

## Наследственные спастические параплегии в эпоху секвенирования нового поколения: генетическое разнообразие, эпидемиология, проблемы классификации

Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (МГНЦ)

Гетерогенная группа наследственных спастических параплегий насчитывает около 80 форм с картированными и преимущественно идентифицированными генами (SPG). Значительная их часть выделена в последние годы методами секвенирования нового поколения NGS. Кроме выявления новых SPG и аллельных вариантов, NGS позволяет уточнить представления об известных формах, предложить новые классификационные подходы, дает новые данные об эпидемиологии спастических параплегий.

**Ключевые слова:** наследственные спастические параплегии, SPG (Spastic Paraplegia Gene), секвенирование нового поколения (NGS: Next Generation Sequencing), классификации, распространенность, аллельные варианты.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Работа выполнена за счет государственного федерального бюджета на выполнение научных исследований в рамках государственного задания.

### Hereditary spastic paraplegias in the era of next generation sequencing: genetic diversity, epidemiology, classification

Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P.

FSBI 'Research Centre for Medical Genetics', Moscow, rudenskaya@med-gen.ru

Heterogeneous group of hereditary spastic paraplegias includes by now about 80 forms with mapped and predominantly identified genes: SPG. Many of SPG were recognized recently by methods of next generation sequencing NGS. Aside from new SPG and their allelic variants discovering, NGS modifies knowledge about «old» forms, defines SPG epidemiology and suggests new ways of classifications.

**Key words:** hereditary spastic paraplegias, SPG (spastic paraplegia gene), NGS (Next Generation Sequencing), classification, prevalence, allelic variants.

Наследственные спастические параплегии (НСП; син.: болезнь Штрюмпеля) — одна из наиболее гетерогенных групп наследственных нервных болезней. За общим основным признаком — поражением пирамидного тракта с картиной нижнего спастического паразеза — стоят выраженная клиническая вариабельность (возраст начала, течение, отсутствие/наличие и характер других симптомов), разное наследование — аутосомно-доминантное (АД), аутосомно-рецессивное (АР), Х-сцепленное рецессивное (ХР), — и, как выясняется в последние два десятилетия, чрезвычайное *многообразие генов и тонких патогенетических механизмов*. НСП с установленными генными локусами обозначают как SPG (Spastic Paraplegia Gene) с нумерацией по хронологии картирования; часть генов имеет то же обозначение, часть названа по кодируемому белку. С 1986 г., когда картировали *SPG1*, обнаружение генов НСП шло

возрастающими темпами. К 2006 г. число установленных локусов приблизилось к 30, но менее половины соответствующих генов были идентифицированы [1]. К 2008 г. было известно около 50 локусов, однако значительный разрыв между картированием и идентификацией генов сохранялся. Практическая ДНК-диагностика НСП, как и многих других моногенных болезней, шла традиционным путем секвенирования по Сэнгеру одного или последовательно нескольких генов, выбранных на основе клинико-генеалогических характеристик данного случая с учетом частоты отдельных форм. Важным этапом стало обнаружение крупных делеций и дупликаций в мутационной структуре многих SPG, в том числе самых частых, и включение в ДНК-диагностику методов их выявления: мультиплексной лигаза-зависимой амплификации MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) и других [2, 3].

Резкий скачок произошел с появлением и внедрением методов секвенирования нового поколения — NGS (Next Generation Sequencing; син.: MPS: Massive Parallel Sequencing; высокопроизводительное секвенирование), позволяющих одновременно исследовать множество генов. Только в 2014 г. в рамках международного исследования методами NGS выделено 18 новых SPG [4], а на данный момент последней в перечне является SPG79 [5, 6], и это, несомненно, не предел, появились наблюдения, еще не получившие стандартного обозначения [7–10]. Кроме пополнения спектра SPG новыми формами (в основном редкими) методы NGS расширили и в ряде случаев значительно скорректировали представления об уже известных формах. Возможности NGS, естественно, коснулись и генокопий НСП (других наследственных болезней с ведущим синдромом спастического парапареза).

Традиционная ДНК-диагностика не утратила значения. Во многих исследованиях отдельных семей и групп вначале проводят таргетную ДНК-диагностику частых форм, а при отрицательном результате — NGS в том или ином варианте: панельное, полноэкзомное, полногеномное. Кроме того, результаты NGS, как правило, требуют подтверждения секвенированием по Сэнгеру, по возможности семейным. Даже после этого трактовка данных может быть сложной и неоднозначной [11]. Как и секвенирование по Сэнгеру, NGS не выявляет крупные перестройки генов, т.е. не заменяет MLPA.

В табл. 1 представлено распределение SPG по типам наследования.

АР форм значительно больше, чем АД (особенно среди выделенных в последние годы), но АД НСП

встречаются чаще и преобладают в неинбредных популяциях. Наибольший вклад в структуру АД форм и НСП в целом вносит SPG4 (ген *SPAST* — спастин), относительно частые АД формы — SPG3 (ген *ATL1* — атластин) и SPG31 (ген *REEPI*). В числе основных АР НСП — SPG11 (ген *KIAA1840* — спатаксин), SPG15 (ген *ZFYVE26* — спастицин), SPG7 (ген *SPG7* — параплегин). ХР формы довольно редки.

Отдельные редкие НСП с известными генами не входят в список SPG и сохраняют индивидуальные названия — акронимы (например, SPOAN [Spastic Paraparesis, Optic atrophy, Neuropathy; спастический парапарез, атрофия зрительных нервов, нейропатия], SINO [Spastic Paraplegia, Intellectual disability, Nystagmus, Obesity; спастическая параплегия, умственная отсталость, нистагм, ожирение]) или образованные от названий генов (*FAM134B*-связанная НСП, *LYST*-связанная НСП и др.) [5, 6, 12]. Вместе с тем, в перечне SPG есть пропуски: обозначение SPG26 зарезервировали за фенотипом, самостоятельность которого не подтвердилась; SPG45 и SPG65 оказались одной формой, обозначаемой как SPG45/SPG65. Немногочисленные случаи с ведущим синдромом спастического парапареза и митохондриальным наследованием [13, 14] не включены в число SPG, но ряд генов SPG связан с функциями митохондрий.

Разнообразные и частично пересекающиеся механизмы действия генов НСП, обобщенные во многих публикациях [1, 12, 15–19], кратко суммированы в табл. 2.

