

# Трудности диагностики дебюта спастической параплегии 11-го типа у ребенка

П.В.Москалева, Е.Э.Вайман, Н.А.Шнайдер,  
Р.Ф.Насырова  
ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

Активное внедрение современных методов молекулярно-генетической диагностики позволяет все чаще диагностировать редкие и сложные наследственные заболевания. В статье представлен клинический разбор трудности диагностики осложненной формы наследственной спастической параплегии 11-го типа (НСП11) у ребенка.

Спастическая параплегия 11-го типа (НСП11; OMIM 604360) – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена SPG11, который кодирует белок спатасцин, и проявляющееся клинически дизартрией, сенсорно-моторной полиневропатией нижних конечностей, гиперрефлексией и нейрорадиологическим истончением мозолистого тела. Выделяют неосложненную (классическую) и осложненную (атипичную) формы НСП11. Сложности диагностики осложненной формы НСП11 заключаются в широком возрастном диапазоне дебюта (от 1 до 31 года), атипичной клинической картине, включающей асимметричный характер нижнего спастического парализа в начале заболевания, синдром паркинсонизма, дизартрию, избирательное нарушение обучаемости, эмоционально-волевые расстройства. Возможно присоединение эпилептических приступов, сенсоневральной тугоухости, ретинопатии по мере прогрессирования заболевания. Патогенетического лечения, к сожалению, не разработано, но возможно снизить темпы прогрессирования заболевания и избежать необоснованной полипрагмазии при своевременно поставленном диагнозе.

**Ключевые слова:** наследственная спастическая параплегия 11-го типа, ген *SPG11*, спатасцин, нижний парализ, гемипаркинсонизм, истончение мозолистого тела, молекулярно-генетическое тестирование.

## Difficulties in Diagnosing the Onset of Spastic Paraplegia Type 11 in a Child

P.V.Moskaleva, Ye.E.Weiman, N.A.Shnayder,  
R.F.Nasyrova  
V.M.Bekhterev National Medical Researcher  
Center of Psychiatry and Neurology

The active introduction of modern methods of molecular genetic diagnostics makes it possible to better diagnose rare and complex hereditary diseases. This article presents a clinical case and analysis of the difficulty of diagnosing a complicated form of hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) in a child.

Type 11 spastic paraplegia (SPG11; OMIM 604360) is a rare autosomal recessive disease caused by a mutation of the SPG11 gene, which encodes the spatascin protein, and manifested clinically by dysarthria, lower limb sensory-motor neuropathy, hyperreflexia, and neuro-radiological thinning of corpus callosum. There are uncomplicated (classical) and complicated (atypical) forms of SPG11. The difficulties of diagnosing a complicated form of SPG11 include: wide age range of onset of the disease (from 1 to 31 years), an atypical clinical picture (the asymmetric nature of lower spastic paraparesis at the onset of the disease, parkinsonism, dysarthria, selective learning disability, emotional and volitional disorders). The addition of epileptic seizures, sensorineural hearing loss, and retinopathy is also possible as the disease progresses. Pathogenetic treatment, unfortunately, has not been developed, but it is possible to reduce the rate of disease progression and avoid unjustified polypharmacy with a timely diagnosis.

**Keywords:** hereditary spastic paraplegia type 11, SPG11 gene, spatascin, lower paraparesis, hemiparkinsonism, hypoplasia of corpus callosum, molecular genetic testing.

### Введение

Наследственная спастическая параплегия (НСП), также называемая семейным спастическим парализом, относится к группе наследственных нервно-мышечных заболеваний, которые характеризуются прогрессирующей слабостью и спастичностью мышц нижних конечностей [1, 2].

Расстройство было впервые описано в конце 1800-х годов А.Штрюмпелем, неврологом из Гейдельберга, Германия. Он наблюдал двух братьев и их отца, у которых были расстройства походки и спастичность в ногах. А.Штрюмпель курировал пациентов при жизни, а также провел анализ аутопсийного материала после их смерти на фоне прогрессирующего заболевания и показал на вскрытии дегенерацию нервных волокон, идущих через спинной мозг [3].

Дифференциальная диагностика НСП представлена на рис. 1 [4]. Различные типы НСП классифицируются в соответствии с:

- типом наследования;
- геном, в котором произошла мутация;
- фенотипом заболевания [5].

Синдромы НСП делятся на неосложненные (когда симптомы ограничены слабостью и спастичностью ног, онемением, императивными позывами на мочеиспускание) и осложненные (когда слабость и спастичность ног сопровождаются другими неврологическими нарушениями, такими как периферическая полинейропатия, мышечная атрофия, экстрапирамидная симптоматика, нарушения интеллекта, эпилепсия, ретинопатия, атаксия, глухота) [6].

Существует более 80 различных типов НСП. Расположение хромосом («локусов») генов НСП обозначается «SPastic paraplegia, loci» (SPG) и пронумеровано в порядке их обнаружения (например, SPG1 – SPG80) [1]. Распределение частоты встречаемости мутаций в генах, ведущих к развитию НСП, представлено на рис. 2 [5]. Несмотря на открытие более 60 генов, ответственных за развитие различных типов НСП, многие пациенты с фенотипом НСП не имеют идентифицированной мутации гена. Это связано с тем, что:

- ген для данного типа НСП еще не идентифицирован;
- некоторые обнаруженные гены-кандидаты еще не включены в группы клинических испытаний;

в) методы секвенирования генов, обычно используемые для анализа больших групп генов, не анализируют все области генов [1].

Распространенность различных форм варьирует в широком диапазоне. Оценочная распространенность НСП всех типов колеблется от 1:100 000 до 10:100 000 в зависимости от страны [2, 3]. Дебют заболевания возможен в любом возрасте (дети, подростки, взрослые). К наиболее распространенным формам среди аутосомно-доминантных форм относятся НСП3А, НСП4 и НСП6, а среди аутосомно-рецессивных – НСП11, НСП5 и НСП7 [7].

Спаستическая параплегия 11-го типа (НСП11) относится к редким наследственным нейромышечным заболеваниям в целом, но в то же время является самой распространенной формой среди НСП с аутосомно-рецессивным типом наследования. Распространенность НСП11 составляет 1:100 000, а ее удельный вес среди всех НСП с аутосомно-рецессивным типом наследования достигает 18,9% [1]. В мире описано около 100 случаев НСП11 [3, 8, 9]. Таким образом, рассматриваемое заболевание относится к группе орфанных заболеваний (ORPHA:2822).

### Дефиниция

Спастическая параплегия 11-го типа (НСП11, OMIM 604360) – это аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена *SPG11* (K1AA1840), который находится на хромосоме 15q13 q15 [10], кодирует белок спатаспин, [11] и проявляющееся клинически негрубой задержкой речевого развития, дизартрией, моторной и сенсомоторной полиневропатией нижних конечностей, гиперрефлексией, синдромом паркинсонизма, сколиозом [3, 11] и нейрорадиологически – истончением мозолистого тела [13].

### История открытия

Впервые заболевание описано в Японии А.Наката и соавт. (1995), которые наблюдали 4 пациентов из 2 семей с аутосомно-рецессивной НСП, психическими расстройствами и истончением мозолистого тела. Симптомы дебютировали после 20 лет, проявлялись медленно прогрессирующим спастическим парапарезом и когнитивными расстройствами. У всех пациентов на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга были выявлены выраженные истончение мозолистого тела и умеренные изменения в области перивентрикулярного белого вещества и в сером веществе больших полушарий [14]. При осложненных формах НСП11 описаны также экстрапирамидные нарушения (синдром паркинсонизма), сопровождающиеся тремором и нарушением поструральной устойчивости [15].

### Особенности клинического течения

Дебют НСП11 переменный, от периода новорожденности до молодых взрослых (диапазон от 1 до 31 года), но чаще в детском и подростковом возрасте [3]. Темп прогрессирования заболевания – от медленного до быстрого, непрерывно-прогредиентный. В большинстве случаев выраженное нарушение локomotorных функций и инвалидизация, когда пациенты могут передвигаться только с помощью инвалидного кресла, наступают через 10–20 лет после начала заболевания [3].

Клинические проявления (фенотип) переменные у разных пациентов даже с одной мутацией. Условно выделяют симптомы:

а) частые (негрубая задержка речевого развития, негрубый интеллектуальный дефицит, трудности об-

учения, которые дебютируют в детском возрасте; прогрессирующие когнитивные расстройства; аксональная, моторная или сенсомоторная периферическая полиневропатия; дизартрия и/или дисфагия; повышение физиологических рефлексов с верхних конечностей);

б) менее частые: так называемый синдром Кейлинга (аутосомно-рецессивное расстройство, которое характеризуется постепенным появлением трудностей при ходьбе у детей в связи с гипертонусом ног и атаксией, которые переходят в спастическую параплегию, сопровождающееся гиперрефлексией и дистальной амиотрофией, осложняющееся дизартрией, дисфункцией мочеиспускания, умственной отсталостью, прогрессирующей деменцией, глазодвигательными расстройствами, такими как нистагм и саккады; дегенерацией сетчатки) [16]; высокий свод стоп, сколиоз; экстрапирамидные расстройства, такие как синдром паркинсонизма [3, 17].

Типичными симптомами НСП11 являются слабость мышц нижних конечностей, как симметричная, так и асимметричная, которая может носить стационарный характер (не прогрессировать в течение нескольких лет после дебюта) или медленно прогрессирующий (с нарастанием степени выраженности и снижением толерантности к физическим нагрузкам с момента дебюта заболевания) [1].

### Диагностика

Диагностика НСП11 основывается на оценке клинической картины, возраста дебюта заболевания, а также дополнительных методов обследования, включая: молекулярно-генетическое тестирование, МРТ головного и спинного мозга, электронейромиографию (ЭНМГ), нейроофтальмологическое обследование, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), тональную аудиометрию, стабилотографию, электронистагмографию, электроэнцефалографию (ЭЭГ), нейропсихологическое тестирование, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря с водной нагрузкой и определением остаточной мочи.

