарушению транспорта производных холестерина и накоплению гликофинголипидов и ганглиозидов в лизосомах. Проводились попытки снижения уровня ганглиозидов в лизосомах у рыбок данио (*Danio rerio*) с помощью препарата миглустат, который успешно используется в лечении некоторых лизосомальных болезней накопления. Препарат позволил снизить уровень ганглиозидов в лизосомах и улучшить фенотипические изменения у рыб. Другое средство, которое исследовалось при SPG11 в эксперименте, — тидеглусиб. Этот препарат тормозит внутриклеточный GSK3 β -сигнальный путь, участвующий в регуляции метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза. С его повреждением связывают нарушение развития нервной системы у пациентов с SPG11. Экспериментальные данные показали, что введение препарата позволило нормализовать внутриклеточные процессы, а также пролиферацию предшественников нейронов и их дифференцировку [35].

Предпринимались попытки введения мухам дрозофилам с нокаутом гена *SPAST* препаратов, оказывающих положительное влияние на микротубулярный транспорт: винбластин, нокодазол, таксола. Введение названных средств позволило добиться обратного развития патологических изменений в нейронах на субклеточном уровне. Эти данные были подтверждены в работах на клеточных культурах, полученных от пациентов с SPG4 [36, 37].

В экспериментальных моделях SPG3, SPG4 и SPG31 с использованием нематод и мух дрозофил было показано, что мутации в соответствующих генах вызывают развитие стресса ЭПР — процесса накопления и агрегации в просвете последнего несвернутых и неправильно свернутых белков, образовавшихся в результате мисфолдинга. Стресс ЭПР может быть одним из механизмов развития НСП и мишенью для лечебных воздействий [38, 39].

Экспериментальные исследования позволили идентифицировать целый ряд терапевтических мишеней, однако большинство работ проводилось на беспозвоночных и необходимы исследования с использо-

ванием более сложных моделей для определения целесообразности дальнейших работ в данном направлении. При разработке подходов к этиопатогенетическому лечению НСП необходимо принимать во внимание, что данное заболевание представляет собой гетерогенную группу патологических состояний и эффективный метод терапии будет зависеть от генетической причины, лежащей в основе болезни [40]. Персонализированная медицина посредством генетической коррекции возможна, но непрактична в качестве общей стратегии лечения [41]. Идеальным лечением были бы небольшие молекулы, эффективные для людей с различными причинными мутациями. Это требует идентификации связанных с заболеванием клеточных дисфункций, общих для всех генотипов, несмотря на большое количество генов НСП, которые предполагают большое разнообразие молекулярных и клеточных механизмов [16].

Заключение

Наследственные спастические параплегии представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые врач-невролог должен заподозрить у пациентов с постепенным развитием нижнего спастического парализа. Диагностика НСП основывается на исключении других наследственных, а также приобретенных причин поражения пирамидного тракта инструментальными и лабораторными методами, диагноз верифицируется при идентификации патогенной мутации в одном из причинных генов. С учетом гетерогенности заболевания и разнообразия мутаций генетическое тестирование может потребовать значительных финансовых затрат, оптимальный подход к молекулярно-генетической диагностике болезни подбирается с учетом клинико-анамнестических данных и распространенности генетических вариантов НСП. Наиболее часто встречаются SPG4, SPG3 и SPG31. Лечение НСП симптоматическое и в первую очередь направлено на снижение повышенного мышечного тонуса, а также физическую реабилитацию. Дальнейшие исследования НСП должны быть направлены на уточнение патогенеза различных форм заболевания и, как следствие, разработку патогенетических методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Murala S., Nagarajan E., Bollu P.C. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Sci* 2021;42(3):883–94. DOI: 10.1007/s10072-020-04981-7
2. Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В., Идрисова Р.Ф. и др. Эпидемиологическая характеристика наследственных спастических параплегий в Республике Башкортостан. *Медицинская генетика* 2013;(7):12–6. Magzhanov R.V., Saifullina E.V., Idrisova R.F. et al. Epidemiology of hereditary spastic paraplegia in Bashkortostan Republic. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2013;(7):12–6. (In Russ.)
3. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Распространенные формы наследственных спастических параплегий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(2):94–104. DOI: 10.17116/jnevro201911902194 Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. Common forms of hereditary spastic paraplegia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2019;119(2):94–104. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911902194