Актуален вопрос классификаций. Традиционным является клиническое деление НСП на неосложненные («чистые») и осложненные («НСП+») — по отсутствию или наличию симптомов, сопутствующих спастическо-

Таблица 1

Распределение клинико-генетических форм НСП по типам наследования

| Наследование                                       | Клинико-генетические формы                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аутосомно-доминантное                              | SPG3, SPG4, SPG6, SPG8, SPG9A, SPG10, SPG12, SPG13, SPG17, SPG19*, SPG29*, SPG31, SPG33, SPG36*, SPG37*, SPG38*, SPG41*, SPG42, SPG72, SPG73                        |
| Аутосомно-рецессивное                              | SPG5, SPG7, SPG9B, SPG11, SPG14, SPG15, SPG18, SPG20, SPG21, SPG23, SPG24*, SPG25*, SPG27*, SPG28, SPG30, SPG32*, SPG35, SPG39, SPG43 — SPG68, SPG72, SPG74 — SPG79 |
| Х-сцепленное                                       | SPG1, SPG2, SPG16*, SPG22 (?), SPG34*                                                                                                                               |
| Примечание. *ген картирован, но не идентифицирован |                                                                                                                                                                     |

Таблица 2

Основные механизмы действия генов SPG

| “Точки приложения” генов                    | Формы SPG                                                                                            |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Формирование эндоплазматического ретикулума | SPG3, SPG4, SPG6, SPG11, SPG12, SPG15, SPG18, SPG20, SPG31, SPG59, SPG60, SPG61, SPG62, SPG69, SPG72 |
| Аксональный транспорт                       | SPG4, SPG10, SPG30, SPG58                                                                            |
| Функции митохондрий                         | SPG7, SPG13, SPG20, SPG31                                                                            |
| Липидный обмен                              | SPG5, SPG26, SPG28, SPG35, SPG39, SPG46, SPG54, SPG56                                                |
| Процессы миелинизации                       | SPG1, SPG2, SPG39, SPG42, SPG44, SPG67                                                               |

му парапарезу. Оно не утратило значения и широко используется, но не служит надежным классификационным критерием: при многих формах наблюдается «пересечение» по этому признаку — меж- и внутрисемейное. В то же время, перечень форм с номерами, отражающими только хронологию картирования, не является молекулярно-генетической классификацией — даже при группировке по типам наследования, тем более что и деление по типам наследования не абсолютно. Так, редкие SPG72 (ген *REEP2*) и SPG9 (ген *ALDH18A1*) имеют и АД, и АР варианты [20–22]. При SPG7 наряду с АР наследованием описаны отдельные АД случаи [23], а при SPG3 — АР [24, 25]. Деление по далеко не полностью изученным механизмам действия генов важно в научных исследованиях, в частности, разработке новых методов терапии, но не в клинической практике.

Накопление данных заставляет искать новые классификационные подходы. NGS с его идеологией непредвзятого взгляда на диагноз расширяет представления о спектре фенотипов, связанных с тем или иным геном, и способствует не только «дроблению» НСП, но и частичному объединению их с другими болезнями, прежде всего — наследственными атаксиями (НА). Близость НСП и НА по ряду клинических, морфологических признаков и патогенетических механизмов давно известна [1]. Изучение обеих групп шло во многом параллельно, недаром их классификации 1980-х годов принадлежат одному автору — английскому неврологу Аните Хардинг [26]. Атаксия — самый частый сопутствующий симптом осложненных НСП, а спастический парапарез характерен для многих НА; спастические атаксии занимают промежуточное место между двумя группами. В настоящее время значительное пересечение показано на молекулярно-генетическом уровне: целый ряд генов вызывает и атаксии, и спастические параплегии. Яркий пример — *SPG7* (параплегин): ген был идентифицирован как ответственный за одну из АР НСП, но с появлением NGS выяснилось, что мутации *SPG7* чаще связаны с фенотипами атаксии, причем не только спастической, но и без пирамидных симптомов [23, 27–39]. При традиционной ДНК-диагностике такие случаи имели мало шансов быть выявленными: ген *SPG7* просто не входил в алгоритм ДНК-диагностики НА. То же относится и к более редким НСП, связанным с мутациями в генах *PNPLA6* (SPG39) и *FA2H* (SPG35). С другой стороны, гены *SYNE1*, *STUB1*, *KCNA2*, вначале идентифицированные как причины НА, оказались связанными и с фенотипами НСП. Мутации генов *GBA2* и *KIF1C* тоже вызывают фенотипы обеих групп. Описана клиническая картина НСП при мутации *SCA1*, гена спинocerebellarной атаксии 1-го типа [40]. За перекрывающимися фенотипами и генами НСП и НА лежит значительная общность тонких патогенетических механизмов. Суммируя эти данные, Synofzik M & Schule R [39] предлагают отказаться от разделения НА и НСП, рассматривать их как единый спектр «НА-НСП» и классифицировать каждый случай индивидуально, на основе клиниче-

ской картины и механизма действия данного гена, что важно для терапии. Авторы отмечают ограничения и трудности практической реализации такого подхода, но видят за ним будущее. Пересечение НСП и НА важно учитывать при создании NGS-панелей, которые должны быть общими для двух групп; иначе часть случаев может быть упущена.

Ряд SPG имеет *аллельные фенотипы*, помимо атаксий (табл. 3).

Некоторые из аллельных форм включают спастический парапарез и частично сходны с соответствующей SPG (например, аллельные фенотипы SPG1 можно назвать осложненными НСП; спастический парапарез характерен для болезни Пелицеуса-Мерцбахера и «Пелицеус-Мерцбахер-подобных» форм), бокового амиотрофического склероза (БАС), первичного бокового склероза. Часть же аллельных фенотипов имеет совсем другую клиническую картину, некоторые отличаются типами наследования. Одни SPG (например, SPG3 и SPG31) гораздо более часты, чем их редкие аллельные варианты; в других случаях аллельные фенотипы являются основными, а фенотипы SPG редки (например, SPG43 — аллельный вариант относительно нередкой нейродегенерации с накоплением железа в мозге 4-го типа — представлена одной семьей.

Средняя *распространенность* НСП — 2,0–4,0/100 тыс. чел. со значительными различиями общего показателя и соотношения АД и АР форм в отдельных исследованиях [41]. В табл. 4 суммированы популяционные исследования последнего десятилетия.

Самой низкой оказалась распространенность в Японии, особо высокой — на Сардинии.

Как видно из таблицы, распространенность АД НСП в большинстве популяций выше, чем АР, в некоторых — очень значительно (Норвегия, Канада и особенно Сардиния). АР НСП гораздо более часты в Тунисе и преобладают в Эстонии (последнее может быть связано с небольшим количеством больных). Вариабельность цифр помимо межпопуляционных различий связана с разными методическими подходами: источниками данных, уровнем обследования. Важны единые клинические критерии отбора; оптимальной считается шкала SPRS (Spastic Paraplegia Rating Scale), учитывающая также сопутствующие симптомы и доказавшая свою информативность [51].

Современные эпидемиологические исследования НСП предполагают молекулярную верификацию: во всей выборке или репрезентативной части проводят поиск мутаций того или иного числа генов, обычно основных. В последние годы все чаще используется NGS: сразу или после предварительного поиска мутаций в генах частых форм.

Распространенность и спектр НСП в трех франкоязычных провинциях Канады за период 2012–2015 гг. изучались с использованием NGS-панели (51 ген) и полноэкзомного NGS. В анализ были включены 526 больных 1–82 лет (средний возраст 39 лет) с возрас-

том начала болезни 0—67 лет (средний — 19 лет). Молекулярный диагноз установлен в 28% случаев: у 150 больных из 58 семей были найдены мутации 15 генов. Из верифицированных случаев, 87% которых были семейными, почти половину (48%) составила SPG4, относительно частыми были SPG3 (16%), SPG11 (8%), SPG7 (7%), SPG8 (5%: больше, чем в других исследованиях); по 3% пришлось на SPG2 и SPG5; в единичных семьях выявлены SPG10, SPG15, SPG25, SPG39; отсутствовала

SPG31, обычно встречающаяся в больших выборках. Кроме того, были диагностически значимые находки, связанные с генами, не входящими в число SPG [48].

В юго-восточных областях Норвегии с населением 2,64 млн чел. распространенность оказалась выше ожидаемой, что авторы связывают с полнотой выявления: помимо медицинских учреждений данные получали от ассоциаций больных, информированных об исследовании задолго до его проведения и предоставивших наи-

Таблица 3

Аллельные фенотипы SPG [5, 6]

| Ген                          | SPG   | Аллельные фенотипы                                                                                            |
|------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аутосомно-доминантные SPG    |       |                                                                                                               |
| <i>ATL1</i>                  | SPG3  | Наследственная сенсорная нейропатия, тип 1D                                                                   |
| <i>KIAA0196</i>              | SPG8  | AP синдром Ритшера-Шинцеля (3C: сердечно-мозжечково-черепно-лицевой)                                          |
| <i>ALDH18A1</i>              | SPG9A | Синдром "дряблой кожи" (cutis laxa): АД (тип III) и AP (IIIA)                                                 |
| <i>KIF5A</i>                 | SPG10 | АД фармакорезистентные миоклонии новорожденных                                                                |
| <i>HSP60</i>                 | SPG13 | AP "Пелицеус-Мерцбахер-подобная" лейкодистрофия, тип 4                                                        |
| <i>BSCL2</i>                 | SPG17 | Липодистрофия Берардинелли-Сейпа; дистальная спинальная амиотрофия, тип 5A; энцефалопатия с/без липодистрофии |
| <i>REEP1</i>                 | SPG31 | Дистальная спинальная амиотрофия, тип 5B; врожденная аксональная нейропатия с параличом диафрагмы             |
| Аутосомно-рецессивные SPG    |       |                                                                                                               |
| <i>SPG7</i>                  | SPG7  | Спастическая и "чистая" атаксия; "чистая" атрофия зрит. нервов                                                |
| <i>ALDH18A1</i>              | SPG9B | Синдром дряблой кожи (cutis laxa); АД (тип III) и AP (IIIA)                                                   |
| <i>KIAA1840</i>              | SPG11 | AP ювенильный БАС, тип 5; наследственная моторно-сенсорная нейропатия, тип 2X                                 |
| <i>ERLIN2</i>                | SPG18 | Первичный боковой склероз,                                                                                    |
| <i>KIF1A</i>                 | SPG30 | Наследственная сенсорная нейропатия, тип 2C                                                                   |
| <i>FA2H</i>                  | SPG35 | Лейкодистрофия со спастичностью ± дистонией; нейродегенерация с накоплением железа в мозге FAHN               |
| <i>PNPLA6</i>                | SPG39 | Атаксия с гипогонадизмом (синдромы Gordon-Holmes, Boucher-Neuhauser)                                          |
| <i>C19orf12</i>              | SPG43 | Нейродегенерация с накоплением железа в мозге, тип 4                                                          |
| <i>GJA12/GJC2</i>            | SPG44 | "Пелицеус-Мерцбахер-подобная" лейкодистрофия                                                                  |
| <i>GBA2</i>                  | SPG46 | Спастическая атаксия                                                                                          |
| <i>SPG49</i>                 | SPG49 | Семейная вегетативная дисфункция со снижением интеллекта                                                      |
| <i>AP4E1</i>                 | SPG51 | АД семейное заикание                                                                                          |
| <i>C12orf65</i>              | SPG55 | "Ли-подобный" синдром                                                                                         |
| <i>TFG</i>                   | SPG57 | АД проксимальная НМЧН, окинавский тип                                                                         |
| <i>AMPD2</i>                 | SPG63 | Понтоцеребеллярная гипоплазия, тип 9                                                                          |
| <i>MARS</i>                  | SPG70 | Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, тип 2U                                                           |
| <i>C1orf69</i>               | SPG74 | Множественная митохондриальная дисфункция тип 3                                                               |
| <i>MAG</i>                   | SPG75 | "Пелицеус-Мерцбахер-подобная" лейкодистрофия                                                                  |
| <i>FARS2</i>                 | SPG77 | Комбинированная недостаточность окислительного фосфорилирования ("Альперс-подобный" синдром)                  |
| <i>ATP13A2</i>               | SPG78 | Болезнь Куфор-Ракеб (паркинсонизм-9); нейрональный цероид-липофусциноз, тип 12 (?)                            |
| <i>UCHL1</i>                 | SPG79 | Предрасположенность к паркинсонизму                                                                           |
| X-сцепленные рецессивные SPG |       |                                                                                                               |
| <i>L1CAM</i>                 | SPG1  | Синдром MASA; гидроцефалия со стенозом сильвиева водопровода; агенезия мозолистого тела                       |
| <i>SPG2</i>                  | SPG2  | Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера                                                                                  |



более полные сведения, а также путем личных контактов с врачами. Из выявленных 65 неродственных семей 59 были этнически норвежскими. Молекулярный диагноз установлен у 37% пробандов. В подгруппе АД НСП доля SPG4 составила 40%, SPG3 — 11%, SPG31 — 4%, из AP НСП 20% пришлось на SPG11, т.е. вклад основных форм сходен с данными других стран [43].

Общенациональное исследование НСП в Португалии (население 10,3 млн чел.) включало только семейные случаи и ДНК-диагностику частых форм: при АД наследовании — SPG4, SPG3 и SPG31 (распространенность составила 0,91, 0,14 и 0,02 соответственно), при AP наследовании и когнитивных нарушениях — SPG11 и SPG15 (распространенность 0,26 и 0,03); в спектре AP форм были также SPG5 и SPG32 (семья с картированным в 2007 г., но не идентифицированным геном) [47]. Несмотря на небольшое число исследованных генов, доля молекулярно верифицированных случаев 24% оказалась почти такой же, как в канадском исследовании, где проводили NGS. Позже португальское исследование было дополнено NGS: из 89 доступных для обследования семей, не имевших молекулярного диагноза, в 20 выявили мутации 12 форм, среди которых преобладала SPG10 (5 семей). В результате двухэтапного исследования молекулярно диагностированные случаи составили 41% исходной выборки (81/193 семей); высокая доля неверифицированных и сомнительных случаев указывает на существование еще неизвестных генов НСП и, возможно, невыясненных механизмов наследования [52].