При проведении МРТ головного мозга для НСП11 наиболее типичны истончение (гипоплазия) мозолистого тела, изменения перивентрикулярного белого вещества больших полушарий головного мозга [14], дегенерация проводящих путей мозжечка, уменьшение числа нейронов моторной зоны коры, глиоз пирамидных трактов на уровне ствола мозга [3].

При МРТ спинного мозга наблюдаются прогрессирующее глиальное перерождение пирамидных трактов передних и боковых столбов на уровне грудных и поясничных сегментов спинного мозга, а также атрофические процессы в передних рогах [3].

ЭНМГ выявляет снижение скорости проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам и снижение амплитуды М-ответа дистальных отделов периферических нервов нижних конечностей, что характерно для периферической аксональной сенсомоторной полиневропатии. ЭНМГ изменения могут регистрироваться при дебюте заболевания, но наиболее часто наблюдаются, когда продолжительность заболевания превышает 10 лет [3]. В некоторых случаях выявляются ЭНМГ-паттерны, характерные для переднерогового поражения [18, 19].

Нейроофтальмологическое обследование включает флюоресцентную ангиографию и аутофлуоресценцию для исключения компонента синдрома Кейлинга – макулярной дегенерации, на которых можно наблюдать появление от желтых до темно-пигментиров-

ванных пятен на сетчатке глаза [16]. Также проводят диагностику на наличие косоглазия или катаракты [15]. ЗВП демонстрируют увеличение латентности основных пиков, в частности P100 [8].

*Электронистагмография* проводится с целью ранней диагностики саккад и мозжечкового нистагма, а также оценки глазодвигательных расстройств в динамике [3].

*КСВП и тональная аудиометрия* осуществляются с целью диагностики нарушений слуха, поскольку для осложненного развития НСП11 возможно развитие тугоухости/глухоты [20].

*Стабилография* выполняется для определения характера и тяжести нарушений равновесия (атаксии) у пациента [20].

*ЭЭГ* проводится для исключения эпилептиформной активности, поскольку для осложненного варианта НСП11 возможно развитие симптоматических эпилептических припадков по мере нарастания нейродегенеративного процесса [21].

*Биопсия нервов (проводилась до появления генетического тестирования)* позволяет выявить гипомиелинизацию большинства волокон и утрату немиелинизированных волокон, что соответствует клинической картине смешанной аксональной и демиелинизирующей периферической полиневропатии [3, 22].

С появлением и широким внедрением в практику молекулярно-генетического тестирования биопсия отошла на второй план. Методом полноэкзомного клинического секвенирования выявляются мутации на хромосоме 15 в нуклеотидных цепях гена *SPG11*. В настоящее время идентифицированы следующие наиболее распространенные патогенные мутации, приводящие к развитию НСП11: с.808G>A в экзоне 4; с.1388T>C в экзоне 6; с.3420G>A в экзоне 19; с.7023C>T в экзоне 39; с.6843+62C>T (IV37+62C>T) в интроне 37; с.1603-141A>C (IV7-141A>C) в интроне 7; с.1603-139A>G (IV7-139A>G) в интроне 7 [19].

Также проводят *нейропсихологическое тестирование* для оценки когнитивных функций и выявления когнитивного дефицита в динамике [3], а также дифференциальной диагностики с другими коморбидными состояниями гиперкинетического синдрома у детей [23].

*УЗИ мочевого пузыря с водной нагрузкой* проводят для исключения задержки мочеиспускания и вторичного пузырно-мочеточникового рефлюкса в связи с нарушением функции тазовых органов по центральному типу на фоне прогрессирующей демиелинизации проводящих путей спинного мозга [24].

### Дифференциальный диагноз

Истончение мозолистого тела является частым (но не постоянным) признаком НСП11 и НСП15, а также присутствует во многих других типах НСП, включая: НСП3А, НСП4, НСП7, НСП15, НСП21, НСП32, НСП47, НСП49, НСП54 и НСП56. Кроме того, многие другие типы НСП имеют изменения перивентрикулярного белого вещества больших полушарий головного мозга (например, при мутациях генов *SPG5/CYPB7*, *SPG7*/параплегина, *SPG21*/маспардина и *SPG35/FA2H*) [18].

При дифференциальной диагностике НСП11 также важно исключить курабельные неврологические расстройства, которые могут напоминать фенотип НСП11, такие как: дефицит витамина В<sub>12</sub> (фуникулярный миелоз); дофамин-зависимая дистония; шейный спондилез; инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); нарушения обмена меди; нейросифилис; тропический спастический паразитоз; структурные нарушения спинного мозга

(опухоль, компрессия спинного мозга). Болезни, прогноз которых существенно отличается от НСП, такие как рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз, также должны быть исключены. Необходимость проведения исследований будет зависеть от конкретной клинической картины [1, 25].

### Клинический случай

Пациент А., 13 лет, впервые осмотрен нами в мае 2018 г. Цель обращения – экспертная (уточнение клинического диагноза, плана диспансеризации, лечения и прогноза). При первичной консультации предъявлял жалобы на дрожание левой кисти в условиях стрессорного воздействия (при выполнении контрольных работ в школе; во время уроков на отдельных дисциплинах – биологии и истории; во время выполнения домашних заданий), иногда с последующим вовлечением мышц туловища и правой кисти и (реже) левой ноги; избирательное снижение обучаемости по отдельным дисциплинам в школе (биология, история); повышенную утомляемость и утреннюю сонливость. Уменьшение выраженности тремора (со слов мальчика и его родителей) происходило в периоды релаксации, например во время просмотра телевизора, работы с телефоном, преимущественно в выходные дни. В моменты стресс-индуцированного усиления выраженности тремора пациент пытался снизить его интенсивность глубоким дыханием, после чего наступало незначительное улучшение.