4. De Souza P.V.S., de Rezende Pinto W.B.V., de Rezende Batistella G.N. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum* 2017;16(2):525–51. DOI: 10.1007/s12311-016-0803-z
5. Lo Giudice T., Lombardi F., Santorelli F.M. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol* 2014;261:518–39. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.06.011
6. Koh K., Ishiura H., Tsuji S., Takiyama Y. JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sci* 2018;8(8):153. DOI: 10.3390/brainsci8080153
7. Fink J.K. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013;126(3):307–28. DOI: 10.1007/s00401-013-1115-8
8. Novarino G., Fenstermaker A.G., Zaki M.S. et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 2014;343(6170):506–11. DOI: 10.1126/science.1247363
9. Klebe S., Stevanin G., Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: From SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev Neurol* 2015;171(6–7):505–30. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.02.017
10. Loureiro J.L., Brandão E., Ruano L. et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: A review of 89 families resulting from a Portuguese survey. *JAMA Neurol* 2013;70(4):481–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1956
11. Fournassi M., Jacquin-Courtois S., Scheiber-Nogueira M.C. et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: A clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord* 2012;50(7):558–62. DOI: 10.1038/sc.2011.193
12. Hedera P., Eldevik O.P., Maly P. et al. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology* 2005;47(10):730–4. DOI: 10.1007/s00234-005-1415-3
13. França M.C.Jr., D'Abreu A., Maurer-Morelli C.V. et al. Prospective neuroimaging study in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Mov Disord* 2007;22(11):1556–62. DOI: 10.1002/mds.21480
14. Suzuki S.O., Iwaki T., Arakawa K. et al. An autopsy case of adult-onset hereditary spastic paraplegia type 2 with a novel mutation in exon 7 of the proteolipid protein 1 gene. *Acta Neuropathol* 2011;122(6):775–81. DOI: 10.1007/s00401-011-0916-x
15. Pérez-Brangulí F., Mishra H.K., Prots I. et al. Dysfunction of spastacin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia. *Hum Mol Genet* 2014;23(18):4859–74. DOI: 10.1093/hmg/ddu200
16. Mackay-Sim A. Hereditary spastic paraplegia: from genes, cells and networks to novel pathways for drug discovery. *Brain Sci* 2021;11(3):403. DOI: 10.3390/brainsci11030403
17. Zhu P.P., Denton K.R., Pierson T.M. et al. Pharmacologic rescue of axon growth defects in a human iPSC model of hereditary spastic paraplegia SPG3A. *Hum Mol Genet* 2014;23(21):5638–48. DOI: 10.1093/hmg/ddu280
18. Park S.H., Zhu P.P., Parker R.L., Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network. *J Clin Invest* 2010;120(4):1097–110. DOI: 10.1172/JCI40979
19. Tsang H.T., Edwards T.L., Wang X. et al. The hereditary spastic paraplegia proteins NIPA1, spastin and spartin are inhibitors of mammalian BMP signalling. *Hum Mol Genet* 2009;18(20):3805–21. DOI: 10.1093/hmg/ddp324
20. Mishra H.K., Prots I., Havlicek S. et al. GSK3β-dependent dysregulation of neurodevelopment in SPG11-patient induced pluripotent stem cell model. *Ann Neurol* 2016;79(5):826–40. DOI: 10.1002/ana.24633
21. Wali G., Kumar K.R., Liyanage E. et al. Mitochondrial function in hereditary spastic paraplegia: Deficits in SPG7 but not SPAST patient-derived stem cells. *Front Neurosci* 2020;14:820. DOI: 10.3389/fnins.2020.00820
22. Hansen J., Corydon T.J., Palmfeldt J. et al. Decreased expression of the mitochondrial matrix proteases Lon and ClpP in cells from a patient with hereditary spastic paraplegia (SPG13). *Neuroscience* 2008;153(2):474–82. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.070
23. Denton K., Mou Y., Xu C.C. et al. Impaired mitochondrial dynamics underlie axonal defects in hereditary spastic paraplegias. *Hum Mol Genet* 2018;27(14):2517–30. DOI: 10.1093/hmg/ddy156
24. Schulman I.G. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett* 2017;591(19):2978–91. DOI: 10.1002/1873-3468.12702
25. Shribman S., Reid E., Crosby A.H. et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2019;18(12):1136–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30235-2
26. Pascual B., de Bot S.T., Daniels M.R. et al. “Ears of the lynx” MRI sign is associated with SPG11 and SPG15 hereditary spastic paraplegia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40(1):199–203. DOI: 10.3174/ajnr.A5935
27. Hobson G.M., Garbern J.Y. Pelizaeus–Merzbacher disease, Pelizaeus–Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Semin Neurol* 2012;32(1):62–7. DOI: 10.1055/s-0032-1306388
28. Ахметгалеева А.Ф., Хидиятова И.М., Сайфуллина Е.В. и др. Две новые мутации в гене *SPG4* у пациентов с аутосомно-доминантной спастической параплегией. *Генетика* 2016;52(6):603–7. DOI: 10.7868/S0016675816060023 Akhmetgaleeva A.F., Khidiyatova I.M., Sayfullina E.V. et al. Two novel mutations in gene *SPG4* in patients with autosomal dominant spastic paraplegia. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2016;52(6):603–7. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0016675816060023
29. Ахметгалеева А.Ф., Хидиятова И.М., Сайфуллина Е.В. и др. Клинический случай спорадической спастической параплегии при новой мутации в гене *SPAST*. *Медицинская генетика* 2016;15(7):11–3. DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-7-11-13 Akhmetgaleeva A.F., Khidiyatova I.M., Sayfullina E.V. et al. Clinical case of sporadic spastic paraplegia with the novel mutation in the *SPAST* gene. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2016;15(7):11–3. (In Russ.). DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-7-11-13
30. Хидиятова И.М., Сайфуллина Е.В., Карунас А.С. и др. Анализ мутаций гена *ATL1* и клинических особенностей течения заболевания у пациентов с наследственной спастической параплегией. *Генетика* 2022;58(9):1085–93. DOI: 10.31857/S0016675822090119 Khidiyatova I.M., Sayfullina E.V., Karunas A.S. et al. Analysis of *ATL1* gene mutations and clinical features of the disease course in patients with hereditary spastic paraplegia. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2022;58(9):1085–93. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0016675822090119
31. Хидиятова И.М., Ахметгалеева А.Ф., Сайфуллина Е.В. и др. Мажорная мутация в гене *SPAST* у пациентов с аутосомно-доминантной спастической параплегией из Республики Башкортостан. *Генетика* 2019;55(2):229–33. DOI: 10.1134/S0016675819020103 Khidiyatova I.M., Akhmetgaleeva A.F., Sayfullina E.V. et al. Major mutation in the *SPAST* gene in patients with autosomal dominant spastic paraplegia from the Republic of Bashkortostan. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2019;55(2):229–33. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0016675819020103
32. Margetis K., Korfiatis S., Boutos N. et al. Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;123:142–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.05.024
33. De Niet M., de Bot S.T., van de Warrenburg B.P. et al. Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: A study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med* 2015;47(2):147–53. DOI: 10.2340/16501977-1909
34. Béreau M., Anheim M., Chanson J.B. et al. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: A prospective, open study. *J Neurol* 2015;262(5):1285–8. DOI: 10.1007/s00415-015-7707-6
35. Schöls L., Rattay T.W., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: Natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain* 2017;140(12):3112–27. DOI: 10.1093/brain/awx273

36. Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(4):18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2
37. Julien C., Lissouba A., Madabattula S. et al. Conserved pharmacological rescue of hereditary spastic paraplegia-related phenotypes across model organisms. *Hum Mol Genet* 2016;25(6):1088–99. DOI: 10.1093/hmg/ddv632
38. Napoli B., Gumeni S., Forgiarini A. et al. Naringenin ameliorates drosophila ReepA hereditary spastic paraplegia-linked phenotypes. *Front Neurosci* 2019;13:1202. DOI: 10.3389/fnins.2019.01202
39. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. М., 2006. 415 с. Illarioshkin S.N., Rudenskaya G.E., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. Hereditary ataxia and paraplegia. Moscow, 2006. 415 p. (In Russ.)
40. Panza E., Meyyazhagan A., Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Genetic heterogeneity and common pathways. *Exp Neurol* 2022;357:114203. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114203
41. Meyyazhagan A., Kuchi Bhotla H., Pappuswamy M., Orlacchio A. The puzzle of hereditary spastic paraplegia: From epidemiology to treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23(14):7665. DOI: 10.3390/ijms23147665

Вклад авторов

Р.Ф. Кутлубаева: изучение источников литературы, написание статьи;

М.А. Кутлубаев: разработка методологии, редактирование статьи;

Е.В. Сайфуллина, И.М. Хидиятова: написание статьи;

Р.В. Магжанов: редактирование статьи.

Authors' contributions

R.F. Kutlubayeva: study of the literature sources, writing the article;

M.A. Kutlubayev: development of methodology, editing the article;

E.V. Sayfullina, I.M. Khidiyatova: writing the article;

R.V. Magzhanov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Ф. Кутлубаева / R.F. Kutlubayeva: <https://orcid.org/0000-0002-4671-9040>

М.А. Кутлубаев / M.A. Kutlubayev: <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Р.В. Магжанов / R.V. Magzhanov: <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

Е.В. Сайфуллина / E.V. Sayfullina: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8948>

И.М. Хидиятова / I.M. Khidiyatova: <https://orcid.org/0000-0002-9600-5468>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030), а также в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 122041400169-2) при частичной финансовой поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (проект № 93025749).

Funding. This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030), State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia (No. 122041400169-2), and was partially financially supported by Saint-Petersburg State University (project No. 93025749).

Статья поступила: 08.11.2023. Принята к публикации: 07.12.2023.

Article submitted: 08.11.2023. Accepted for publication: 07.12.2023.