В группе 45 взрослых больных из итальянской провинции Тоскана самой частой тоже была SPG4, на второе место вышла SPG7, выявлены SPG11 и редкие в других популяциях SPG10 и SPG17 [45].

Эпидемиологическое исследование НСП на северо-западе Сардинии проводили в коренном населении (сарды или сардинцы — особый этнос со своим языком) за период 2000—2010 гг. с использованием всех источников информации и единых диагностических критериев. Выявлено 67 больных: 59 из 11 семей с АД наследованием (очевиден большой размер семей), трое из 2 семей с AP наследованием и 5 несемейных случаев. Распространенность 19,9/100 тыс. значительно превысила другие показатели, причем исключительно за счет АД НСП (17, 5/100 тыс.) при малой распространенности AP форм, несмотря на высокий уровень инбридинга в популяции. При поиске мутаций в 14 основных генах выявили лишь 3 генетические формы: SPG4 (52 больных, из них 51 с общей мутацией — делецией экзона 2—17 гена *SPAST*, накопление которой обусловлено эффектом основателя), SPG7 (2) и SPG11 (1); в целом диагноз верифицировали у 82% больных, благодаря основному вкладу одной мутации [46].

В Республике Башкортостан при средней распространенности 3,5/100 тыс. и типичном преобладании АД НСП отмечена этническая неравномерность: высокий показатель у татар (5,6/100 тыс.), гораздо более низкий у башкир (0,8) и промежуточные у русских и чувашей [42]. Общая мутация в гене *SPAST* (делеция экзона 1) в 4 татарских семьях, 3 из которых происходят из одного села, позволила предположить эффект основателя [53].

Таблица 4

Распространенность НСП (исследования 2008—2016 гг.)

| Регион, публикация                                                                                    | Характер исследования, источники информации      | Распространенность на 10 <sup>5</sup> |        |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|--------|-------------------|
|                                                                                                       |                                                  | АД НСП                                | AP НСП | Общая             |
| Башкортостан [42]                                                                                     | Общереспубликанское, все источники               | АД преобладают                        |        | 3,5<br>n = 145    |
| Норвегия, юго-восток [43]                                                                             | Все источники                                    | 5,5                                   | 0,6    | 7,4*<br>n = 194   |
| Эстония [44]                                                                                          | Общенациональное, все источники                  | 1,8                                   | 2,6    | 4,4<br>n = 59     |
| Италия, Тоскана [45]                                                                                  | Медицинские учреждения, взрослые больные         | АД преобладают                        |        | 2,2—3,4<br>n = 45 |
| Италия, Сардиния северо-запад [46]                                                                    | Все источники                                    | 17,5                                  | 0,9    | 19,9*<br>n = 67   |
| Португалия [47]                                                                                       | Общенациональное, все источники; семейные случаи | 2,5                                   | 1,7    | 4,1<br>n = 418    |
| Канада, юго-восток [48]                                                                               | Все источники                                    | 5,5                                   | 0,9    | 7,4*<br>n = 526   |
| Япония [49] (цит. по [41])                                                                            | Общенациональный регистр                         | АД преобладают                        |        | 0,9<br>n = 1103   |
| Тунис, Сфакс [50]                                                                                     | Медицинские учреждения                           | 0,5                                   | 5,3    | 5,8<br>n = 88     |
| Примечание. n — количество больных * — включая спорадические случаи с неуточненным типом наследования |                                                  |                                       |        |                   |

Иной оказалась структура НСП в тунисской области Сфакс с населением около 870 тыс. чел. и высоким уровнем инбридинга: АР НСП была в 10 раз более частой, чем АД. Родословные 37 из 38 выявленных семей соответствовали АР наследованию, из 88 больных 69% имели осложненную НСП, особо типичную для АР форм. Диагноз верифицирован в 13 семьях (33%): 7 — SPG11, 4 — SPG15, по одной семье с SPG5 и SPG4. Таким образом, относительно часты были те же АР формы, что в европейских странах, но ДНК-диагностика более редких АР НСП не проводилась [50].

Помимо работ, оценивающих распространенность НСП, *клинико-молекулярно-генетические исследования* разного масштаба по числу обследованных и полноте ДНК-диагностики проведены во многих странах и регионах: Болгарии [54], Великобритании [35], Венгрии [55], Германии [56], Голландии [57], Греции [58, 59], Испании [60], Италии [61–64], Польше [65, 66], Португалии [52, 67], России [53, 68], Румынии [69], Чехии [70], Эстонии [71], США [72], Бразилии [73, 74], Китае [75–77] и Тайване [78, 79], Южной Корее [80], Японии [81], Австралии [82], Судане [83]. Сопоставить данные этих исследований, часть которых можно назвать молекулярно-эпидемиологическими [53, 55, 56; 73, 81], сложно: в ряде из них проводили ДНК-диагностику лишь частых АД форм [53, 60, 66, 67, 70, 72, 76–78, 80] или только SPG4 [54, 57, 61, 63, 68, 71, 75], в часть включали только семейные случаи [47, 52], в некоторых обследовали детей с неосложненной НСП [59, 62], в других, напротив, учитывали только взрослых больных [45, 82] или только осложненные АР формы [35, 64] и т.д.

Исследование в Судане включило 25 семей (все инбредные — без специального отбора по этому признаку), в основном с осложненной НСП; в 15 прослеживалось АР наследование, в 3 — АД (не исключалось псевдоминантное), 7 случаев были несемейными. Панельное NGS в сочетании с MLPA выявило в 7 семьях (28%) 4 АР формы (3 случая SPG11, по одному SPG57, спастической атаксии Шарлевуа—Сагенэ и раннего восходящего спастического паралича) и только одну АД (семья с SPG3), почти все с новыми мутациями. Случай SPG57 стал лишь вторым наблюдением этой формы, имевшим клинические отличия от первого. Несмотря на современную ДНК-диагностику, в 72% семей молекулярный диагноз остался неустановленным [83].

Крупное исследование проведено в группе 608 больных из 519 не связанных между собой семей, в основном немецких [56]. В 43% семей прослеживалось АД наследование, в 10% — АР, 47% случаев были несемейными; средний возраст больных составил 48 лет, средний возраст начала болезни — 31 год (в АД случаях — 30 лет, в АР — 22, в несемейных — 34 года); преобладали мужчины, в основном за счет несемейных случаев. Клиническая оценка проводилась по шкале SPRS, молекулярная верификация — несколькими методами: поиск мутаций в отдельных генах (в основном *SPAST*); поиск

крупных перестроек генов всех АД НСП методом хромосомного микроматричного анализа (27 семей), NGS с панелью 98 генов (12 семей), полноэкзомное NGS (58 семей). Даже при этом широком подходе молекулярный диагноз установили менее чем в половине семей: 46% (240 семей). Найдены мутации 17 генов SPG. Значительно преобладала SPG4 (149 семей/196 больных); другие АД формы включали SPG3 (7/9), SPG31 (5/5), SPG10 (4/5), SPG17 (3/3). Из АР НСП на 1-м месте оказалась SPG7 (25/28), на 2-м — SPG11 (12/15), в спектре АР форм были также SPG5 (9/10), SPG15 (6/7), SPG21 (1/2), SPG35 (2/2), SPG39 (2/2), по одному случаю SPG28, SPG46 и SPG58; у единичных больных диагностированы ХР формы: SPG1 и SPG2. Молекулярно-генетическая структура группы в целом согласуется с данными большинства исследований, особенности — преобладание SPG7 над SPG11, а также значительный вклад SPG10 и SPG5. Как и в других исследованиях, выявлен ряд генокопий НСП. Более половины случаев (279) остались молекулярно нерасшифрованными: в основном несемейные (175), но также АД (83) и АР (21).

Японское молекулярно-эпидемиологическое исследование включило 129 неродственных больных из разных регионов — более 25% случаев, зарегистрированных в стране; в 49 семьях было АД наследование, в 11 — АР, 63 случая были несемейными, 6 — семейными с неуточненным типом наследования; возраст начала варьировал от врожденного до 70 лет (средний  $30 \pm 20$  лет). Проводился поиск мутаций в 16 генах SPG, включая некоторые редкие, с использованием комплекса молекулярно-генетических методов, но не NGS. В 46 семьях найдены 49 разных мутаций (32 новые) семи генов. В целом диагноз верифицирован у 36% больных, в подгруппе АД случаев — у 67% и даже в 11% несемейных. Среди верифицированных наблюдений большинство составила SPG4 (32 больных; 55% АД случаев и 6% несемейных), из АД форм выявлены также SPG3, SPG8, SPG31 (по 2 случая) и случай SPG17, из АР — 5 случаев SPG11 (известной как «японская» НСП еще до идентификации гена) и семейный случай редкой SPG21 (синдром Мэст). Таким образом, при низкой распространенности НСП в Японии (табл. 4) структура верифицированных случаев близка к европейской, кроме меньшего вклада SPG3 [81].

Вклад SPG4 в структуру АД НСП велик в Китае [75–77] и особенно на Тайване: из 20 тайваньских семей с АД НСП в 18 (80%) найдены 14 разных мутаций в гене *SPAST*, а SPG3 и SPG31 не обнаружены [78]. Особенность АР НСП на Тайване — накопление не столь частой в других популяциях SPG5 (ген *CYP7B1*). Из 20 неродственных больных народности хань с семейной АР или несемейной НСП у 5 найдена мутация в гене *CYP7B1* p.Arg112\*: у 3 гомозиготность, у 2 — компанд-гетерозиготность с другими мутациями. Анализ гаплотипов подтвердил эффект основателя; даже при иден-

тичном генотипе были различия по возрасту начала (10—37 лет) и наличию/отсутствию атаксии [79].

Таким образом, в большинстве популяций, не только европейских, есть сходное «ядро» основных НСП, окруженное варьирующим набором редких форм.

В отличие от преобладающих исследований, рассматривающих прежде всего частые АД формы, Кара с соавт. [35] целенаправленно изучали осложненные АР НСП. Материалом послужили 97 неродственных больных, прошедших через крупную неврологическую больницу Лондона. Критериями отбора были согласующаяся с АР наследованием родословная, медленно прогрессирующий спастический парез как первый и/или ведущий симптом и наличие одного либо нескольких сопутствующих признаков (атаксия, периферическая нейропатия, регресс когнитивных функций, эпилепсия, паркинсонизм, дистония, патология зрения, костной системы и др.). Предварительно исключали негенетическую патологию и наследственные болезни обмена веществ; фенотип оценивался по единым критериям. Первым этапом ДНК-диагностики был поиск мутаций в гене *SPG11*, при их отсутствии — исследование клинического экзема. Молекулярный диагноз установлен в 49% случаев (49/97). *SPG11* диагностирована у 30 больных: 31% всей группы и 61% в подгруппе с верифицированным диагнозом — более высокая доля, чем в ряде других исследований. На втором месте оказалась *SPG7* (5%), на третьем — *SPG35* (4%), *SPG15* составила лишь 2%. Выявлены единичные случаи форм, чаще текущих как неосложненные (*SPG5*), даже несемейные АД (*SPG3* и *SPG8*). Из 30 семей с *SPG11* было 12 английских и итало-аргентинская (эти 13 больных — компаунд-гетерозиготы), а также 17 разного неевропейского происхождения, в основном инбредных: пакистанские, индийские, турецкие, египетские, кенийские, иракская, иранская и др. (большинство больных — гомозиготы, в одной инбредной семье выявлена компаунд-гетерозиготность). Пестрый национальный состав выборки из Великобритании иллюстрирует современную многоэтничность населения западных стран, особенно крупных городов, и свидетельствует о том, что этническая принадлежность не должна быть критерием отбора больных для ДНК-диагностики. В половине случаев диагноз остался неуточненным. Большая доля молекулярно нерасшифрованных случаев в этом и других исследованиях может быть связана не только с наличием еще неизвестных генов, но и таких генетических причин, как мозаицизм, ди-/полигенное наследование и др.

Почти во всех группах, где проводили полноэкзомное NGS или использовали панели, включающие не только гены *SPG*, найдены случаи с мутациями в различных других генах, хотя большинство больных ранее обследовали на предмет основных генокопий [35, 37, 48, 56, 74]. Если находки в генах спастических атаксий, БАС, ряде форм торсионной дистонии более или менее закономерны, то многие другие стали неожиданными.

Пример — 17 бразильских семей с фенотипами осложненной НСП и предварительно исключенными *SPG11* и *SPG7*. При полноэкзомном NGS находок в других генах *SPG* не было, в 5 семьях диагноз не установили, а в 12 семьях обнаружили (и подтвердили) мутации 12 других редких генов: *VAMP1* и *MTAP* (два типа спастической атаксии), *PLA2G6* (нейродегенерация с накоплением железа в мозге, тип 2), *GBE1* (гликогеноз 4), *FIG4* (БАС, тип 11), *CAVI* (парциальная липодистрофия с нейродегенерацией), *DNMT1* (АД атаксия с сопутствующими симптомами), *SARS2* (гиперурикемия с сопутствующими симптомами), *VCP* (поздняя миопатия с/без лобно-височной деменции), *CHCHD10* (лобно-височная деменция с БАС) и др.; 9 из этих генов раньше не связывали с картиной осложненной НСП; 13 больных 13—55 лет заболели в среднем в 20 лет (диапазон 3—45 лет, только трое до 10 лет) и имели широкий спектр неврологических и экстраневральных сопутствующих симптомов в разных комбинациях [74]. Генокопии в выборке Кара с соавт. [35] связаны с генами *SACS* (АР спастическая атаксия Шарлевуа—Сагэне), *DNMT1* (АД атаксия и АД нейропатия), а также — неожиданно — с генами *TTP11* (нейрональный цероид-липофусциноз 1 типа) и *ATP13A2* (АР ювенильный паркинсонизм 9 типа, син.: синдром Куфор—Ракеб). Почти одновременно появились другие случаи осложненной НСП с мутациями в гене *ATP13A2* [84]; форму выделили как *SPG78* [5]. Такие находки иллюстрируют пересечение НСП с рядом других нейродегенераций и разнообразие фенотипов, связанных с одним геном.

Также практически во всех исследованиях возникла общая проблема NGS: выявление различных вариантов неопределенной значимости и их трактовка.

Очень редкие НСП, наблюдавшиеся лишь в определенных изолятах, с развитием молекулярной генетики и особенно NGS расширяют свою географию. Примерами служат синдром Тройер (*SPG20*) и синдром Мэст (*SPG21*) — осложненные АР НСП, описанные в 1967 г. Cross H. и McKusick V. в религиозном изоляте ветхозаветных амонитов (амишей) и названные по фамилиям первых выявленных семей.

В 2002 г. идентифицировали ген *KIAA0610* (спартин), ответственный за синдром Тройер. Больные-амиши были гомозиготами по мутации со сдвигом рамки считывания 1110delA, появилось обозначение «*SPG20*». Лишь через 8 лет диагностировали первые случаи вне общины амишей: у 6 больных в двух предположительно имеющих общие корни инбредных семьях из Омана обнаружили гомозиготную мутацию *KIAA0610* p.Met122Valfs\*2 [85]. В 2015—2017 гг. *SPG20* выявлена методами NGS в инбредных семьях разных национальностей: турецкой [86], двух филиппинских [87], арабской семье из Израиля [88], марокканской [89]. Интересно, что оманские, турецкие и филиппинские больные имели общую мутацию, причем анализ гаплотипов в оманской и турецкой семьях показал ее независимое происхождение. При ряде меж- и внутри-



семейных различий новых случаев их основные симптомы соответствуют «классическому» синдрому Тройер.

Сходную историю имеет синдром Мэст. Ген *ACP33* (маспардин) идентифицирован в 2003 г.: у больных-амишей обнаружили гомозиготность по мутации 60insA; форму обозначили как «SPG21». Только в 2014 г. она была выявлена в другой популяции: при молекулярно-эпидемиологическом исследовании НСП в Японии у двух братьев из неинбредной семьи найдена гомозиготность по мутации *ACP33* p.Ala108Pro. Наблюдение существенно отличается от «классического» синдрома Мэст гораздо более поздним началом (на несколько десятилетий) и отсутствием ряда симптомов [81]. Методами NGS выявлены другие случаи с гомозиготностью по разным мутациям *ACP33*: семья с двумя больными в немецкой выборке (клинические данные не приведены) [56] и несемейный случай в неинбредной итальянской семье, клинически близкий к типичной SPG21 [90].

Примеры SPG20 и SPG21 как «болезней амишей» показывают, что редкие болезни инбредных популяций (конечно, не только НСП) могут — и должны — встречаться повсеместно, особенно в современных условиях широкой миграции «Восток-Запад» и при современных методах ДНК-диагностики. Яркая иллюстрация — многообразный этнический состав семей с SPG11 из Великобритании [35].

Одно из последних наблюдений, выявленное полноэкзомным NGS и описанное как новая осложненная НСП, — AP форма в большой инбредной иракской семье с 6 больными 10—27 лет, связанная с геном *SERAC1* (гомозиготность по новой мутации). Ген вызывает 3-метилглютаконовую ацидурию с глухотой, энцефалопатией и Ли-подобным синдромом (MEGDEL) — тяжелую многосимптомную болезнь обмена с началом в младенчестве. В данной семье болезнь начиналась в 2—7 лет, помимо спастического пара-/тетрапареза включала задержку психоречевого развития и расстройства речи разной степени, в части случаев фебрильные судороги и дистонию. Симптоматика и течение были гораздо легче, чем при MEGDEL, но MPT-картина у 4 обследованных больных не отличалась от MEGDEL: поражение базальных ганглиев, сходное с синдромом Ли [10].

В связи с этим и некоторыми другими наблюдениями [7, 8] возникает вопрос о правомерности такого расширения критериев НСП, отсутствии грани между «атипичным случаем» уже известной болезни и «новой НСП» как ее аллельным фенотипом, особенно если речь идет о генах нейрометаболических болезней. Действительно, такие генокопии НСП, как адреномиелонейропатия, поздняя болезнь Краббе, церебросухожильный ксантоматоз и другие, сохраняют нозологическую самостоятельность, их не включают в число НСП — даже при картине неосложненного парапареза, тогда как приведенные и ряд других наблюдений выходят за рамки НСП: спастический парапарез при них — не первый и не ведущий симптом, выраженные изменения MPT

(кроме патологии мозолистого тела и негрубого поражения белого вещества) нехарактерны для НСП. При разработке классификаций вопросы границ НСП должны быть рассмотрены.

Таким образом, использование NGS (с учетом известных ограничений метода и в сочетании с другими методами ДНК-анализа) дает уникальные возможности выявления новых SPG и их аллельных вариантов, уточняет представления об известных формах, позволяет на новом уровне изучать эпидемиологию НСП, предлагает новые классификационные подходы.

### Список литературы

1. Иллариошкин СН, Руденская ГЕ, Иванова-Смоленская ИА и др. Наследственные атаксии и параплегии. М:2006.415 с.
2. Beetz C, Nygren A, Schickel J et al. High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology*. 2006; 67:1926-1930.
3. Depienne C, Fedirko E, Forlani S et al. Exon deletions of SPG4 are a frequent cause of hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet*. 2007;44:281-284.
4. Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science*. 2014; 343 (6170):506-511.
5. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
6. Neuromuscular Disease Center <http://neuromuscular.wustl.edu/>
7. Kancheva D, Chamova T, Guergueltcheva V et al. Mosaic dominant TUBB4A mutation in an inbred family with complicated hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord*. 2015;30(6): 854-858.
8. Strickland AV, Schabhuettl M, Offenbacher H et al. Mutation screen reveals novel variants and expands the phenotypes associated with DYNC1H1. *J Neurol*. 2015;262(9):2124-2134.
9. Yorgev Y, Perez Y, Noyman I et al. Progressive hereditary spastic paraplegia caused by a homozygous KY mutation. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(8):966-972.
10. Roeben B, Schule R, Ruf S, et al. SERAC1 deficiency causes complicated HSP: evidence from a novel splice mutation in a large family. *J Med Genet*. 2018; 55(1):39-47.
11. Рыжкова ОП, Кардымон ОЛ, Прохорчук ЕБ и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика. 2017;16(7):4-17
12. de Souza PVS, Pinto WB, Battistella GN et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum*. 2017;16(2):525-551.
13. Руденская ГЕ, Захарова ЕЮ. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: Гэотар-Медиа. 2018. 388 с.
14. Verny C, Guegen N, Desquiret V et al. Hereditary spastic paraplegia-like disorder due to a mitochondrial ATP6 gene point mutation. *Mitochondrion*. 2011;11:70-75.
15. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013;126(3):307-328.
16. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*. 2014;261:518-539.
17. Hensiek A, Kirker S, Reid E. Diagnosis, investigation and management of hereditary spastic paraplegias in the era of next generation sequencing. *J Neurol*. 2015; 262(7):1601-1612.



18. Klebe S, Stevanin G, Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171:505-530.
19. Tesson C, Koht J, Stevanin G. Delving into the complexity of hereditary spastic paraplegias: how unexpected phenotypes and inheritance modes are revolutionizing their nosology. *Hum Genet*. 2015; 134:511-538.
20. Esteves T, Durr A, Mundwiller E et al. Loss of association of REEP2 with membranes leads to hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*. 2014;94(2):268-277.
21. Coutelier M, Coizet C, Durr A et al. Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2015;138(Pt 8):2191-2205.
22. Panza E, Escamilla-Honrubia JM, Marco-Marin C et al. ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism. *Brain*. 2016; 139(Pt 1):e3.
23. Sanchez-Ferrero E, Coto E, Beetz C et al. SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. *Clin Genet*. 2013; 83(3):257-262.
24. Khan TN, Klar J, Tariq M et al. Evidence for autosomal recessive inheritance in SPG3A caused by homozygosity for a novel ATL1 missense mutation. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(10):1180-1184.
25. Willkomm L, Heredia R, Hoffmann K et al. Homozygous mutation in Atlastin GTPase 1 causes recessive hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet*. 2016;61(6):571-573.
26. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983;1(8334):1151-1155.
27. van Gassen KL, van der Heijden CD, de Bot ST et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain* 2012;135(Pt 10):2994-3004.
28. Yoon G, Baskin B, Tarnopolsky M et al. Autosomal recessive hereditary spastic paraplegia — clinical and genetic characteristics of a well-defined cohort. *Neurogenetics*. 2013;14:181-188.
29. Pfeffer G, Gorman GS, Griffin H et al. Mutations in the SPG7 gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain*. 2014; 137(Pt 5):1323-1336.
30. Pfeffer G, Pyle A, Griffin H et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology*. 2015;84(11):1174-1176.
31. Galatolo D, Tessa A, Filla A, Santorelli FM. Clinical application of next generation sequencing in hereditary spinocerebellar ataxia: increasing the diagnostic yield and broadening the ataxia-spasticity spectrum. A retrospective analysis. *Neurogenetics*. 2018;19(1):1-8.
32. Thal DR, Zuchner S, Gierer S et al. Abnormal paraplegin expression in swollen neurites,  $\tau$ - and  $\alpha$ -synuclein pathology in a case of hereditary spastic paraplegia SPG7 with an Ala510Val mutation. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25050-25066.
33. Yahikozawa H, Yoshida K, Sato S et al. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Var*. 2015;2:15012.
34. Choquet K, Tetreault M, Yang S, et al. SPG7 mutations explain a significant proportion of French Canadian spastic ataxia cases. *Eur J Hum Genet* 2016;24(7):1016-1021.
35. Kara E, Tucci A, Manzoni C et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016; 139(Pt 7):1904-1918.
36. Rydning SL, Wedding IM, Koht et al. A founder mutation p.H701P identified as a major cause of SPG7 in Norway. *Eur J Neurol*. 2016; 23(4):763-771.
37. van de Warrenburg BP, Schouten MI, de Bot ST et al. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet*. 2016;4(10):1460-1466.
38. Bhattacharjee S, Beauchamp N, Murray BE, Lynch T. Case series of autosomal recessive hereditary spastic paraparesis with novel mutation in SPG7 gene. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017;22(4):303-307.
39. Synofzik M, Schule R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017;32(3):332-345.
40. Pedrosa JL, de Souza PV, Pinto WB et al. SCA1 patients may present as hereditary spastic paraplegia and must be included in spastic-ataxias group. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(10):1243-1246.
41. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42:174-183.
42. Магжанов РВ, Сайфулина ЕВ, Идрисова ЕФ и др. Эпидемиологическая характеристика наследственных спастических параличей в Республике Башкортостан. *Мед. генетика*. 2013;12(7):12-16.
43. Erichsen AK, 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.
44. Braschinsky M, Luus SM, Gross-Paju K, Haldre S. The prevalence of hereditary spastic paraplegia and the occurrence of SPG4 mutations in Estonia. *Neuroepidemiology* 2009; 32(2):89-93.
45. Orsucci D, Petrucci L, Ienco EC et al. Hereditary spastic paraparesis in adults. A clinical and genetic perspective from Tuscany. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:14-19.
46. Racis L, Tessa A, Di Fabio R, et al. The high prevalence of hereditary spastic paraplegia in Sardinia, insular Italy. *J Neurol*. 2014; 261(1):52-59.
47. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):746-755.
48. Chrestian N, Dupre N, Gan-Or Z et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet*. 2016; 3(1):e122.
49. Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M et al. Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum*. 2008;7(2):189-197.
50. Boukhris A, Stevanin G, Feki I et al. Tunisian hereditary spastic paraplegias: clinical variability supported by genetic heterogeneity. *Clin Genet*. 2009;75:527-536.
51. Schule R, Holland-Letz T, Klümpe S. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): A reliable and valid measure of disease severity. *Neurology* 2006; 67 (3): 430-434.
52. Morais S, Raymond L, Mairey M et al. Massive sequencing of 70 genes reveals a myriad of missing genes or mechanisms to be uncovered in hereditary spastic paraplegias. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(11):1217-1228.
53. Ахметгалеева АФ. Молекулярно-генетическое исследование спастических параличей в Республике Башкортостан. Автореф. дисс. к. б.н. Уфа, 2017.
54. Ivanova N, Lofgren A, Tournev I et al. Spastin gene mutations in Bulgarian patients with hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet*. 2006; 70(6):490-495.
55. Balicza P, Grosz Z, Gonzalez MA et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary — an analysis of 58 probands. *J Neurol Sci*. 2016; 364:116-121.
56. Schule R, Wiethoff S, Martus P et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016; 79(4):646-658.

57. de Bot ST, van den Elzen RT, Mensenkamp AR et al. Hereditary spastic paraplegia due to SPAST mutations in 151 Dutch patients: new clinical aspects and 27 novel mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(10):1073-1078.
58. Lynch DS, Koutsis G, Tucci A et al. Hereditary spastic paraplegia in Greece: characterisation of a previously unexplored population using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):857-863.
59. Polymeris AA, Tessa A, Anagnostopoulou K et al. A series of Greek children with pure hereditary spastic paraplegia: clinical features and genetic findings. *J Neurol*. 2016; 263(8):1604-1611.
60. Alvarez V, Sanchez-Ferrero E, Beetz C et al. Mutational spectrum of the SPG4 (SPAST) and SPG3A (ATL1) genes in Spanish patients with hereditary spastic paraplegia. *BMC Neurol*. 2010;10:89.
61. Magariello A, Muglia M, Patitucci A et al. Mutation analysis of the SPG4 gene in Italian patients with pure and complicated forms of spastic paraplegia. *J Neurol Sci*. 2010; 288(1-2):96-100.
62. Battini R, Fogli A, Borghetti D et al. Clinical and genetic findings in a series of Italian children with pure hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):150-157.
63. Nanetti L, Baratta S, Panzeri M et al. Novel and recurrent spastin mutations in a large series of SPG4 Italian families. *Neurosci Lett*. 2012; 528(1):42-45. Battini R, Fogli A, Borghetti D et al. Clinical and genetic findings in a series of Italian children with pure hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):150-157.
64. Pensato V, Castellotti B, Gellera C et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain*. 2014; 137(Pt 7):1907-1920. Braschinsky M, Tamm R, Beetz C et al. Unique spectrum of SPAST variants in Estonian HSP patients: presence of benign missense changes but lack of exonic rearrangements. *BMC Neurol*. 2010;10:17.
65. Sulek A, Elert E, Rajkiewicz M et al. Screening for the hereditary spastic paraplegias SPG4 and SPG3A with the multiplex ligation-dependent probe amplification technique in a large population of affected individuals. *Neurol Sci*. 2013; 34(2): 239-242.
66. Elert-Dobkowska E, Stepniak I, Krysa W et al. Molecular spectrum of the SPAST, ATL1 and REEP1 gene mutations associated with the most common hereditary spastic paraplegias in a group of Polish patients. *J Neurol Sci*. 2015;359(1-2):35-39.
67. Loureiro JL, Brandao E, Ruano L et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a Portuguese survey. *JAMA Neurol*. 2013; 70(4):481-487.
68. Руденская ГЕ, Сермягина ИГ, Иллариошкин СН и др. Наследственная спастическая параплегия, тип 4 (SPG4): клинические и молекулярно-генетические характеристики. *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2010;6:12-19.
69. Orlacchio A, Patrono C, Borreca A et al. Spastic paraplegia in Romania: high prevalence of SPG4 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:606-607.
70. Meszarosova AU, Grecmalova D, Brazdilova M. Disease-causing variants in the ATL1 gene are a rare cause of hereditary spastic paraplegia among Czech patients. *Ann Hum Genet*. 2017;81(6):249-257.
71. Braschinsky M, Tamm R, Beetz C et al. Unique spectrum of SPAST variants in Estonian HSP patients: presence of benign missense changes but lack of exonic rearrangements. *BMC Neurol*. 2010;10:17.
72. McCorquodale DS 3rd, Ozomaro U, Huang J et al. Mutational screening of spastin, atlastin, and REEP1 in hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet*. 2011;79(6):523-530.
73. Burguez D, Polese-Bonatto M, Scudero LAJ et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci*. 2017;383:18-25.
74. de Souza PVS, Bortholin T, Dias RB et al. New genetic causes for complex hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci*. 2017;379:283-292.
75. Fei QZ, Tang WG, Rong TY et al. Two novel mutations in the Spastin gene of Chinese patients with hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1194-1196.
76. Lu X, Cen Z, Xie F et al. Genetic analysis of SPG4 and SPG3A genes in a cohort of Chinese patients with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci*. 2014;347(1-2):368-371.
77. Luo Y, Chen C, Zhan Z et al. Mutation and clinical characteristics of autosomal-dominant hereditary spastic paraplegias in China. *Neurodegener Dis*. 2014;14(4):176-183.
78. Lan MY, Chang YY, Yeh TH et al. High frequency of SPG4 in Taiwanese families with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *BMC Neurol*. 2014;14:216.
79. Lan MY, Yeh TH, Chang YY et al. Clinical and genetic analysis of Taiwanese patients with hereditary spastic paraplegia type 5. *Eur J Neurol*. 2015; 22(1):211-214.
80. Park H, Kang SH, Park S et al. Mutational spectrum of the SPAST and ATL1 genes in Korean patients with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci*. 2015;357(1-2):167-172.
81. 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(3):163-172.
82. Kumar KR, Blair NF, Vandebona H et al. Targeted next generation sequencing in SPAST-negative hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2013; 260(10):2516-2522.
83. Elsayed LE, Mohammed IN, Hamed AA et al. Hereditary spastic paraplegias: identification of a novel SPG57 variant affecting TFG oligomerization and description of HSP subtypes in Sudan. *Eur J Hum Genet*. 2016;25(1):100-110.
84. Estrada-Cuzcano A, Martin S, Chamova T et al. Loss-of-function mutations in the ATP13A2/PARK9 gene cause complicated hereditary spastic paraplegia (SPG78). *Brain*. 2017;140(Pt 2):287-305.
85. Manzini MC, Rajab A, Maynard TM et al. Developmental and degenerative features in a complicated spastic paraplegia. *Ann Neurol*. 2010;67(4):516-525.
86. Tawamie H, Wohlleber E, Uebe S et al. Recurrent null mutation in SPG20 leads to Troyer syndrome. *Mol Cell Probes*. 2015; 29(5):315-318.
87. Butler S, Helbig KL, Alcaraz W. et al. Three cases of Troyer syndrome in two families of Filipino descent. *Am J Med Genet A*. 2016;170(7):1780-1785.
88. Spiegel R, Soiferman D, Shaag A et al. Novel homozygous missense mutation in SPG20 gene results in Troyer syndrome associated with mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency. *JIMD Rep*. 2017;33:55-60.
89. Dardour L, Roelens F, Race V. et al. SPG20 mutation in three siblings with familial hereditary spastic paraplegia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017; 3(4). pii: a001537.
90. Scarlato M, Citterio A, Barbieri A et al. Exome sequencing reveals a novel homozygous mutation in ACP33 gene in the first Italian family with SPG21. *J Neurol*. 2017; 264(9): 2021-2023.