Из анамнеза. Пробанд – единственный ребенок в семье, рожден от первой планированной и желанной беременности, в зарегистрированном браке. Течение беременности осложнено фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода во II триместре гестации, с угрозой прерывания. Повторные госпитализации в акушерский стационар с целью пролонгации беременности. Роды в сроке гестации 40 нед, слабость родовой деятельности, безводный промежуток 7 ч. При рождении ребенок закрычал сразу, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов, вес 3050 г, рост 50 см. Новорожденный был переведен в палату интенсивной терапии в связи с гипоксическо-ишемической энцефалопатией 1–2-й степени тяжести, синдромом «вялого ребенка», откуда на 7-е сутки ребенок госпитализирован в отделение патологии новорожденных, где находился на стационарном лечении в течение 2 нед. Грудное вскармливание со 2-й недели жизни до 1 года, сосание активное. Ребенок на первом году жизни состоял на диспансерном учете у невролога в поликлинике по месту жительства, психомоторное и речевое развитие по возрасту (со слов родителей, амбулаторной карты из поликлиники по месту жительства не предоставлено). Однако в 3 года, в рамках обследования перед поступлением в детский сад, детским неврологом обращено внимание на наличие у ребенка негрубой дизартрии и задержки формирования фразовой речи, страдала мелкая моторика пальцев кистей. Тем не менее в дальнейшем пациент успешно освоил программу дошкольной подготовки и поступил в 1 класс средней общеобразовательной школы в возрасте 8 лет. Период адаптации в 1-м классе был удовлетворительным, успеваемость – хорошая. В сентябре 2016 г. в возрасте 11 лет во время периодического медицинского осмотра школьников неврологом мальчику впервые выставлен диагноз дистальной периферической полиневропатии нижних конечностей неуточненного генеза, начальные явления. Однако комплексного обследования для уточнения этиологии полиневритического синдрома не проводилось. В но-

ябре 2016 г. ребенок госпитализировался в круглосуточный стационар по поводу гангренозного апендицита, где находился один, без родителей, что послужило первой клинически значимой стрессогенной ситуацией для мальчика – он стал эмоционально лабильным, тревожным. В январе-феврале 2017 г. повторная стрессогенная ситуация в связи с удалением молочных зубов под местной анестезией (анестезия была адекватной, однако ребенок манипуляцию перенес тяжело в связи с выраженной психоэмоциональной реакцией страха). В марте-апреле 2018 г. во время обучения в 4-м классе при подготовке к Всероссийским проверочным контрольным работам у мальчика была затянувшаяся стрессогенная ситуация в школе в связи с учебными перегрузками и первым неудачным решением проверочной работы. На фоне повторных стрессогенных ситуаций у ребенка появился тремор левой кисти, который усиливался во время контрольных работ, а также при подготовке к ним, при выполнении домашних заданий (в том числе в присутствии родителей).

Ребенок повторно консультировался у неврологов, проводились врачебные консилиумы. Высказано предположение о дебюте у мальчика неуточненного наследственного нейродегенеративного заболевания. В связи с чем выполнялось комплексное обследование и были исключены следующие заболевания: хорея Гантингтона (по данным ДНК-диагностики: экспансии тринуклеотидного повтора CAG гена *IT-15*, расположенного на коротком плече 4-й хромосомы, кодирующего белок гентингтин, не выявлено); гепатолентикулярная дегенерация (уровень меди в сыворотке крови был снижен до 3,0 ммоль/л, уровень цинка – в норме, аланинаминотрансфераза – 16 Ед/л, аспаргатаминотрансфераза – 28 Ед/л – в норме, уровень церулоплазмينا при повторных измерениях – в пределах референсного коридора (21–25 мг/дл); колец Кайзера–Флейшера на радужке глаз выявлено не было; по результатам ДНК-диагностики мутаций гена *ATP7B*, расположенного на коротком плече 13-й хромосомы, кодирующего синтез медьтранспортной АТФ-азы Р-типа, не выявлено, наследственные формы дистонии (причинных генных мутаций не выявлено), болезнь Нимана–Пика [биохимических (холестерин и липиды крови в норме) и генетических маркеров (мутаций в генах *SMPD1*, *NPC1*, *NPC2*) не выявлено), ганглиозидоз I типа (биохимических и генетических маркеров – мутаций в гене *GLB1* – не выявлено). В связи с преимущественно эмоциональным характером тремора левой кисти ребенок повторно осматривался медицинскими психологами, психотерапевтами, детским психиатром. Терапия противотревожными препаратами, включая анксиолитики, была неэффективной.

В течение последующих месяцев состояние ребенка постепенно ухудшалось с изменением топики тремора в виде его трансформации в гемитремор слева эмоционального и кинезиогенного характера. Ребенок проконсультирован специалистом кабинета экстрапирамидной патологии. В качестве симптоматической терапии синдрома паркинсонизма назначался агонист дофаминовых рецепторов – пирибедил, были попытки терапии леводопой в комбинации с бенсеразидом с недостаточным клиническим эффектом. С конца 2017 – начала 2018 гг. отмечено присоединение умеренного ригидного синдрома и негрубой поструральной неустойчивости при начале двигательного акта, особенно в случае необходимости быстрого изменения направления движения. По поводу чего дополнительно к агонисту дофаминовых рецепторов был добавлен миорелаксант центрального действия –

толперизон, но клинически значимый позитивный эффект не был достигнут.

Все вышеизложенное побудило родителей ребенка обратиться к нам на экспертную консультацию.

Объективно: состояние ребенка по соматическому статусу удовлетворительное (кожные покровы и видимые слизистые чистые, периферические лимфоузлы не увеличены, температура тела 36,50°C, телосложение нормостеническое, негрубая челюстно-лицевая дисморфия, дизрафический статус: миндалевидный разрез глаз, межпальцевой птеригум, негрубая сандалевидная щель между первым и вторым пальцем обеих стоп, гиперэластоз кожи, ониходистрофия; частота сердечных сокращений – 78 уд/мин, сердечные тоны ясные, ритмичные; дыхание в легких проводилось над всеми полями, везикулярное, хрипов не было, частота дыхательных движений – 18 раз в минуту, живот мягкий, безболезненный, мочеиспускание и дефекация в норме).

Неврологический статус: сознание ясное, мальчик интеллектуально сохранен, эмоционально лабилен, впечатлителен, умеренно повышен уровень ситуативной и личностной тревожности. На поставленные врачом вопросы отвечал коротко, иногда односложно, тихим голосом, общий фон настроения на момент консультации был снижен. При обсуждении данных анамнеза во время беседы врача с родителями тремора конечностей и туловища у ребенка не наблюдалось. Во время исследования неврологического статуса пациент, лежа на кушетке, был спокоен, тремора мышц конечностей, туловища, головы также не отмечалось. Черепно-мозговые нервы: обоняние сохранено; зрачки округлые; фотореакции прямая и содружественная удовлетворительные, без асимметрии сторон; глазодвигательных нарушений нет; мимическая мускулатура в покое и мимической нагрузке симметрична, интактна; чувствительность на лице сохранена, без асимметрии сторон; слух сохранен; бульбарных и псевдобульбарных расстройств не выявлено. Двигательная сфера: мышечный тонус умеренно диффузно снижен на нижних конечностях и асимметричен с легким пластическим компонентом слева на верхних конечностях, мышечно-тонические симптомы отрицательные; физиологические рефлексы с рук (карпорадиальные и биципитальные) оживлены по функциональному типу, с ног (ахилловы и коленные) умеренно снижены без асимметрии сторон; патологических рефлексов нет. Негрубый транзиторный эмоциональный дрожательный гиперкинез: мальчик по просьбе врача написал правой рукой свои фамилию, имя и возраст (данные указывал верно, строчка ровная, почерк ровный, без явлений микро- и макрографии), во время письма непостоянно легкий тремор в виде коротких подергиваний контралатеральной (левой) кисти, лежащей на столе, при отвлечении внимания ребенка и релаксации подергивания левой кистью полностью купировались. Мышечная сила в тыльных сгибателях обеих стоп снижена (4 балла), стойка на носках возможна, на пятках затруднена, негрубый шаг при ходьбе по прямой, с преобладанием слева. Пальце-носовую пробу выполнял без дефекта, с обеих сторон. Легкий тремор пальцев левой кисти вытянутой руки при отключении контроля зрения. Пяточно-коленную пробу выполнял без дисметрии и тремора с обеих сторон. В позе Ромберга с открытыми глазами был устойчив, при отключении контроля зрения отмечалось легкое пошатывание без риска падения. Чувствительная сфера: расстройств поверхностной и глубокой чувствительности на верхних конечностях не выявлено; на нижних конечностях зафиксиро-

Рис. 1. Дифференциальная диагностика наследственной спастической паралича [4], А.Е.Harding в модификации авторов.

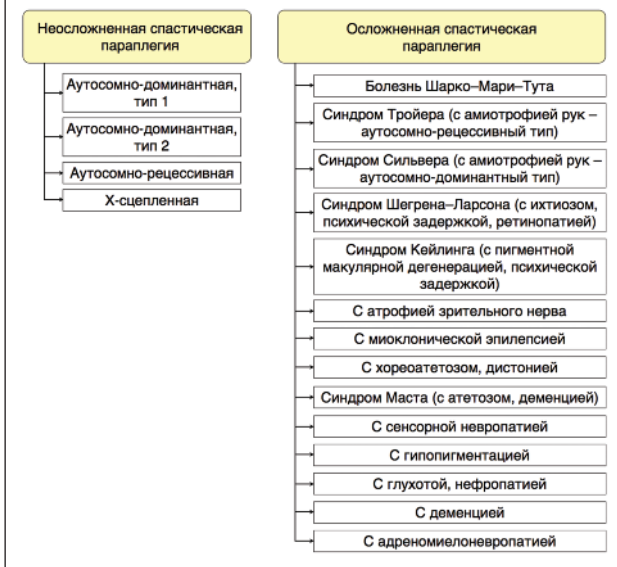
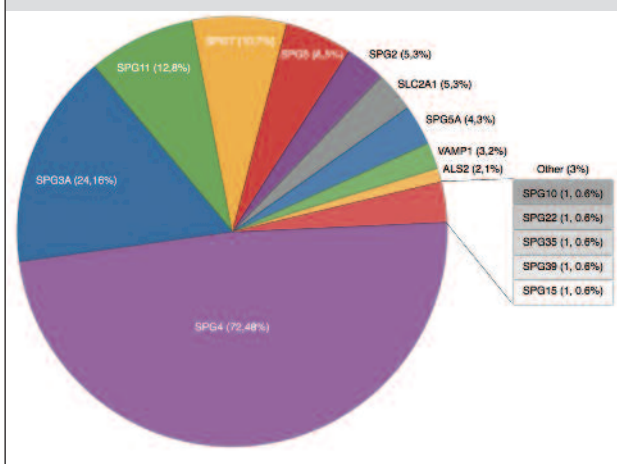


Рис. 2. Частота встречаемости наследственных спастических параличей [5].



ровано расстройство поверхностной чувствительности в виде болевой гиперестезии, на уровне дистальных отделов по типу «гольф» (неглубокие, без асимметрии сторон, с уровня средних третей голени), а также расстройством глубокого суставно-мышечного чувства в виде неглубокой сенситивной атаксии. Менингеальных знаков нет. Тазовых нарушений нет.

С целью уточнения диагноза ребенку были проведены следующие методы дообследования.

По данным лабораторной диагностики выявлено выраженное снижение уровня активного метаболита витамина D в крови (8 нг/мл) при референсных значениях уровней общего кальция (2,41 ммоль/л), ионизированного кальция (1,2 ммоль/л), уровень креатинфосфокиназы (226 Ед/л) снижен, уровень лактатдегидрогеназы (252 Ед/л) в пределах референсного коридора, аланинаминотрансфераза (21 Ед/л) в пределах нормы, уровень аспаратамино-трансферазы (32 Ед/л) незначительно повышен. На фоне заместительной терапии препаратом холекальциферола внутрь через 2 мес было достигнуто референсное значение активного метаболита витамина D в крови (32 нг/мл), без клинически значимых изменений со стороны психоневрологического статуса. Проведена дифференциальная диагностика с гиперкинетическим вариантом хронического клещевого

вирусного энцефалита (IgM и G к вирусу клещевого энцефалита – не выявлено).

По данным видео-ЭЭГ-мониторинга выявлены пограничные функциональные изменения корковой ритмики, отмечено расширение реакции усвоения ритма при фотостимуляции в широкой полосе частот; пароксизмы тремора левой руки сопровождались двигательными артефактами при параллельной записи ЭЭГ. Эпилептиформной активности не выявлено.

По данным ЭНМГ выявлены признаки легкого/умеренного аксонально-демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон малоберцового и большеберцового нервов нижних конечностей.

Ребенок повторно осмотрен в мае 2018 г. после дообследования. В связи с нарастанием гемитремора слева, несмотря на прием пирибедила, с периодическим вовлечением левой нижней конечности и периодическим тремором правой кисти, ребенок переведен на индивидуальную программу обучения в школе по медицинским показаниям.

Дополнительно проведено клиническое секвенирование экзона в лаборатории «Геномед» (Москва), выявлено компаунд-гетерозиготное носительство патогенных аутосомно-рецессивных мутаций на хромосоме 15 9733\_734delAT в позиции chr15:44949427CAT>C и с.3036C>A в позиции chr15:44907563G>T в кодирующей области гена *SPG11*, ответственного за синтез белка спатасина в нервной системе. По данным прямого секвенирования по Сенгеру гена *SPG11* выявленные мутации у ребенка подтверждены.

По данным МРТ головного мозга по протоколу нейродегенеративных заболеваний впервые выявлены признаки дисгенезии мозолистого тела (атипичная конфигурация мозолистого тела, скошенность и истончение до 4 мм вентральных отделов ствола, относительное уменьшение объема колена), нарушения миелинизации перивентрикулярного белого вещества лобных и теменно-затылочных отделов больших полушарий с одиночными мелкими субкортикальными очагами дисмиелинизации (слабое повышение интенсивности сигнала на T2 взвешенном изображении и FLAIR и изо-гипоинтенсивное на T1 взвешенном изображении); микрокистозная перестройка шишковидной железы, признаков нейроаксональной деструкции и метаболического состава базальных ганглиев не выявлено.

В период с мая по сентябрь течение заболевания прогрессивное, с нарастанием выраженности левостороннего гемитремора, вовлечением правой верхней конечности, появлением клиники ригидного синдрома по гемитипу слева, затруднение начала движения после остановки, постуральная неустойчивость при необходимости быстрой остановки или изменения траектории ходьбы, постепенное нарастание дизартрии. В связи с вышеизложенным рекомендовано проведение медико-социальной экспертизы по месту жительства.

В сентябре 2018 г. (через год от дебюта заболевания) ребенку был впервые выставлен клинический диагноз: G82.1 Комплексная НСП 11-го типа (OMIM 604360), аутосомно-рецессивный тип наследования, компаунд-гетерозигота (носитель мутаций на хромосоме 15 9733\_734delAT в позиции chr15:44949427CAT>C и с.3036C>A в позиции chr15:44907563G>T в кодирующей области гена *SPG11*), впервые выявленная, прогрессивное отягченное течение: синдром паркинсонизма, дисгенезия мозолистого тела, микрокистозная перестройка

Таблица. Диагностика НСП11		
Специалист	Методы диагностики	Цель проведения исследования
Невролог	Неврологический осмотр	Нижний спастический парапарез, периферическая полинейропатия; дизартрия и/или дисфагия, синдром паркинсонизма, императивные позывы/задержка мочеиспускания
Генетик	Секвенирование экзона (клиническое, по Сенгеру)	Детекция мутации в гене SPG11
Врач функциональной диагностики	ЭНМГ	Снижение скорости проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам, а также амплитуды М-ответа дистальных отделов периферических нервов нижних конечностей
	ЭЭГ	Эпилептиформная активность
	Стабилография	Сенситивная или мозжечковая атаксия
Врач-рентгенолог	МРТ головного мозга	Истончение (гипоплазия) мозолистого тела, изменения перивентрикулярного белого вещества больших полушарий головного мозга, дегенерация проводящих путей мозжечка, уменьшение числа нейронов моторной зоны коры, глиоз пирамидных трактов на уровне ствола мозга
	МРТ спинного мозга	Глиальное перерождение пирамидных трактов передних и боковых столбов грудных и поясничных сегментов спинного мозга, а также атрофические процессы в передних рогах
Офтальмолог	Флюоресцентная ангиография и аутофлюоресценция	Исключение синдрома Кейлинга
	Офтальмологический осмотр	Наличие косоглазия или катаракты
	ЗВП	Увеличение латентности основных пиков, в частности P100
Отоневролог/сурдолог	Субъективная оценка слуха, тональная аудиометрия, КСВП	Тугоухость/глухота
	Электронистагмография	Саккады, мозжечковый нистагм
Нейропсихолог	Нейропсихологическое тестирование	Когнитивные расстройства
Уролог	УЗИ мочевого пузыря с водной нагрузкой и мочеточников	Задержка мочеиспускания и вторичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс
Хирург/патоморфолог	Биопсия нервов	Гипомиелинизация нервных волокон и их утрата

шишковидной железы, тревожно-фобический синдром, дистальная периферическая моторно-сенсорная полиневропатия нижних конечностей с явлениями негрубой сенситивной атаксии.

## Обсуждение

Трудности диагностики НСП11 в рассматриваемом клиническом случае были обусловлены: низкойстороженностью врачей психоневрологического профиля в связи с тем, что данное заболевание встречается крайне редко; атипичным течением (асимметричный характер нижнего спастического парапареза в начале заболевания, синдром паркинсонизма, дизартрия, избирательное нарушение обучаемости, эмоционально-волевые расстройства); недоступностью современных методов молекулярно-генетической диагностики (клиническое секвенирование) на уровне первичного звена здравоохранения по программе госгарантий.

С учетом фенотипа у ребенка (дебют в препубертате с дрожательного варианта гемипаркинсонизма с последующим вовлечением контралатеральных конечностей, нарастанием спастичности, нарушением постральной устойчивости, комбинированного вовлечения в патологический процесс верхних и нижних конечностей, центральной и периферической нервной системы; прогрессивный тип течения с присоединением нарушений речи – дизартрии; наличие аномалии развития мозолистого тела в виде скошенности и истончения до 4 мм вентральных отделов ствола и относительного уменьшения колена; перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия в виде нарушения миелинизации перивентрикулярного белого вещества лобных и теменно-затылочных отделов больших полушарий с одиночными мелкими субкортикальными очагами дисмиелинизации) и выявленного генотипа, соответствующих имеющимся в научной литературе данным, можно дать заключение о комбинированной НСП 11-го типа.

Аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания подтверждается клинически отсутствием симптоматики у родителей ребенка, которые являются клинически здоровыми носителями аутосомно-рецессивных мутаций гена *SPG11* (по данным дополнительно проведенного прямого секвенирования по Сенгеру образцов ДНК родителей пробанда: мать – гетерозиготный носитель нуклеотидной замены chr15:44907563G>T, отец – гетерозиготный носитель chr15:44949427CAT>C).

С учетом международных рекомендаций ребенок нуждается в пожизненном диспансерном наблюдении и лечении с участием междисциплинарной бригады специалистов, включая невролога (нейрогенетика), ортопеда, физиотерапевта, логопеда-дефектолога и психолога (см. таблицу).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

- Hedera P, Adam MP, Ardinger HH et al., editors. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. 2018: e20301682.
- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. МЕДПРЕСС-информ, 2006; с. 315, 338–9. / Illarioshkin S.N., Rudenskaia G.E., Ivanova-Smolenskaia I.A. i dr. Nasledstvennye ataksii i paraplegii. MEDPRESS-inform, 2006; s. 315, 338–9. [in Russian]
- Stevanin G, Durr A, Brice A. Spastic Paraplegia 11. 2008 Mar 27 [updated 2013 Jan 31]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviewsR [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. e20301389.
- Harding AE. Hereditary spastic paraplegias. Semin Neurol. 1993 Dec; 13 (4): 333–6. Review. e8146482.
- Chrestian N, Dupré N, Gan-Or Z et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. Neurol Genet. 2016 Dec 5; 3 (1): p122. eCollection 2017 Feb. e27957547.
- Pensato V, Castellotti B, Gellera C et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48.

- Brain. 2014 Jul; 137 (Pt 7): 1907–20. DOI: 10.1093/brain/awu121. Epub 2014 May 15.
7. Boukhris A, Stevanin G, Feki I et al. Tunisian hereditary spastic paraplegias: clinical variability supported by genetic heterogeneity. *Clin. Genet.* 2009; 75: 527–36. e19438933.
  8. Del Bo R, Di Fonzo A, Ghezzi S et al. SPG11: a consistent clinical phenotype in a family with homozygous Spatacsin truncating mutation. *Neurogenetics.* 2007; 8: 301–5.
  9. Denora PS, Schlesinger D, Casali C et al. Screening of ARHSP-TCC patients expands the spectrum of SPG11 mutations and includes a large scale gene deletion. *Hum Mutat.* 2009; 30: E500–19.
  10. Paisan-Ruiz C, Nath P, Wood NW et al. Clinical heterogeneity and genotype-phenotype correlations in hereditary spastic paraplegia because of Spatacsin mutations (SPG11). *Eur J Neurol.* 2008 Oct; 15 (10): 1065–70. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02247.x. Epub 2008 Aug 20.
  11. Vantaggiato C, Panzeri E, Castelli et al. ZFYVE26/SPASTIZIN and SPG11/SPATACSIN mutations in hereditary spastic paraplegia types AR-SPG15 and AR-SPG11 have different effects on autophagy and endocytosis. *Autophagy.* 2018 Sep 13; p. 1–24. DOI: 10.1080/15548627.2018.1507438
  12. Orlen 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.* 2009; 150B: 984–92. e19194956.
  13. Casali C, Valente EM, Bertini E et al. Clinical and genetic studies in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology.* 2004; 62: 262–8.
  14. Nakamura A, Izumi K, Umehara F et al. Familial spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum. *J Neurol Sci.* 1995 Jul; 131 (1): 35–42. e7561945.
  15. Schneider SA, Mummery CJ, Mehrabian M et al. SPG11 Presenting with Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2012; 2. pii: tre-02-104-666-1. DOI: 10.7916/D82B8WRR. Epub 2012 Sep 14.
  16. Puech B, Lacour A, Stevanin G et al. Kjellin syndrome: long-term neuro-ophthalmologic follow-up and novel mutations in the SPG11 gene. *Ophthalmology.* 2011; 118: 564–73.
  17. Anheim M, Lagier-Tourenne C, Stevanin G et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol.* 2009; 256: 104–8.
  18. Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H et al. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nat Genet.* 2007b; 39: 366–72.
  19. Stevanin G, Azzedine H, Denora P et al. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain.* 2008; 131: 772–84.
  20. Cassandro E, Mosca F, Sequino L, De Falco FA, Campanella G. Oto-neurological findings in Friedreich's ataxia and other inherited neuropathies. *Audiology.* 1986; 25 (2): 84–91. e3707440.
  21. Faure J, Loiseau P. Electroencephalogram in Wilson-Westphal-Strumpell disease. *Encephale.* 1957; 46 (2): 108–28. French. e13447866.
  22. Hehr U, Bauer P, Winner B et al. Long-term course and mutational spectrum of spatacsin-linked spastic paraplegia. *Ann Neurol.* 2007; 62: 656–65.
  23. Гасанов Р.Ф. Особенности нарушений устной и письменной речи у детей с гиперкинетическим расстройством в условиях патогенетической гетерогенности. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева.* 2017; 3 (60). / Gasanov R.F. Osobennosti narushenii ustnoi i pis'mennoi rechi u detei s giperkineticheskim rasstroistvom v usloviakh patogeneticheskoi geterogennosti. *Obzrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M.Bekhtereva.* 2017; 3 (60). [in Russian]
  24. Cartlidge NE, Bone G. Sphincter involvement in hereditary spastic paraplegia. *Neurology.* 1973 Nov; 23 (11): 1160–3. e4795738.
  25. McDermott C, White K, Bushby K, Shaw P. Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Aug; 69 (2): 150–60. e10896685.

**Сведения об авторах:**

**Москалева Полина Викторовна** – ординатор отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Вайман Елена Эдуардовна** – ординатор отделения хирургии нервных и психических заболеваний ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Шнайдер Наталья Алексеевна** – д.м.н., профессор, в.н.с. отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: naschnaider@yandex.ru

**Насырова Регина Фаритовна** – д.м.н., в.н.с., руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург