

Наследственные спастические параплегии

Е.Д. Белоусова

Hereditary spastic paraplegias

E.D. Belousova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Статья посвящена группе наследственных дегенеративных заболеваний нервной системы — спастическим параплегиям. Представлены современные генетические данные и предположительные звенья патогенеза заболеваний. Описана как общая клиническая характеристика спастических параплегий, так и особенности течения отдельных нозологических форм.

Ключевые слова: дети, наследственные спастические параплегии, ген SPG, диагностика, лечение.

The paper describes a group of hereditary degenerative nervous system diseases — spastic paraplegias. It gives current genetic data and presumable links in the pathogenesis of the diseases. Both the general clinical characteristics of spastic paraplegias and the specific features of the course of individual nosological entities are described.

Key words: children, hereditary spastic paraplegia, SPG gene, diagnostics, treatment.

Наследственные спастические параплегии (семейные спастические параплегии, синдром Штрюмпеля—Лорена, болезнь Штрюмпеля) — генетически и клинически гетерогенная группа дегенеративных заболеваний с общим патофизиологическим субстратом — поражением пирамидных путей и общим клиническим симптомом — прогрессирующим повышением мышечного тонуса в нижних конечностях [1, 2].

А. Strumpel в 1883 г. указал на наличие наследственных форм параплегии: представил описание нескольких случаев наследственного заболевания у пациентов, для которого были характерны прогрессирующая слабость и спастичность в мышцах ног с негрубыми нарушениями вибрационной чувствительности и расстройством функции мочевого пузыря. М. Lograin в дальнейшем занимался изучением данных семей. В настоящее время болезнь Штрюмпеля—Лорена представляет собой постоянно расширяющуюся группу заболеваний. Поиск в базе OMIM по сочетанию слов «спастическая параплегия» приводит более чем к 100 генетически детерминированным заболеваниям [3]. Некоторые из них описаны в единичных семьях, другие не классифицируются неврологом как спастические параплегии, хотя данный симптом присутствует, но он не является основным (например, при

лиссэнцефалии с церебральным и сухожильным ксантоматозом) [3]. Обилие нозологических форм усложняет классификацию наследственных спастических параплегий и затрудняет адекватную их диагностику.

Распространенность и генетические данные. Данные о распространенности наследственных спастических параплегий варьируют в разных исследованиях, но в целом считается, что она составляет 3,8:100 000 в общей популяции (1,95:100 000 для доминантных форм и 1,88:100 000 для рецессивных) [4]. Описаны три типа наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленный с хромосомой X. Считается, что аутосомно-доминантные спастические параплегии встречаются чаще, чем аутосомно-рецессивные (55% против 45% от общего числа пациентов со спастическими параплегиями). Не существует четких корреляций между генотипом и фенотипом заболеваний. Один генотип может давать самые разные фенотипические проявления и при одном фенотипе могут быть различные варианты генотипа [4].

Классификация наследственных спастических параплегий. Существуют два основных принципа классификации: клинический принцип и в соответствии с типом наследования заболеваний.

Для клинициста важно выделять так называемые «чистые» («простые») наследственные спастические параплегии, при которых спастическая параплегия — доминирующий, хотя и не единственный симптом, и «сложные» формы (сложные неврологические фенотипы с вовлечением других составляющих нервной системы). При «простых» формах клиническая симптоматика сводится к кортико-спинальным неврологическим симптомам (включая псевдобульбарные). При

© Е.Д. Белоусова, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 1:89–95

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и эпилептологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

e-mail: ebelousova@inbox.ru

«сложных» формах наряду со спастической параплегией наблюдаются умственная отсталость и деменция, снижение остроты слуха, дегенерация сетчатки и атрофия дисков зрительного нерва, эпилепсия, церебеллярная атаксия, периферические нейропатии. Считается, что частота «сложных» спастических параплегий не превышает 10% от общего числа заболеваний данной группы [5]. «Сложные» спастические параплегии имеют общие клинические проявления с другими нейродегенеративными заболеваниями — с церебеллярными атаксиями, боковым амиотрофическим склерозом, мотосенсорными нейропатиями.

В соответствии с типом наследования все спастические параплегии делятся на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные. При формулировании диагноза спастической параплегии указывают символ гена заболевания, в англоязычной традиции он обозначается как SPG (сокр. от английского «spastic paraplegia gene» — ген спастической параплегии), затем добавляется цифра от 1 до 32, указывающая на пораженный хромосомный локус (всего известно более 30 локусов на разных хромосомах, и постоянно описываются новые). Цифра обозначает

хронологический порядок описания локуса; так, локус SPG1 был описан первым [3—5].

Для аутосомно-доминантной спастической параплегии описано 10 локусов, для аутосомно-рецессивной — 14, для X-сцепленной формы — 3. Картировано 11 генов, мутации которых ведут к спастической параплегии: 6 — для аутосомно-доминантной формы, 3 — для аутосомно-рецессивной и 2 — для X-сцепленной. Продукты этих генов также известны и носят следующие названия: L1CAM, PLP, атластин, спастин, NIPA1, параплегин, KIF5A, Hsp60, сейпин, спартин, маспардин [3—5]. Ген SPG4 является наиболее значимым, он задействован в патогенезе примерно 40% всех аутосомно-доминантных спастических параплегий. SPG3 ответствен за развитие 10% аутосомно-доминантных форм. Не только обилие локусов (табл. 1), но и разнообразие мутаций каждого локуса добавляет гетерогенности в клиническую картину заболевания.

Патогенез наследственных спастических параплегий изучен недостаточно. Четко известны четыре механизма патогенеза [4]:

1. Нарушения эмбрионального развития для гена SPG1: страдает развитие аксонов нервных клеток

Таблица 1. Локализация генов наследственных спастических параплегий [4] в модификации*

Заболевание, ген	Тип наследования	Локализация	Продукт гена
SPG1	X-сцепленный	Xq28	L1CAM
SPG2	X-сцепленный	Xq22.2	PLP
SPG3A	АД	14q21.31	Атластин
SPG3B	АД	14q	Атластин
SPG4	АД	2p22-21	Спастин
SPG5A	АР	8q12-13	—
SPG6	АД	15q11.2-q12	—
SPG7	АР	16q24.3	Параплегин
SPG9	АД	10q23.3-24.2	—
SPG10	АД	12q13	Кинезин
SPG11	АР	15q13-q15	—
SPG12	АД	19q13	—
SPG13	АД	2q24-q34	Шаперонин (Hsp60)
SPG14	АР	3q27-q28	—
SPG15	АР	14q22-q24	—
SPG16	X-сцепленный	Xq11.2-q23	—
SPG17	АД	11q12-q14	—
SPG19	АД	9q33-q34	—
SPG20	АР	13q12.3	Спартин
SPG21	АР	13q14	Маспардин
SPG23	АР	1q24-q32	—
SPG24	АР	13q14	—

Примечание. * В таблице не приведены заболевания с дебютом во взрослом возрасте и те, при которых не идентифицирован ген и его локализация. АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АР — аутосомно-рецессивный тип наследования.

в головном мозге, мозжечке, спинном мозге и на периферическом уровне. Продукт гена *L1CAM* необходим для распознавания клеток и участвует в процессах нейрональной миграции, дифференциации клеток и росте аксонов.

2. Дефекты функционирования олигодендроглии для гена *SPG2*: продукт гена *PLP* является компонентом миелина и необходим для созревания олигодендроцитов.
3. Митохондриальные нарушения для генов *SPG7* и *SPG13*. Продукт гена *SPG7* параплегин расположен на внутренней мембране митохондрий и участвует во многих митохондриальных процессах, в частности в распаде белков. У пациентов обнаруживаются митохондриальные расстройства, характерные для дефектов дыхательной цепи. До сих пор не ясно, является ли митохондриальная дисфункция у этих больных первичным звеном патогенеза или последствием каких-либо других нарушений.
4. Нарушения внутриклеточного транспорта для генов *SPG3*, *SPG4*, *SPG10* и др., причем некоторые гены сами являются транспортными протеинами.

Трудно себе представить, каким образом такие разные патогенетические механизмы приводят к развитию схожей клинической картины. Известно, что длинные аксоны нейронов очень зависимы от аксонального транспорта и особенностей энергетического обеспечения. Поэтому возможно, что именно нарушения аксонального и внутриклеточного транспорта являются общим механизмом, объединяющим разнообразные уникальные звенья патогенеза.

Независимо от различных звеньев патогенеза, общей патологической картиной для всех спастических параличей является дегенерация длинных аксонов, входящих в пирамидные пути и средние столбы спинного мозга. Дегенерация больше выражена в терминальных частях аксонов. Аксональная дегенерация — наиболее яркая, но не единственная патоморфологическая черта спастических параличей. Описано снижение числа нейронов в пятом слое моторной коры и базальных ганглиях головного мозга, в мозжечке, в переднем роге спинного мозга. В целом, патоморфологические изменения чрезвычайно разнообразны и зависят от типа спастической параличи.

Клинические проявления. Возраст манифестации клинических проявлений чрезвычайно разнообразен — от первого года жизни до 80 лет. Средний возраст начала заболевания меньше при аутосомно-доминантных формах, чем при аутосомно-рецессивных. Существуют и асимптомные носители генетических мутаций.

Для пациентов с ранним началом заболевания первыми симптомами являются задержка формирования самостоятельной ходьбы и тенденция к хождению на цыпочках. При более позднем начале первым

симптомом болезни являются нарушения походки и частые падения. Пациенты могут жаловаться на потерю баланса при ходьбе (плохо ощущают опору стоп на поверхности). Для всех пациентов, по определению, характерно повышение мышечного тонуса в ногах. На ранних стадиях заболевания спастичность заметна только во время ходьбы и исчезает в покое, затем она становится постоянным симптомом. Повышение мышечного тонуса доминирует в приводящих мышцах бедер, задних мышцах бедра и в камбаловидных мышцах. Двигательные нарушения часто носят асимметричный характер, что не должно вызывать сомнения в диагнозе. Например, пациенты часто говорят о «плохой ноге». Асимметричный характер нарушений может сохраняться в течение всей болезни.

Мышечная слабость появляется позже, чем спастичность: при рецессивных формах — через несколько лет, при доминантных — через много лет. Характерна гиперрефлексия в нижних конечностях, возможны клонусы стоп. В том, что касается сенсорных нарушений, наблюдается небольшое снижение вибрационной чувствительности в нижних конечностях. Пациенты могут жаловаться на парестезии с локализацией ниже колена. Более значительные сенсорные нарушения характерны для «сложных» спастических параличей с периферическими нейропатиями. Возможны крампи. Атрофии мышц нижних конечностей часто носят вторичный негрубый характер и связаны с постепенно развивающейся иммобилизацией. Но для некоторых спастических параличей (*SPG10* и *SPG17*) характерны атрофии мышц рук. Мышечный тонус в руках физиологический, глубокие сухожильные рефлексы в руках могут быть оживлены, но в меньшей степени, чем в ногах. Нарушения функции мочевого пузыря чаще встречаются у пожилых пациентов (преимущественно женщин) на далеко зашедших стадиях заболевания. Но при *SPG19* недержание мочи характерно для пациентов раннего возраста и в самом начале заболевания.

При «сложной» спастической параличи присоединяются другие симптомы со стороны нервной системы. Интеллектуальная недостаточность может быть разной степени выраженности в зависимости от конкретного заболевания. Иногда умственная отсталость присутствует у пациента до появления спастики и двигательных нарушений — ребенок может отставать в развитии или иметь трудности обучения в школе. Интеллектуальная недостаточность может усугубляться до тяжелой деменции (что иногда отмечается при рецессивных формах) или оставаться стабильной и негрубой в виде изменений личности по лобному типу. Иногда развивается эпилепсия, снижается острота зрения (за счет оптической нейропатии и/или дегенеративных изменений сетчатки) и слуха. Появляются нарушения координации движений, дизартрия, нистагм, экстрапирамидные нарушения.

Ниже рассматриваются отдельные группы спастических параплегий с разными типами наследования.

Аутосомно-доминантные спастические параплегии.

К «простым» доминантным параплегиям с картированными генами относятся SPG3A и SPG3B, SPG4, SPG6, SPG8, SPG10, SPG12, SPG13, SPG19. К «сложным» доминантным параплегиям относятся SPG9 и SPG17. Наиболее распространенной и хорошо изученной из них является спастическая параплегия SPG4.

Аутосомно-доминантная спастическая параплегия 4 (SPG4) является фенотипически гетерогенным заболеванием, для которого характерен как внесемейный, так и внутрисемейный полиморфизм. Считается, что она составляет 20–25% всех аутосомно-доминантных спастических параплегий. Ген SPG4 состоит из 17 экзонов и кодирует протеин, получивший название — спастин [6]. Обнаружено около 200 мутаций гена SPG4.

Средний возраст начала клинических проявлений — от 29 до 35 лет, хотя заболевание может отмечаться и у ребенка одного года. Как правило, трудно четко определить с возрастом дебюта заболевания, так как оно начинается незаметно. Часть пациентов, уже имеющих негрубые характерные клинические симптомы, могут не предъявлять жалоб.

У больных отмечаются характерные симптомы классической «простой» спастической параплегии, не имеющей отличий от других спастических параплегий (см. выше). В одной трети всех случаев наблюдаются нарушения мочеиспускания, у 50% пациентов, наряду со спастикой, отмечается слабость в ногах. Возможна гиперрефлексия и в руках, но она относительно менее выражена, чем в ногах. Сопутствующие симптомы (судороги, умственная отсталость и др.) встречаются редко. При более позднем начале (после 35 лет) заболевание прогрессирует быстрее. В целом, потеря навыка самостоятельного передвижения наблюдается только у 17–20% пациентов.

Аутосомно-рецессивные спастические параплегии.

К моменту написания статьи картированы следующие гены: SPG5, SPG7, SPG11, SPG14, SPG15, SPG20, SPG23, SPG24, SPG26, SPG27, SPG28, SPG30 и SPG32.

Средний возраст начала заболевания — около 10 лет, но с очень широким возрастным коридором (от 1 года до 58 лет). Выделяют как «простые», так и «сложные» формы. Согласно P. Coutinho и J. Loureiro, различают 6 основных фенотипов заболевания: «простые» формы с ранним дебютом (от 1 года до 16 лет), «простые» формы с поздним дебютом (от 17 до 58 лет), «сложные» формы с умственной отсталостью, «сложные» формы с умственной отсталостью и периферической нейропатией, «сложные» формы с церебеллярной атаксией и «сложные» формы с тонким мозолистым телом [4]. «Простые» рецессивные спастические параплегии с ранним дебютом протекают

тяжелее, чем доминантные: при них, наряду со спастичностью, быстрее развивается мышечная слабость.

Предполагается, что наиболее частой из всех рецессивных параплегий является спастическая параплегия SPG11 [6]. Наибольший интерес представляет один из ее фенотипов — наследственная спастическая параплегия с тонким мозолистым телом. Характерно появление и постоянное прогрессирование пирамидной симптоматики в пубертатном возрасте с последующим развитием деменции. Возможно сочетание этих симптомов с полинейропатией, врожденной катарактой или дофаминчувствительным паркинсонизмом. Если на первых магнитно-резонансных томограммах (МРТ) головного мозга визуализируется тонкое мозолистое тело, то в динамике определяется и субкортикальная атрофия, и атрофия мозжечка. Считается, что имеет место не гипоплазия мозолистого тела, а его атрофия.

Также представляет интерес спастическая параплегия SPG7, фенотип которой не совсем ясен. Считается, что она протекает как классическое митохондриальное заболевание, с развитием атрофии дисков зрительных нервов, атрофией коры головного мозга и мозжечка, по данным МРТ головного мозга, и повышением активности уровня креатинфосфокиназы в крови.

Из группы рецессивных спастических параплегий выделено еще несколько синдромов с характерными клиническими проявлениями: синдромы Kjellin (SPG15), Mast (SPG21) и Troyer (SPG20) [6]. Из них только последний начинается в детском возрасте. Кроме спастической параплегии, для синдрома Troyer (SPG20) характерны умственная отсталость, низкий рост, выраженная атрофия мелких мышц рук, дизартрия и слюнотечение. На МРТ головного мозга обнаруживаются тонкое мозолистое тело, гипоплазия цингулярной извилины, незначительное повышение сигнала в перивентрикулярной зоне.

X-сцепленные спастические параплегии. Выделяют три отдельных синдрома и заболевания с X-сцепленным типом наследования:

- спастическая параплегия 1 (синдромы SPG1/MASA/CRASH);
- аденомиелонейропатия (аллельна X-сцепленной аденолейкодистрофии, начало клинических проявлений с 20 до 30 лет);
- спастическая параплегия 2 (SPG2).

Спастическая параплегия 1 (SPG1) представляет собой, как правило, «сложную» параплегию с различной по тяжести клинической симптоматикой. К наиболее легким вариантам заболевания относят фенотип со спастической параплегией, умственной отсталостью и отсутствием изменений на МРТ головного мозга. Более тяжелым вариантом является синдром MASA (от англ. mental retardation, adducted thumb, shuffling gait, aphasia — умственная отсталость,

приведение большого пальца кисти, шаркающая походка, афазия). Похожий по клиническим проявлениям синдром, но с гипоплазией мозолистого тела и гидроцефалией получил название CRASH синдрома (от англ. corpus callosum agenesis, mental retardation, adducted thumb, spastic paraplegia, hydrocephalus — агенезия мозолистого тела, умственная отсталость, приведение большого пальца кисти, спастическая параплегия и гидроцефалия). Самая тяжелая симптоматика наблюдается при клиническом варианте, протекающем по типу X-сцепленной гидроцефалии со стенозом силвиева водопровода (сокр. HSAS). Для младенцев характерна мышечная гипотония, но с возрастом нарастает мышечный тонус (преимущественно в ногах) и могут развиваться контрактуры суставов. Характерна умственная отсталость от среднетяжелой до тяжелой степени выраженности. В наиболее тяжелых случаях гидроцефалия может развиваться уже у плода, что приводит к его гибели или смерти в неонатальном периоде.

Заболевания, вызванные мутацией гена SPG1 (продукт гена — L1CAM), можно заподозрить у ребенка с гидроцефалией, умственной отсталостью и приведением большого пальца кисти. Истинного прогрессирования заболевания нет, так как это скорее нарушение развития, а не дегенеративный процесс. Наличие хотя бы частичной агенезии мозолистого тела и гипоплазии пирамид спинного мозга на МРТ головного мозга подтверждает диагноз. Заключительным этапом диагностики является поиск мутаций L1CAM, к настоящему моменту их описано более 130 [7].

Спастическая параплегия 2 (SPG2) аллельна лейкодистрофии Пелицеуса—Мерцбахера, поэтому клинически напоминает это заболевание. Пациенты со спастической параплегией SPG2 обычно отстают в двигательном развитии на первом году жизни. У некоторых больных нистагм является одним из первых симптомов, у других он появляется на более поздних стадиях заболевания. Навык самостоятельной ходьбы приобретает позже, чем у здоровых детей, но утрачивается по мере прогрессирования заболевания к подростковому или взрослому возрасту. Интеллект может быть как нормальным, так и негрубо сниженным.

При «сложных» SPG2 кроме спастической параплегии, очевидной на 1—2-м году жизни, отмечаются задержка психического развития, дизартрия, атаксия и атрофия зрительного нерва.

На МРТ головного мозга обнаруживают лейкодистрофический паттерн в виде снижения плотности белого вещества, но он менее выражен и более локален, чем при лейкодистрофии Пелицеуса—Мерцбахера. Обнаружение характерных для гена SPG2 мутаций протеолипидного протеина (PLP1) подтверждает диагноз [6].

Диагностика наследственных спастических параличей. Безусловно, решающее значение имеют наличие в клинической картине прогрессирующей спастической параплегии и семейная отягощенность по аналогичным заболеваниям. Однако при анализе родословной следует помнить о возможности минимальной степени выраженности симптомов заболевания у родственников.

МРТ головного мозга необходима в основном для дифференциального диагноза (исключение лейкодистрофий), но иногда у больных обнаруживается атрофия коры головного мозга. МРТ спинного мозга демонстрирует его атрофию. Электронейромиография не является необходимой для диагноза, но позволяет охарактеризовать сопутствующую нейропатию, если она есть, и степень ее тяжести. Определение соматосенсорных вызванных потенциалов нижних конечностей показывает задержку проведения импульса по задним столбам спинного мозга. Кортиковые вызванные потенциалы демонстрируют значительное снижение скорости проведения по кортикоспинальному тракту и снижение амплитуды вызванных потенциалов.

Молекулярно-генетическая диагностика возможна, но, как правило, имеет смысл для SPG3A, SPG4, SPG6, которые в совокупности представляют 60 % всех аутосомно-доминантных случаев. Среди аутосомно-рецессивных форм наиболее распространены SPG5 и SPG7 [6].

Прогноз. Степень выраженности симптомов и скорость их прогрессирования чрезвычайно различаются даже у членов одной семьи. При «простых» формах симптомы медленно прогрессируют в течение нескольких лет, затем в некоторых семьях течение болезни к подростковому возрасту стабилизируется. У других пациентов течение непрерывно и медленно прогрессирующее. Несмотря на значительные трудности передвижения, больные с «простыми» спастическими параплегиями редко утрачивают способность к самостоятельному передвижению.

Лечение спастических параличей. Не существует специфического лечения, которое могло бы предотвратить развитие или замедлить прогрессирование спастических параличей. Лечение носит симптоматический характер. В настоящее время имеется много препаратов, способных реально повлиять на уменьшение спастичности. Они могут улучшить возможность пациента стоять, сидеть, ходить, а также поддерживать адекватную позу. За счет уменьшения спастичности мышц гортани и языка улучшаются функции речи и общения. Препараты, уменьшающие спастичность, можно принимать перорально, вводить местно (внутримышечно) и эндолумбально.

Препараты для перорального применения дают кратковременное и частичное улучшение у детей и подростков со спастичностью. При всей своей эф-

фективности ни один из пероральных препаратов не в состоянии полностью ликвидировать среднетяжелые и тяжелые явления спастичности. Все они обладают довольно серьезными побочными эффектами.

К общим принципам применения миорелаксантов относятся следующие:

- лечение начинается с минимальной дозы препарата;
- доза препарата увеличивается постепенно;
- дозу не следует увеличивать, если явления спастики существенно уменьшились или возникли побочные проявления;
- отмена препарата, в случае необходимости, производится постепенно, так как возможен синдром отмены.

К наиболее часто применяемым препаратам относятся баклофен, мидокалм, диазепам, дантролен (табл. 2) [8].

При тяжелой спастичности в зарубежной практике прибегают к имплантации помпы с баклофеном. Баклофен постепенно вводится в ликвор через катетер. Катетер, в свою очередь, соединен с маленькой

помпой, имплантированной под кожу живота. Используемая для заполнения помпы доза баклофена составляет 1/100 часть обычной пероральной дозы. Имплантация помпы возможна у ребенка старше 3 лет, является достаточно дорогостоящей процедурой и не получила пока широкого распространения в России. Но вполне доступен другой метод борьбы со спастичностью — внутримышечное введение ботулинистического токсина [9]. При введении в икроножные мышцы и задние мышцы бедер ботулотоксин может улучшать подвижность у пациентов со спастическими параплегиями и профилактировать укорочение мышечных сухожилий [4].

Наряду с разными антиспастическими препаратами используются методики лечебной физкультуры, основные цели которой — поддержать имеющийся уровень двигательной активности и мышечной силы, минимизировать атрофию мышц, профилактировать развитие крампи. Показано тщательное ортопедическое наблюдение и лечение с использованием ортезов и проведением ортопедического хирургического лечения при развитии контрактур.

Таблица 2. Препараты для перорального применения, уменьшающие спастичность

Основные характеристики	Препарат			
	баклофен	мидокалм	диазепам	дантролен
Форма выпуска	Таблетки по 10 и 25 мг	Драже по 50 мг	Таблетки по 2 и 5 мг	Капсулы по 25 и 50 мг, суспензия (25 мг/5 мл) во флаконах по 120 мл
Механизм действия	Агонист ГАМК рецепторов	Подавление патологически повышенной спинномозговой рефлекторной активности	Агонист ГАМК	Торможение высвобождения внутриклеточного кальция
Начальная суточная доза	5 мг	5 мг/кг	5 мг	0,5 мг/кг
Поддерживающая суточная доза	20—30 мг	До 6 лет — 5—10 мг/кг, с 7 лет — 2—4 мг/кг	0, 12—0, 8 мг/кг	1—2 мг/кг
Максимальная суточная доза	30—0 мг	Верхняя граница поддерживающей дозы	0,8 мг/кг	3 мг/кг
Кратность применения	3—4 раза в день	3 раза в день	От 2 до 4 раз в день в зависимости от величины дозы	2 раза в день, если доза небольшая; 3—4 раза в день, если она 3 мг/кг в сутки
Побочные эффекты*	Сонливость, атаксия, головокружение, тошнота, сухость во рту, артериальная гипотензия	Тошнота, рвота, редко: сонливость, аллергические реакции	Сонливость, головокружение, редко: атаксия, диплопия, дизартрия, запор, тошнота, недержание мочи	Нарушения функций печени**, тошнота, рвота, диарея, парестезии, седация
Противопоказания	Эпилепсия, болезнь Паркинсона, психоз	Миастения, возраст до 3 мес	Тяжелая миастения	У детей менее 5 лет безопасность препарата не доказана

Примечание. * Возможные побочные эффекты (за исключением идиосинкразий) носят дозозависимый характер, поэтому они редки при приеме указанных невысоких дозировок препарата, транзиторны и проходят при уменьшении дозы.

** Необходимо контролировать ферменты печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fenichel G.M.* Clinical Pediatric Neurology. A Signs and Symptoms Approach. Third Edition. W.B. Saunders Company, 1997. 268 P.
2. *Depienne C., Stevanin G., Brice A., Durr A.* Hereditary Spastic Paraplegia: An Update. Current Opinions in Neurology. 2007. Vol. 20. P. 674—680.
3. www.ncbi.nlm.gov/entrez/query
4. *Coutinho P., Loureiro J.S.* Overview on Hereditary Spastic Paraplegias. In: Spinocerebellar Degenerations. The Ataxias and Spastic Paraplegias. Eds A. Brice and Pulst S.-M.: Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 2007. P. 320—343.
5. National Institute of Health, Hereditary Spastic Paraplegia Information Page: http://www.ninds.nih.gov/disorders/hereditary_spastic_paraplegia/hereditary_spastic_paraplegia.htm
6. *Nance M.A.* Genetic Testing for Hereditary Ataxia and Hereditary Spastic Paraplegia. In: Spinocerebellar Degenerations. The Ataxias and Spastic Paraplegias. Eds A. Brice and Pulst S.-M.: Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 2007. P. 367—391.
7. *Carben J.* X-linked Spastic Paraplegia. In: Spinocerebellar Degenerations. The Ataxias and Spastic Paraplegias. Eds A. Brice and Pulst S.-M.: Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 2007. P. 344—366.
8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 2007. С. 1617.
9. *Дутикова Е.М., Лильин Е.Т.* Ботулотоксин типа А (Диспорт) в лечении детского церебрального паралича. Фарматека. 2007. № 4. С. 37—42.

Поступила 11.02.09

Лауреаты Нобелевской премии-2009 в области медицины и физиологии

Лауреатами Нобелевской премии-2009 в области медицины и физиологии стали *Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер* и *Джек Шостац* за открытие механизма защиты хромосом теломерами и ферментом теломеразой. Это премия фактически совмещает в себе две «модные» тематики — старение и онкологию. Нобелевский комитет подчеркивает, что научная работа, удостоенная премии, имеет большое значение для поиска новых путей лечения рака и понимания процессов старения организма, а также для разработки новых лекарств, способных остановить рост и развитие раковых клеток.

Для понимания сути работы необходимо напомнить, что хромосома — часть ядра клетки — способна к самовоспроизводству. Это свойство является залогом жизни. Но хромосомы подстерегают опасность, которая исходит от теломер — так называются участки хромосом, которые расположены на концах. Если бы в каждом цикле деления теломеры действовал обычный механизм копирования ДНК, то хромосома укорачивалась бы и в конце концов дело дошло бы до потери важных генов в ущерб организму. Но в клетках имеется особый фермент теломеразы, которая при каждом копировании восстанавливает теломеры, тем самым сохраняя полностью всю хромосому.

Теломеразы была обнаружена Кэрол Грейдер в 1984 г. Однако ее существование и значение для компенсации укорочения теломер было предсказано теоретически еще в 1973 г. советским ученым Алексеем Оловниковым, о котором Нобелевский комитет не упоминает. Он же выдвинул оригинальную гипотезу о механизме старения, в которой, правда, главная роль отводится не теломеразе, а иным структурам. В 1985 г. Кэрол Грейдер и Элизабет Блэкберн обнаружили теломеразу в клетках, а в 1998 г. американским исследователям удалось «омолодить» культуру клеток с помощью теломеразы. Открытие защитной функции теломеразы крайне важно и объясняет один из основных механизмов наследственности и воспроизведения генов.

Элизабет Блэкберн родилась в Австралии в 1948 г. Кэрол Грейдер — из Балтимора, ей 48 лет. Джеку Шостаку 57 лет, он родился в Лондоне, работает в Гарварде. Сумма Нобелевской премии этого года составляет в каждой номинации 10 млн шведских крон (975 тыс. евро).

П.В. Новиков (Москва)