

# Спаستические параплегии типов 11 и 15

Г.Е. Руденская<sup>1</sup>, В.А. Кадникова<sup>1</sup>, О.П. Рыжкова<sup>1</sup>, И.В. Анисимова<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, Н.А. Демина<sup>1</sup>,  
И.А. Мишина<sup>1</sup>, И.В. Канивец<sup>2</sup>, А.В. Антонец<sup>2</sup>, А.В. Поляков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ООО «Геномед», Москва, Россия

**Введение.** Группа спастических параплегии с известными генами (SPG), наряду с преобладающими аутосомно-доминантными формами, включает многочисленные и диагностически сложные аутосомно-рецессивные (AR) формы с разнообразными фенотипами. В диагностике SPG широко используются методы массового параллельного секвенирования (MPS).

**Цель исследования:** по данным первого в России исследования SPG методами MPS определить вклад в структуру и клиничко-молекулярно-генетические характеристики двух форм AP-SPG: SPG11 и SPG15.

**Материалы и методы.** Обследованы 8 неродственных русских семей: 7 — с SPG11, 1 — с SPG15. Применяли MPS-панель «спастические параплегии», секвенирование по Сэнгеру, мультиплексную лигаза-зависимую амплификацию (MLPA).

**Результаты.** SPG11, диагностированная в 7 семьях, оказалась самой частой AP-формой, составив 5,1% в общей группе 120 семей с верифицированными SPG (4-е место в структуре) и 30,5% в подгруппе AP-SPG. Три из 9 найденных мутаций SPG11 ранее не описаны; 2 семьи имели идентичные генотипы, одной из аллельных мутаций в них была крупная дупликация; одна ранее описанная мутация выявлена трижды. Двое больных имели атипично позднее начало; 6 случаев — «осложненные» (сопутствующие симптомы — атаксия и/или дизартрия, когнитивная недостаточность), у 3 из 6 больных по данным МРТ выявлено истончение мозолистого тела. SPG15 диагностирована у больного в возрасте 13 лет; в гене ZFYVE26 найдены 2 новые мутации со сдвигом рамки считывания в компунд-гетерозиготном состоянии. В клинической картине этого пациента, кроме спастического парализа, отмечено прогрессирующее снижение интеллекта; типичной для SPG15 (но не облигатной) макулярной дегенерации не было вплоть до 17 лет (по каталогическим данным).

**Заключение.** AP-SPG в обширной группе российских больных представлены спектром 12 форм, в котором самой частой является SPG11 и присутствует SPG15. В генах обеих форм суммарно найдено 11 мутаций, 5 из которых ранее не описаны. Две «осложненные» формы SPG имеют частичное клиническое сходство и трудны для клинической диагностики. Методы MPS незаменимы в диагностике болезней с выраженной генетической гетерогенностью, таких как SPG. Случаи с крупными перестройками генов подтверждают важность сочетания технологий MPS и MLPA.

**Ключевые слова:** наследственные спастические параплегии; SPG11; SPG15; мутации; массовое параллельное секвенирование; фенотипы.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1. ФГБНУ МГНЦ. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Руденская Г.Е.

**Для цитирования:** Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П., Анисимова И.В., Дадали Е.Л., Демина Н.А., Мишина И.А., Канивец И.В., Антонец А.В., Поляков А.В. Спастические параплегии типов 11 и 15. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 29–38.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.4

Поступила 18.06.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Spastic paraplegias types 11 and 15

Galina E. Rudenskaya<sup>1</sup>, Varvara A. Kadnikova<sup>1</sup>, Oksana P. Ryzhkova<sup>1</sup>, Inga V. Anisimova<sup>1</sup>, Elena L. Dadaly<sup>1</sup>, Nina A. Dyomina<sup>1</sup>,  
Irina A. Mishina<sup>1</sup>, Ilya V. Kanivets<sup>2</sup>, Anna V. Antonetz<sup>2</sup>, Alexander V. Polyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Genomed LTD, Moscow, Russia

**Introduction.** A heterogeneous group of hereditary spastic paraplegias (HSP) with known causative genes, alongside the predominant autosomal dominant ones, includes numerous and diagnostically more complex autosomal recessive (AR) forms with diverse phenotypes. Massive parallel sequencing (MPS) techniques are widely used in HSP diagnosis.

The aim of the study was to determine the clinical and molecular genetic characteristics of two AR-HSPs — SPG11 and SPG15 — in Russia based on the first study of HSP using MPS.

**Materials and methods.** We examined 8 unrelated Russian families: seven with SPG11 and one with SPG15. Clinical and molecular analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) were used.

**Results.** *SPG11, diagnosed in seven families, was the most common AR form, accounting for 5.1% of the total group of 120 families with verified HSP (4th common) and 30.5% of the AR-HSP subgroup. Three of the nine identified SPG11 mutations have not been previously described; 2 families had identical genotypes, with one of the allelic mutations consisting of a large duplication; one previously described mutation was detected three times. Two patients had an atypical late onset, six cases had complicating concomitant symptoms, such as ataxia and/or dysarthria, cognitive impairment, while 3 out of 6 patients showed thinning of the corpus callosum on MRI. SPG15 was diagnosed in one patient at 13 years; two new mutations were found in the ZFYVE26 gene with a reading frame shift in the compound heterozygous state. Clinical phenotype in this patient included progressive cognitive decline in addition to spastic paraparesis; there was no macular degeneration typical (but not mandatory) of SPG15 up to the age of 17 years (according to follow-up data).*

**Conclusion.** *In a large group of patients in Russia, AR-HSP was represented by 12 different forms, with SPG11 being the most frequent and SPG15 also being present. A total of 11 mutations were found in the genes of both forms, 5 of which had not been previously described. Two complicated forms of HSP had a similar clinical presentation and were difficult to diagnose. MPS methods are indispensable in diagnosing diseases with pronounced genetic heterogeneity, such as HSP. Cases with major gene rearrangements confirm the importance of combining MPS with MLPA.*

**Keywords:** *hereditary spastic paraplegia; SPG11; SPG15; mutations; high-throughput exome sequencing (MPS); phenotypes.*

**Acknowledgments.** The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 115522, Russia, Moscow, Moskvorechie str., 1. Research Centre for Medical Genetics. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Rudenskaya G.E.

**For citation:** Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Anisimova I.V., Dadaly E.L., Dyomina N.A., Mishina I.A., Kanivets I.V., Antonetz A.V., Polyakov A.V. [Spastic paraplegias types 11 and 15]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 29–38. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.4

Received 18.06.2020 / Accepted 08.10.2020

## Введение

Наследственные спастические параплегии (НСП) — одна из наиболее гетерогенных групп болезней нервной системы, насчитывающая около 80 клинико-генетических форм, обозначаемых как SPG (Spastic paraplegia gene) с нумерацией по хронологии выделения генов. Аутосомно-доминантные (АД) SPG встречаются чаще и преобладают почти повсеместно, прежде всего за счет самой распространенной SPG4. Аутосомно-рецессивных (АР) форм гораздо больше, некоторые являются распространенными (SPG11, SPG7), но большинство редки. Часть форм описана лишь в единичных семьях, и их вклад в общую структуру значительно меньше; доля немногочисленных Х-сцепленных SPG невелика [1–3]. Клиническая диагностика АР-SPG в целом сложнее, чем АД-форм: семейные случаи, дающие диагностическую подсказку, в современных небольших семьях относительно редки. В отличие от основных АД-форм АР-SPG чаще являются «осложненными», с разнообразием сопутствующих симптомов, иногда затеняющих спастический парапарез; среди них больше «новых» форм, они имеют больше гено- и фенотипов и в целом хуже известны врачам, чем «классические АД-формы».

Изучение молекулярной генетики SPG, начавшееся в конце 1990-х гг., прошло несколько этапов и вышло на принципиально новый этап развития с широким внедрением методов массового параллельного секвенирования MPS (massive parallel screening).

Клинико-молекулярно-генетические исследования SPG в МГНЦ им. Н.П. Бочкова ведутся с 2000-х гг. Сначала они были ограничены частыми АД-формами SPG4 и SPG3.

**Цель** данного исследования: по данным первого в России исследования SPG методами MPS определить вклад в структуру и клинико-молекулярно-генетические характеристики двух форм АР-SPG: SPG11 и SPG15.

## Материалы и методы

С 2017 г. исследования SPG ведутся в МГНЦ на основе разработанной в лаборатории ДНК-диагностики MPS-панели «спастические параплегии», включающей 63 гена. Это первое представительное российское исследование SPG с использованием MPS. Панельное исследование дополняется семейным секвенированием по Сэнгеру, выборочно — методом MLPA; в части случаев с клинически нераспознанной спастической параплегией ДНК-диагностика проведена методом полноэкзомного секвенирования. Методы исследований и интерпретации данных MPS изложены в наших публикациях [4–6].

Объект исследования — пациенты консультативного отдела МГНЦ с клинически диагностированной или заподозренной спастической параплегией. Наряду с семьями, обратившимися в последние годы, исследовались хранившиеся клинические данные и образцы ДНК пациентов прошлых лет с неподтвержденными SPG4 и SPG3, при необходимости мы дообследовали семьи, получали катанестические данные.

## Результаты

В настоящее время наша группа ДНК-верифицированных случаев насчитывает 120 неродственных семей с 21 формой: АД — 97 семей/9 форм, АР — 23 семьи/12 форм, т.е. АР-формы гораздо менее часты при большем разнообразии. Наблюдения ряда редких АР-форм (SPG5, SPG26, SPG35, SPG39, SPG61, спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ) описаны нами ранее [7–9]. Статья посвящена двум формам АР-SPG с частичным клиническим сходством: самой частой форме SPG11 и менее распространенной, но нередкой SPG15.

SPG11 (OMIM 604360), обусловленная мутациями одноименного гена, диагностирована в 7 русских неинбредных семьях у 5 мужчин и 2 женщин 20–69 лет. В общей группе из



120 молекулярно верифицированных случаев форма SPG11 составила 5,1%, заняв 4-е место в структуре, а в подгруппе AP-форм оказалась самой частой — 30,5%. Основные характеристики наблюдений приведены в табл. 1.

### Молекулярные характеристики

В 7 семьях найдены 9 разных мутаций SPG11: 8 мутаций, приводящих к образованию преждевременного стоп-кодона, и крупная перестройка (дупликация экзонов 28–29); 3 мутации ранее не описаны. В семье 11-4 у больного, родители которого не состоят в кровном родстве и происходят из разных областей, ранее описанная мутация найдена в гомо- или гемизиготном состоянии (семейная верификация по Сэнгеру была невозможна). У остальных 6 больных выявлена компаунд-гетерозиготность по мутациям *SPG11*. В семьях 11-5 и 11-7 больные имели идентичные генотипы: компаунд-гетерозиготность по мутации с.2431C>T (p.Gln811Ter) и дупликации экзонов 28–29. Мутация с.2431C>T (p.Gln811Ter) в компаунд-гетерозиготном состоянии с ранее не описанной мутацией с.6832\_6833delAG (p.Ser2278LeufsTer61) обнаружена также в наблюдении 11-6.

### Клинические наблюдения

**11-1.** Больной 23 лет, житель Чувашии, обратился с жалобами на нарушения походки, неустойчивость (например, не может одеться стоя — падает), слабость, нечеткость речи. В первые годы жизни развивался обычно. До 20 лет беспокоили головные боли. С 15 лет — медленно нарастающие трудности ходьбы и речи, более явное прогрессирование с 20 лет. Учился в обычной школе с трудом, имел узкий круг интересов, всегда был плохой почерк. С работой по полуживой специальности повара-кондитера не справлялся, перешел на простую работу фасовщика. Своей семьи не имеет, живет с родителями. Со слов отца, очень эмоционален, слезлив, «стал хуже выражать свои мысли». Осмотр: астеническое телосложение, множественные невусы на теле, два пятна цвета «кофе с молоком» (ошибочно предположили факоматоз; неврологическую патологию расценивали как резидуальную). В неврологическом статусе: мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм; эквиноварусная установка стоп, контрактура голеностопных суставов, мышечная сила в ногах 3–4 балла, тонус ног в положении лежа повышен по пирамидному типу S > D, рефлексы с рук оживлены D > S, коленные повышены с расширением зон S > D, рефлексы Бабинского, Россолимо; брюшные рефлексы сохранены, поверхностная и проприоцептивная чувствительность не нарушены, тазовых расстройств нет, легкое пошатывание в пробе Ромберга, неуверенно выполняет пальце-носовую пробу, пяточно-коленную — с негрубой интенцией и промахиванием; тремор пальцев вытянутых рук, легкий адиадохокinesis, походка без опоры, спастико-атактическая с преобладанием спастичности; речь дизартричная, негрубо скандированная, умеренные когнитивные нарушения поведение адекватное. Зрение — легкая миопия, слух в норме. Соматически здоров.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась неоднократно: выявлено истончение мозолистого тела (ИМТ), особенно в области колена; единичные мелкие очаги в белом веществе, вероятно, дистрофического происхождения. Предположена «осложненная» НСП, рекомендован мутационный скрининг с использованием MPS (исследование проведено в лаборатории «Геномед»). Обнаруженные мутации в гене *SPG11* (табл. 1) верифицирова-

ны семейным секвенированием по Сэнгеру в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ: подтверждено наличие мутаций у больного, одна из мутаций в гетерозиготном состоянии найдена у отца, другая — у матери. По заочным сведениям, через 1,5 года: имеет 2-ю группу инвалидности, ходит с трудом, но избегает пользования тростью. По-прежнему живет с родителями, сменил работу (машинная стирка и глажка в детском саду), но занимается спортом — член республиканской команды по настольному теннису для лиц с ограниченными двигательными возможностями.

**11-2.** Больной, житель Московской обл., обратился в консультативное отделение МГНЦ (в сопровождении матери-врача) в 2012 г. в возрасте 26 лет по поводу трудностей ходьбы, подозрения на НСП или рассеянный склероз. Изменения походки отмечены в 24 года, ранее был неврологически здоров, но всегда слабо учился, круг интересов не соответствовал возрасту; после школы фактически не работал, не служил в армии, жил с матерью. В неврологическом статусе: черепные нервы без патологии, нижний спастический парализ: гиперрефлексия ног, клонус стоп, патологические стопные знаки, умеренно спастическая походка без опоры; со стороны рук патологии не найдено, тазовые функции, координация не нарушена, негрубые когнитивные нарушения, инфантилен, недооценивает свое состояние. Ранее проведены МРТ головного мозга, выявившая ИМТ, а также МРТ спинного мозга, обнаружившая множественные грыжи Шморля. Клиническая картина соответствовала НСП. При анализе ДНК не найдены мутации в гене *SPAST*, ДНК-диагностика других SPG в тот период не проводилась. В дальнейшем семья не обращалась в МГНЦ. Через 7 лет по нашей инициативе проведено MPS с использованием панели «спастические паралигии» с хранившимся в лаборатории образцом ДНК, выявившее две мутации в гене *SPG11* (табл. 1). Изменившиеся координаты больного выяснены нами через социальные сети. Он не проявил интереса к новой информации (еще одно свидетельство когнитивного дефицита?), но связал нас с матерью, сообщившей сведения о сыне. В последние годы живет в Камбодже в семье сестры, теплый климат и плавание в теплой воде улучшают самочувствие, работает кассиром в семейном магазине. Болезнь прогрессирует, ходит мало, медленно, в основном без опоры. Интересы «подростковые». Новых жалоб нет. Инвалид III группы (переоформление технической затруднено).

**11-3.** Больной 19 лет, москвич, консультирован по поводу трудностей ходьбы, изменения речи, отставания в умственном и физическом развитии. Мальчик от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды — экстренное кесарево сечение (гипоксия плода), масса тела 3080 г, длина 51 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. На 4-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных в тяжелом состоянии: угнетение центральной нервной системы, дыхательная недостаточность, интоксикация, гипербилирубинемия. На фоне лечения состояние относительно нормализовалось, до года наблюдался неврологом с диагнозом: перинатальная энцефалопатия. Самостоятельно пошел в 14 мес.; с 4 лет наблюдался психиатром в связи с выраженной задержкой психоречевого развития: фразовая речь сформировалась к 5 годам. В 1–4 классах удовлетворительно учился в обычной школе, затем, несмотря на дополнительные занятия, успеваемость ухудшилась, снизилась память, восприятие, к 7-му классу трудности учебы стали явными, формально окончил 9 классов, экзамены не сдал, отмечались также трудности социальной адаптации.

В дальнейшем не учился и не работал. С 12 лет заметили нарушение осанки, отставание в занятиях физкультурой, диагностировали сколиоз, плоскостопие. В 14 лет отметил ухудшение походки, утомляемость, в 15 лет при диспансеризации впервые выявили неврологические симптомы; тогда же появились боли в промежности, кровь в стуле, при стационарном обследовании диагностировали болезнь Крона (свишевая форма), парапроктит. Оформлена инвалидность. Параллельно нарастали трудности ходьбы. Зрение, слух в норме. МРТ головного мозга: ИМТ, единичные мелкие очаги глиоза, вероятно дистрофического генеза. Электронейромиография: признаки текущего денервационного процесса. Психиатр: умственная отсталость легкой степени. Осмотр: умеренная низкорослость (рост 165 см), общая гипотрофия (масса тела 52 кг), окружность головы 56 см, грудопоясничный кифосколиоз, плоскостопие; на фоне общей гипотрофии — локальная атрофия трапециевидных мышц, мышц бедер и голени  $S > D$ . В неврологическом статусе: гипомимия, дизартрия, дисфония, мышечная сила умеренно снижена, в положении лежа тонус не повышен, выраженная гиперрефлексия рук и ног с расширением рефлексогенных зон, рефлексы Бабинского, Россолимо, клонус надколенников, спонтанный и вызываемый клонус стоп, брюшные рефлексы сохранены, ограничено тыльное сгибание стоп, грубых нарушений чувствительности нет, в позе Ромберга устойчив, но не может стоять на одной ноге дольше 3–4 с, пальце-носовую пробу выполняет с интенцией и гиперметрией, походка без опоры, спастико-паретическая, медленная, с припаданием на левую ногу. Заторможен, пассивен, активно не вступает в контакт, на вопросы отвечает односложно монотонно; поведение спокойное. Результаты панельного MPS (табл. 1) позволили диагностировать SPG11.

**11-4.** Больной 32 лет из Нижегородской обл. консультирован по поводу НСП, диагностированной клинически в 25 лет. В детском и раннем юношеском возрасте развивался обычно. В 18–20 лет проходил воинскую службу в «горячей точке», получил контузию, два осколочных ранения конечностей. С 22 лет появились трудности ходьбы, прогрессирование быстрое: в 23 года — инвалидность III группы, в 25 лет — II группы, с 28 лет — бессрочная инвалидность I группы. Несколько лет ходит с тростью. Не женат, живет с матерью. Сопутствующая патология: артериальная гипертензия II степени, ожирение, остеохондроз позвоночника с выраженным болевым синдромом, энцефалопатия II степени с цефалгией эмоционально-волевыми нарушениями; астеноневротический синдром. Электронейромиография в норме. Компьютерная томография головного мозга без патологии, МРТ головного мозга не проводили. В неврологическом статусе: черепные нервы без патологии, сила ног снижена, больше в дистальных отделах, тонус в ногах повышен по пирамидному типу, рефлексы с рук оживлены, коленные повышены с расширением рефлексогенных зон, рефлекс Бабинского, клонус стоп, брюшные рефлексы не вызваны (ожирение брюшной стенки), чувствительность не нарушена, тазовые функции в норме, в пробе Ромберга умеренно неустойчив, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Походка с опорой, спастико-атактическая с преобладанием спастичности. Расстройства психики ранее расценивали как посттравматические. Эмоционально лабилен, в краткой беседе впечатление когнитивной недостаточности (специальное обследование не проводилось, в выписках этих сведений нет). Панельное MPS выявило в гене ранее описанную мутацию

c.225G>A (p.Trp85Ter) в гомо- или гемизиготном состоянии (табл. 1); семейная верификация не проводилась, но характер дважды описанной мутации и клиническая картина подтверждали SPG11.

**11-5.** Больная 69 лет, инвалид I группы, уроженка Чувашии, обратилась по инициативе планирующей деторождение здоровой дочери 40 лет для прогноза ее потомства. Опасения дочери вызывал семейный анамнез: из 5 sibсов пробанда двое старших братьев (один из них умер) имели аналогичную болезнь с разным возрастом начала: после 20 лет и после 40 лет (со слов); других больных в семье нет. Образование больной — неполное среднее, специальности нет, до болезни работала на стройке. Трудности ходьбы появились в 45 лет, с 47 лет инвалидность III группы, в дальнейшем не работала, болезнь быстро прогрессировала: с 50 лет инвалид I группы. Вне дома передвигается в кресле, дома — с ходунками, частично ведет хозяйство. В течение ряда лет тазовые расстройства: поллакиурия, императивные позывы, недержание. Получает сирдалуд («уменьшает боли в коленях»). МРТ не проведена. Осмотр: выглядит старше своего возраста, вторичная адентия. В неврологическом статусе: черепные нервы в норме, в руках сила и рефлексы не изменены; форма стоп обычная, контрактура голеностопных и коленных суставов, тонус ног в положении лежа резко повышен, удалось вызвать только рефлекс Россолимо, брюшные рефлексы не вызваны, координация, чувствительность не нарушены. Интеллект значительно снижен; не может назвать возраст братьев, возраст и причину смерти родителей, количество секунд в минуте и т.п. Дочь считает интеллект матери обычным («всегда была такой»). При осмотре патологии не найдено. При панельном MPS в гене *SPG11* найдена ранее описанная мутация c.2431C>T (p.Gln811Ter) в гетерозиготном состоянии (табл. 1). С учетом соответствующих SPG11 клинико-генеалогических данных и характера найденной мутации проведена МЛПА, выявившая аллельную мутацию: гетерозиготную дупликацию экзонов 28–29 в гене *SPG11*. Диагноз SPG11 был подтвержден.

**11-6.** Больная, жительница Калужской обл., консультирована в 2007 г. в возрасте 20 лет. Трудности ходьбы появились в 12 лет. При МРТ головного и спинного мозга патологии не найдено. При осмотре выявлен умеренный нижний спастический парализ D > S с гиперрефлексией, патологическими стопными знаками, спастической походкой без опоры; симптомов вовлечения рук нет; чувствительность, координация, тазовые функции не нарушены. Клиническая картина указывала на НСП. ДНК-диагностика не подтвердила SPG3 и SPG4. В дальнейшем больная не обращалась в МГНЦ. Спустя 11 лет проведено панельное MPS с использованием хранившихся образцов ДНК, выявившее SPG11 (табл. 1). Мы нашли изменившиеся координаты больной через социальные сети, заочно сообщили о предположительно установленном диагнозе (не называя его) и рекомендовали обратиться в МГНЦ, но женщина не проявила интереса — даже в плане прогноза здоровья дочери (что, как в наблюдении 11-2, может косвенно указывать на когнитивную недостаточность).

**11-7.** Больной 47 лет, житель Московской обл., обратился с клиническим диагнозом НСП. Родители умерли в пожилом возрасте от сердечно-сосудистых болезней, единственная сестра 56 лет здорова. С детства легкая непрогрессирующая дизартрия с назолалией. Имеет среднее образование, учился слабо, служил в армии, работал на предприятии

(неквалифицированная работа), позже был охранником, на момент консультации не работал, начал оформление инвалидности. Не женат, детей нет, живет с сестрой. Трудности ходьбы с феноменом «вратывания» — в течение 5 лет, прогрессирование быстрое: 4 года пользуется тростью, особенно труден спуск по лестнице, правая нога «хуже». Сопутствующая ортопедическая патология: деформирующий остеоартроз левого коленного сустава, дважды оперирован; двусторонний коксартроз, сколиоз, остеохондроз. МРТ головного мозга (по описанию): зоны глиоза в области рогов боковых желудочков, диффузные изменения дистрофического характера, мозолистое тело не описано. Осмотр: ожирение I–II степени; постоперационные рубцы ног; в неврологическом статусе: легкая дисфония, дизартрия; рефлексы с рук — S живой, D снижен, тонус ног в положении лежа повышен, коленные рефлексы средней живости, клонус стопы S, рефлексы Бабинского D > S, Россолимо, Бехтерева–Менделя, брюшные рефлексы не вызваны (ожирение брюшной стенки); чувствительность, координация, мочеиспускание не нарушены, походка с тростью, спастическая, с прихрамыванием на левую ногу. Интеллект умеренно снижен (беседу с врачом ведет сестра), поведение спокойное.

При MPS с использованием панели «спастические параличи» в гене *SPG11* найдена одна мутация в гетерозиготном состоянии (та же, что в наблюдениях 11-5 и 11-6); при MLPA обнаружена аллельная мутация: дупликация экзона 28–29, как в наблюдении 11-5 (табл. 1). Диагноз SPG11 подтвержден.

**SPG15** (OMIM 270700), связанная с геном *ZFYVE26* (другие названия — *K1AA0321*, спастицин), диагностирована в одном несемейном случае.

**Клиническое наблюдение.** Подросток 13 лет из Тамбовской обл. болен в течение 1,5 лет: изменилась походка, спотыкается, падает, но может бегать, занимается физкультурой (кроме лыж), тяжести в ногах не ощущает. В 6 лет оперирован по поводу косоглазия, другой патологии зрения нет. Учится слабо, нет интересов. МРТ головного мозга: корково-подкорковая атрофия, МРТ спинного мозга и электронейромиография без патологии. При осмотре: смуглая кожа; в неврологическом статусе: дислалия (врожденный логопедический дефект), форма стоп обычная, негрубый перонеальный парез (не ходит на пятках), умеренно выраженный пирамидный синдром (гиперрефлексия, клонус стоп, рефлекс Бабинского, спастическая походка без опоры), отсутствуют брюшные рефлексы; чувствительность, тазовые функции в норме; интеллект снижен, поведение обычное. При проведенном в лаборатории «Геномед» MPS-исследования (панель «нейродегенеративные болезни») в гене *ZFYVE26* найдены две ранее не описанные гетерозиготные мутации, ведущие к сдвигу рамки считывания: с.2496\_2499delACCT (p.Pro833SerfsTer25) и с.1706\_1709delCTCT (p.Ser569CysfsTer44). Секвенирование по Сэнгеру в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ выявило обе мутации у больного и одну — у матери. Отец был недоступен для обследования, но гетерозиготность матери по одной из мутаций подтвердила транс-положение мутаций у больного. В 17 лет получены заочные катамнестические сведения от матери: походка ухудшилась, ходит без опоры, но часто падает; не учится, не работает, находится дома; при офтальмологических осмотрах изменений глазного дна не находят.

## Обсуждение

Преобладание SPG11 среди AP-SPG в нашей группе согласуется с общемировыми данными. В 1990-х гг. эта форма была описана как «японская» AP-НСП с агенезией мозолистого тела или ИМТ, но после идентификации гена в 2007 г. выяснилась ее общность с наблюдениями в странах Запада и значительная распространенность. В большинстве стран это самая частая AP-НСП [10–15]. На долю SPG11 в Канаде пришлось 8% молекулярно верифицированных случаев [15], в Норвегии — 20% семейных AP-случаев [14]. Вклад SPG11 велик в структуру осложненных AP-НСП: 31% [16], 26% [14]; в случаях с поражением мозолистого тела SPG11 значительно опережает другие формы [17].

Ген *SPG11* (другие названия *K1AA1840*, *FLJ21439*) кодирует белок спатаксин. Зарегистрировано около 160 мутаций *SPG11*, частых мутаций нет. Из 9 мутаций, найденных у наших больных, 8 — мутации с образованием преждевременного стоп-кодона, что соответствует их преобладанию в мутационной структуре *SPG11*. Мутация с.2431C>T (p.Gln811Ter), встретившаяся в нашем исследовании трижды, описана в греческой и итальянской семьях с типичной клинической картиной [18, 19]. В 2 из 7 семей одной из аллельных мутаций оказалась одинаковая крупная перестройка: дупликация экзона 28–29. Действительно, доля крупных перестроек *SPG11*, выявляемых в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутациями других типов, высока (19%), причем в содержащем 40 экзонах гене есть «горячие участки» крупных перестроек. В 11 из 12 случаев SPG11 с крупными перестройками (9 делеций, 3 дупликации) они затрагивали только экзоны 28–34 в разных вариантах, а все дупликации (2 польских случая, один из США) были идентичны найденной у наших больных: dup ex 28-29; аллельные мутации были разными [20]. Таким образом, если методами MPS обнаружена одна гетерозиготная мутация *SPG11*, а клинико-генеалогические данные соответствуют этой форме, необходим поиск аллельной мутации методами, выявляющими крупные перестройки (MLPA и др.). Это касается и ряда других SPG.

Типичной считается манифестация в подростковом возрасте, как и в наблюдениях 11-1, 11-3 и 11-6. В случаях 11-2 и 11-4 болезнь началась на 3-м десятилетии, начало на 5-м десятилетии (наблюдения 11-5 и 11-2) является редким, однако в литературе описана более широкая вариабельность — от младенчества до очень позднего начала [21–25]. SPG11 может быть неосложненной, но обычно протекает с сопутствующими симптомами, как почти у всех наших больных. Только в наблюдении 11-6 при давнем однократном осмотре 20-летней больной с 8-летним стажем болезни не отмечены четкие сопутствующие симптомы (катамнестических данных нет).

Наиболее характерна выявляемая при нейровизуализации патология мозолистого тела: его агенезия, чаще ИМТ; этот признак описан и при других НСП, но для SPG11 особенно типичен, хотя не является облигатным. Картину аксиальных срезов с ИМТ и измененным белым веществом у передних рогов сравнивают с «ушами рыси» [18, 22, 26]. Из 6 наших наблюдений с данными МРТ ( $n = 5$ ) или КТ ( $n = 1$ ) ИМТ отмечено в 3 случаях. Нередко МРТ выявляет поражение других участков белого вещества, атрофию коры, иногда мозжечка. Частые сопутствующие симптомы SPG11 — дизартрия, атаксия, которые могут быть ведущими. В группе взрослых больных, ранее имевших диагноз

атаксии, Е.П. Нужный выявил 2 случая SPG11 с клинической картиной спастической атаксии [27]. В большинстве случаев наблюдаются когнитивные расстройства. Как видно из табл. 1 и клинических описаний, негрубая/умеренная умственная отсталость и/или деменция имеется у 6 больных (в наблюдении 11-6 не уточнено), причем в наблюдениях 11-1, 11-2 и 11-3 эти симптомы опережали двигательные нарушения (задержка психоречевого развития, плохая успеваемость или невозможность обучения), что характерно для SPG11 [22]. Почти у всех имелись нарушения координации и речи. Мышечная атрофия, описанная в единичных случаях, отмечена в наблюдении 11-3. Не самые частые, но достаточно характерные симптомы SPG11 — полинейропатия и паркинсонизм — у наших больных не встретились, как и редкие (различная патология зрения, эпилепсия и др.).

Наряду с преобладающим внутрисемейным клиническим сходством SPG11 возможны внутрисемейные различия [28, 29]. В нашем единственном семейном случае 11-5 есть указания на значительную разницу по возрасту начала: у 2 больных гораздо более позднее начало, чем у третьего.

В большинстве случаев болезнь прогрессирует довольно быстро, трое молодых больных избегают пользования тростью, но ходят с трудом, двое ходят с опорой, старшая больная почти не ходит (об одной больной нет современных данных). Быстрая динамика групп инвалидности в нескольких случаях подтверждает неблагоприятный функциональный прогноз. Действительно, темпы прогрессирования спастичности наряду с сопутствующими симптомами обуславливают худший функциональный прогноз SPG11 по сравнению с АД-SPG и с SPG7 [15], продолжительность жизни снижена [22]. Отметим, что позднее начало в нашей группе не ассоциировалось с более легким течением, напротив, больная с началом в 45 лет (11-5) уже с 50 лет была инвалидом I группы из-за тяжести двигательных нарушений, страдала недержанием мочи (единственная в группе), имела наиболее выраженные интеллектуально-мнестические расстройства. Больная с самым ранним началом в 12 лет на момент клинического обследования в 20 лет имела относительно легкое течение и нормальную МРТ-картину. Четкие гено-фенотипические корреляции не выявлены. Больные в наблюдениях 11-5 и 11-7 с редким для SPG11 поздним началом имеют одинаковые генотипы, что может быть совпадением, тем более что в наблюдении 11-5 один из братьев пробанда заболел раньше — после 20 лет.

Тонкие механизмы многообразной и варибельной клинической картины SPG11, сочетающие нарушения формирования центральной нервной системы и нейродегенеративные процессы, активно изучаются на экспериментальных моделях [30].

Аллельными формами SPG11 являются ювенильный боковой амиотрофический АР-склероз, тип 5 (OMIM 602099) и наследственная моторно-сенсорная АР-нейропатия, тип 2X (OMIM 661668). Ряд наблюдений частичного пересечения этих форм с SPG11 [31–34] позволяет предполагать клинический континуум.

SPG15 входит в число относительно частых АР-форм, но встречается гораздо реже, чем SPG11. В португальском популяционном исследовании, включавшем только семей-

ные случаи, распространенность SPG15 составила 0,03 на 100 тыс. населения — в 9 раз меньше, чем SPG11 [11]. В группах семей с осложненными АР-формами [16] и в немецкой выборке [21] SPG15 заняла 4-е место в структуре АР-НСП. Нередки описания SPG15 в инбредных семьях с гомозиготностью больных [35–37]. Ген идентифицирован в 2008 г., кодируемый белок — спастицин. По данным функциональных исследований, белок ZFYVE26 в составе крупного белкового комплекса, включающего, в частности, гены *SPG11* и *SPG48*, участвует в гомологичной рекомбинации [38]. Являясь также фосфатидилинозитол-3-фосфат-связывающим белком, ZFYVE26 участвует в процессе деления клетки на стадии цитокинеза [39]. Зарегистрировано около 40 мутаций (по данным Human Gene Mutation Database), среди которых есть крупные перестройки гена; частых мутаций нет, значительную долю составляют мутации со сдвигом рамки считывания, как обе аллельные мутации нашего больного [36, 37]. Характерный признак этой осложненной НСП — макулярная дегенерация (центральная дегенерация сетчатки). АР-НСП с макулярной дегенерацией была клинически выделена в середине XX в. и названа синдромом Кьеллина, описавшего два семейных случая. Хотя патология зрения является важным отличительным признаком, «синдром Кьеллина» и «SPG15» — не синонимы: такое поражение сетчатки возможно при других SPG, в частности SPG11 [40], а в некоторых случаях с мутациями *ZFYVE26* отсутствует. Как правило, болезнь начинается в детстве, как в нашем наблюдении, но есть описания начала вплоть до середины 3-го десятилетия. Макулопатия чаще бывает начальным признаком, но может развиваться позже спастичности. У нашего больного с 6-летним стажем парапареза зрение не страдает, но возможно как присоединение макулопатии в более позднем возрасте, так и ее отсутствие до конца жизни. Другие нередкие сопутствующие симптомы — прогрессирующее снижение интеллекта (имеющееся в нашем наблюдении), дизартрия, атаксия, аксональная полинейропатия с амиотрофией [15, 21, 36, 41], описан атипичный ювенильный паркинсонизм [35, 42]. МРТ нередко выявляет ИМТ и изменения белого вещества [14, 41]: SPG15 занимает 2-е место после SPG11 в структуре АР-НСП с ИМТ; атрофические изменения МРТ, найденные у нашего больного, не типичны. Течение может быть быстрым, иногда ходьба утрачивается уже через несколько лет после начала. Клинически SPG15 очень сходна с SPG11, особенно если нет макулопатии [14, 23]. Таргетную ДНК-диагностику двух форм рекомендовали начинать с SPG11 и при ее исключении проводить поиск мутаций в гене *ZFYVE26*. Однако таргетная ДНК-диагностика таких гетерогенных болезней, как НСП, отошла на второй план, в основном применяют различные варианты MPS. Аллельные фенотипы SPG15 не описаны.

## Заключение

АР-SPG в обширной группе российских больных представлены спектром из 12 форм, в котором самой частой является SPG11 и присутствует SPG15. В генах обеих форм суммарно найдено 11 мутаций, 5 из которых ранее не описаны. Две «осложненные» SPG имеют частичное клиническое сходство и трудны для клинической диагностики. Методы MPS незаменимы в диагностике болезней с выраженной генетической гетерогенностью, таких как SPG. Случаи с крупными перестройками генов подтверждают важность сочетания MPS с MLPA.

## Список литературы

1. Кадникова В.А., Рызжкова О.П., Руденская Г.Е., Поляков А.В. Наследственные спастические параплегии: молекулярно-генетическое разнообразие и ДНК-диагностика. *Успехи современной биологии* 2018; 138(5): 462–475. DOI: 10.7868/S0042132418050046.
2. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рызжкова О.П. Наследственные спастические параплегии в эпоху секвенирования нового поколения: генетическое разнообразие, эпидемиология, проблемы классификации. *Медицинская генетика* 2018; 17(8): 3–12. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.09.3-12.
3. Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Update+on+the+Genetics+of+Spastic+Paraplegias+2019> *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2. PMID: 30820684.
4. Шагина О.А., Тверская С.М., Кадникова В.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика периодической болезни. *Медицинская генетика* 2006; 5(10): 29–32.
5. Kadnikova V.A., Rudenskaya G.E., Stepanova A.A. et al. Mutational spectrum of Spast (Spg4) and At11 (Spg3a) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci Rep* 2019; 9: 14412. DOI: 10.1038/s41598-019-50911-9. PMID: 31594988.
6. Рызжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). (Редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
7. Chukhrova A.L., Akimova I.A., Shchagina O.A. et al. A new case of infantile-onset hereditary spastic paraplegia with complicated phenotype (SPG61) in a consanguineous Russian family. *Eur J Neurol* 2019; 26: e61–e62. DOI: 10.1111/ene.13880. PMID: 30980493.
8. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Чухрова А.Л. и др. Редкие аутосомно-рецессивные спастические параплегии. *Медицинская генетика* 2019; 18(11): 26–35. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-35.
9. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рызжкова О.П. Спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ (ARSACS): первое российское наблюдение и обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120(2): 85–91. DOI: 10.17116/jnevro202012002185. PMID: 32307416.
10. Erichsen A.K., Koht J., Stray-Pedersen A. et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; 132, 1577–1588. DOI: 10.1093/brain/awp056. PMID: 19339254.
11. Coutinho P., Ruano L., Loureiro J.L. et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol* 2013; 70: 746–755. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1707. PMID: 23609960.
12. Ishiura H., Takahashi Y., Hayashi T. et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. PMID: 24451228.
13. Bettencourt C., López-Sendón J.L., García-Caldentey J. et al. Exome sequencing is a useful diagnostic tool for complicated forms of hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet* 2014; 85: 154–158. DOI: 10.1111/cge.12133. PMID: 23438842.
14. Pensato V., Castellotti B., Gellera C. et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain* 2014; 137: 1907–1920. DOI: 10.1093/brain/awu121. PMID: 24833714.
15. Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122. DOI: 10.1212/NXG.000000000000122. PMID: 27957547.
16. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2016; 139: 1904–1918. DOI: 10.1093/brain/aww111. PMID: 27217339.
17. Stevanin G., Dürr A., Brice A. Spastic Paraplegia 11 (Update 2013). *Gene Reviews*. Seattle, 2019. PMID: 20301389.
18. Fraidakis M.J., Brunetti M., Blackstone C. et al. Novel compound heterozygous spatacsin mutations in a Greek kindred with hereditary spastic paraplegia SPG11 and dementia. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 373–381. DOI: 10.1159/000444715. PMID: 27318863.
19. Travaglini L., Aiello C., Stregapede F. et al. The impact of next-generation sequencing on the diagnosis of pediatric-onset hereditary spastic paraplegias: new genotype-phenotype correlations for rare HSP-related genes. *Neurogenetics* 2018; 19: 111–121. DOI: 10.1007/s10048-018-0545-9. PMID: 29691679.
20. Günther S., Elert-Dobkowska E., Soehn A.S. et al. High frequency of pathogenic rearrangements in SPG11 and extensive contribution of mutational hotspots and founder alleles. *Hum Mutat* 2016; 37: 703–709. DOI: 10.1002/humu.23000. PMID: 27071356.
21. Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
22. de Bot S.T., Burggraaff R.C., Herkert J.C. et al. Rapidly deteriorating course in Dutch hereditary spastic paraplegia type 11 patients. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1312–1315. DOI: 10.1038/ejhg.2013.27. PMID: 23443022.
23. Schüle R., Schlipf N., Synofzik M. et al. Frequency and phenotype of SPG11 and SPG15 in complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1402–1404. DOI: 10.1136/jnnp.2008.167528. PMID: 19917823.

## References

1. Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. [Hereditary spastic paraplegias: molecular genetic diversity]. *Uspekhi sovremennoi biologii* 2018; 138(5): 462–475. DOI: 10.7868/S0042132418050046. (In Russ.)
2. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. [Hereditary spastic paraplegias in the era of next generation sequencing: epidemiology, classification, genetic diversity]. *Meditsinskaya genetika* 2018; 17(8): 3–12. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.09.3-12. (In Russ.)
3. Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Update+on+the+Genetics+of+Spastic+Paraplegias+2019> *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2. PMID: 30820684.
4. Schagina O.A., Tverskaya S.M., Kadnikova V.A., Polyakov A.V. [DNA diagnostics of periodic disease]. *Meditsinskaya genetika* 2006; 5(10): 29–32. (In Russ.)
5. Kadnikova V.A., Rudenskaya G.E., Stepanova A.A. et al. Mutational spectrum of Spast (Spg4) and At11 (Spg3a) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci Rep* 2019; 9: 14412. DOI: 10.1038/s41598-019-50911-9. PMID: 31594988.
6. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. [Guidelines for the interpretation of data on human DNA sequencing obtained by methods of massive parallel sequencing (MPS) (Ed.2018, version 2)]. *Meditsinskaya genetika* 2019; 18(2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. (In Russ.)
7. Chukhrova A.L., Akimova I.A., Shchagina O.A. et al. A new case of infantile-onset hereditary spastic paraplegia with complicated phenotype (SPG61) in a consanguineous Russian family. *Eur J Neurol* 2019; 26: e61–e62. DOI: 10.1111/ene.13880. PMID: 30980493.
8. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Chukhrova A.L. et al. [Rare autosomal recessive spastic paraplegias]. *Meditsinskaya genetika* 2019; 18(11): 26–35. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-35. (In Russ.)
9. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. [Spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): first Russian case and review]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120(2): 85–91. DOI: 10.17116/jnevro202012002185. PMID: 32307416. (In Russ.)
10. Erichsen A.K., Koht J., Stray-Pedersen A. et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; 132, 1577–1588. DOI: 10.1093/brain/awp056. PMID: 19339254.
11. Coutinho P., Ruano L., Loureiro J.L. et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol* 2013; 70: 746–755. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1707. PMID: 23609960.
12. Ishiura H., Takahashi Y., Hayashi T. et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. PMID: 24451228.
13. Bettencourt C., López-Sendón J.L., García-Caldentey J. et al. Exome sequencing is a useful diagnostic tool for complicated forms of hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet* 2014; 85: 154–158. DOI: 10.1111/cge.12133. PMID: 23438842.
14. Pensato V., Castellotti B., Gellera C. et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain* 2014; 137: 1907–1920. DOI: 10.1093/brain/awu121. PMID: 24833714.
15. Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122. DOI: 10.1212/NXG.000000000000122. PMID: 27957547.
16. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2016; 139: 1904–1918. DOI: 10.1093/brain/aww111. PMID: 27217339.
17. Stevanin G., Dürr A., Brice A. Spastic Paraplegia 11 (Update 2013). *Gene Reviews*. Seattle, 2019. PMID: 20301389.
18. Fraidakis M.J., Brunetti M., Blackstone C. et al. Novel compound heterozygous spatacsin mutations in a Greek kindred with hereditary spastic paraplegia SPG11 and dementia. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 373–381. DOI: 10.1159/000444715. PMID: 27318863.
19. Travaglini L., Aiello C., Stregapede F. et al. The impact of next-generation sequencing on the diagnosis of pediatric-onset hereditary spastic paraplegias: new genotype-phenotype correlations for rare HSP-related genes. *Neurogenetics* 2018; 19: 111–121. DOI: 10.1007/s10048-018-0545-9. PMID: 29691679.
20. Günther S., Elert-Dobkowska E., Soehn A.S. et al. High frequency of pathogenic rearrangements in SPG11 and extensive contribution of mutational hotspots and founder alleles. *Hum Mutat* 2016; 37: 703–709. DOI: 10.1002/humu.23000. PMID: 27071356.
21. Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
22. de Bot S.T., Burggraaff R.C., Herkert J.C. et al. Rapidly deteriorating course in Dutch hereditary spastic paraplegia type 11 patients. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1312–1315. DOI: 10.1038/ejhg.2013.27. PMID: 23443022.
23. Schüle R., Schlipf N., Synofzik M. et al. Frequency and phenotype of SPG11 and SPG15 in complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1402–1404. DOI: 10.1136/jnnp.2008.167528. PMID: 19917823.

24. Giannoccaro M.P., Liguori R., Arnoldi A. et al. Atypical late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum due to novel compound heterozygous mutations in the SPG11 gene. *J Neurol* 2014; 261: 1825–1827. DOI: 10.1007/s00415-014-7443-3. PMID: 25059394.
25. Rubegni A., Storti E., Tessa A. et al. Hereditary spastic paraplegia type 11 with a very late onset. *J Neurol* 2015; 262: 1987–1989. DOI: 10.1007/s00415-015-7854-7859. PMID: 26183056.
26. Riverol M., Samaranch L., Pascual B. et al. Forceps minor region signal abnormality “ears of the lynx”: an early MRI finding in spastic paraparesis with thin corpus callosum and mutations in the spatacsin gene (SPG11) on chromosome 15. *J Neuroimaging* 2009; 19: 52–60. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00327.x. PMID: 19040626.
27. Нужный Е.П. Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2019.
28. Schneider-Gold C., Dekomien G., Regensburger M. et al. Monozygotic twins with a new compound heterozygous SPG11 mutation and different disease expression. *J Neurol Sci* 2017; 381: 265–268. DOI: 10.1016/j.jns.2017.09.005. PMID: 28991695.
29. Anheim M., Lagier-Tourenne C., Stevanin G. et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2009; 256: 104–108. DOI: 10.1007/s00415-009-0083-3. PMID: 19224311.
30. Pozner T., Rgensburger M., Engelhorn L. et al. Janus-faced spatacsin (SPG11): involvement in neurodevelopment and multisystem neurodegeneration. *Brain* 2020; 143: 2369–2379. DOI: 10.1093/brain/awaa099. PMID: 32355960.
31. Manole A., Chelban V., Haridy N.A. et al. Severe axonal neuropathy is a late manifestation of SPG11. *J Neurol* 2016; 263: 2278–2286. DOI: 10.1007/s00415-016-8254-5. PMID: 27544499.
32. Iskender C., Kartal E., Akcimen F. et al. Turkish families with juvenile motor neuron disease broaden the phenotypic spectrum of SPG11. *Neurol Genet* 2015; 1: e25. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000025. PMID: 27066562.
33. Denora P.S., Smets K., Zolfanelli F. et al. Motor neuron degeneration in spastic paraplegia 11 mimics amyotrophic lateral sclerosis lesions. *Brain* 2016; 139: 1723–1734. DOI: 10.1093/brain/aww061. PMID: 27016404.
34. Khani M., Shamshiri H., Fatehi F. et al. Description of combined ARHSP/JALS phenotype in some patients with SPG11 mutations. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: e1240. DOI: 10.1002/mgg3.1240. PMID: 32383541.
35. Schicks J., Synofzik M., Pétursson H. et al. Atypical juvenile parkinsonism in a consanguineous SPG15 family. *Mov Disord* 2011; 26: 564–566. DOI: 10.1002/mds.23472. PMID: 21462267.
36. Özdemir T.R., Gençpınar P., Özgür Öztekin P. et al. A case of spastic paraplegia-15 with a novel pathogenic variant in *ZFYVE26* gene. *Int J Neurosci* 2019; 129: 1198–1202. DOI: 10.1080/00207454.2019.1653293. PMID: 31385551.
37. Bibi F., Efthymiou S., Bourinaris T. et al. Rare novel CYP2U1 and ZFYVE26 variants identified in two Pakistani families with spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2020; 411: 116669. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116669. PMID: 32006740.
38. Slabicki M., Theis M., Krastev D. B. et al. A genome-scale DNA repair RNAi screen identifies SPG48 as a novel gene associated with hereditary spastic paraplegia. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000408. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000408. PMID: 20613862.
39. Sagona A.P., Nezis I.P., Pedersen N.M. et al. PtdIns(3)P controls cytokinesis through KIF13A-mediated recruitment of FYVE-CENT to the midbody. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 362–371. DOI: 10.1038/ncb2036. PMID: 20208530.
40. Orlén H., Melberg A., Raininko R. et al. SPG11 mutations cause Kjellin syndrome, a hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and central retinal degeneration. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 984–992. DOI: 10.1002/ajmg.b.30928. PMID: 19194956.
41. Goizet C., Boukhris A., Maltete D. et al. SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 2009; 73: 1111–1119. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf59. PMID: 19805727.
42. Mallaret M., Lagha-Boukhiba O., Biskup S. et al. SG15: a cause of juvenile atypical levodopa responsive parkinsonism. *J Neurol* 2014; 261: 435–437. DOI: 10.1007/s00415-013-7216-4. PMID 24366652.
24. Giannoccaro M.P., Liguori R., Arnoldi A. et al. Atypical late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum due to novel compound heterozygous mutations in the SPG11 gene. *J Neurol* 2014; 261: 1825–1827. DOI: 10.1007/s00415-014-7443-3. PMID: 25059394.
25. Rubegni A., Storti E., Tessa A. et al. Hereditary spastic paraplegia type 11 with a very late onset. *J Neurol* 2015; 262: 1987–1989. DOI: 10.1007/s00415-015-7854-7859. PMID: 26183056.
26. Riverol M., Samaranch L., Pascual B. et al. Forceps minor region signal abnormality “ears of the lynx”: an early MRI finding in spastic paraparesis with thin corpus callosum and mutations in the spatacsin gene (SPG11) on chromosome 15. *J Neuroimaging* 2009; 19: 52–60. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00327.x. PMID: 19040626.
27. Nuzhny E.P. [Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive ataxias in adult patients. PhD Thesis]. Moscow, 2019. (In Russ.)
28. Schneider-Gold C., Dekomien G., Regensburger M. et al. Monozygotic twins with a new compound heterozygous SPG11 mutation and different disease expression. *J Neurol Sci* 2017; 381: 265–268. DOI: 10.1016/j.jns.2017.09.005. PMID: 28991695.
29. Anheim M., Lagier-Tourenne C., Stevanin G. et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2009; 256: 104–108. DOI: 10.1007/s00415-009-0083-3. PMID: 19224311.
30. Pozner T., Rgensburger M., Engelhorn L. et al. Janus-faced spatacsin (SPG11): involvement in neurodevelopment and multisystem neurodegeneration. *Brain* 2020; 143: 2369–2379. DOI: 10.1093/brain/awaa099. PMID: 32355960.
31. Manole A., Chelban V., Haridy N.A. et al. Severe axonal neuropathy is a late manifestation of SPG11. *J Neurol* 2016; 263: 2278–2286. DOI: 10.1007/s00415-016-8254-5. PMID: 27544499.
32. Iskender C., Kartal E., Akcimen F. et al. Turkish families with juvenile motor neuron disease broaden the phenotypic spectrum of SPG11. *Neurol Genet* 2015; 1: e25. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000025. PMID: 27066562.
33. Denora P.S., Smets K., Zolfanelli F. et al. Motor neuron degeneration in spastic paraplegia 11 mimics amyotrophic lateral sclerosis lesions. *Brain* 2016; 139: 1723–1734. DOI: 10.1093/brain/aww061. PMID: 27016404.
34. Khani M., Shamshiri H., Fatehi F. et al. Description of combined ARHSP/JALS phenotype in some patients with SPG11 mutations. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: e1240. DOI: 10.1002/mgg3.1240. PMID: 32383541.
35. Schicks J., Synofzik M., Pétursson H. et al. Atypical juvenile parkinsonism in a consanguineous SPG15 family. *Mov Disord* 2011; 26: 564–566. DOI: 10.1002/mds.23472. PMID: 21462267.
36. Özdemir T.R., Gençpınar P., Özgür Öztekin P. et al. A case of spastic paraplegia-15 with a novel pathogenic variant in *ZFYVE26* gene. *Int J Neurosci* 2019; 129: 1198–1202. DOI: 10.1080/00207454.2019.1653293. PMID: 31385551.
37. Bibi F., Efthymiou S., Bourinaris T. et al. Rare novel CYP2U1 and ZFYVE26 variants identified in two Pakistani families with spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2020; 411: 116669. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116669. PMID: 32006740.
38. Slabicki M., Theis M., Krastev D. B. et al. A genome-scale DNA repair RNAi screen identifies SPG48 as a novel gene associated with hereditary spastic paraplegia. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000408. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000408. PMID: 20613862.
39. Sagona A.P., Nezis I.P., Pedersen N.M. et al. PtdIns(3)P controls cytokinesis through KIF13A-mediated recruitment of FYVE-CENT to the midbody. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 362–371. DOI: 10.1038/ncb2036. PMID: 20208530.
40. Orlén H., Melberg A., Raininko R. et al. SPG11 mutations cause Kjellin syndrome, a hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and central retinal degeneration. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 984–992. DOI: 10.1002/ajmg.b.30928. PMID: 19194956.
41. Goizet C., Boukhris A., Maltete D. et al. SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 2009; 73: 1111–1119. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf59. PMID: 19805727.
42. Mallaret M., Lagha-Boukhiba O., Biskup S. et al. SG15: a cause of juvenile atypical levodopa responsive parkinsonism. *J Neurol* 2014; 261: 435–437. DOI: 10.1007/s00415-013-7216-4. PMID 24366652.

### Информация об авторах

*Руденская Галина Евгеньевна* — д.м.н., г.н.с. научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Кадникова Варвара Андреевна* — н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Рыжкова Оксана Петровна* — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Анисимова Инга Вадимовна* — врач консультативного отделения ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Дадали Елена Леонидовна* — д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Демина Нина Александровна* — врач консультативного отделения ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Мишина Ирина Алексеевна* — научный сотрудник научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Канивец Илья Вячеславович* — к.м.н., руководитель отд. генетики ООО «Геномед», Москва, Россия  
*Антонец Анна Валерьевна* — к.м.н., врач-генетик ООО «Геномед», Москва, Россия  
*Поляков Александр Владимирович* — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия

### Information about the authors

*Galina E. Rudenskaya* — D. Sci. (Med.), principal researcher, Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Varvara A. Kadnikova* — researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Oksana P. Ryzhkova* — PhD (Med.), leading researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Inga V. Anisimova* — geneticist, Counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Elena L. Dadaly* — D. Sci. (Med.), Prof., Head of Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Nina A. Dyomina* — geneticist, Counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Irina A. Mishina* — researcher, Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Ilya V. Kanivets* — PhD (Med.), Head of Genetic Department, Genomed Ltd, Moscow, Russia  
*Anna V. Antonetz* — PhD (Med.), geneticist, Genetic Department, Genomed Ltd, Moscow, Russia  
*Alexander V. Polyakov* — D. Sci. (Biol.), Prof., Corr. Member of RAS, Head of DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia