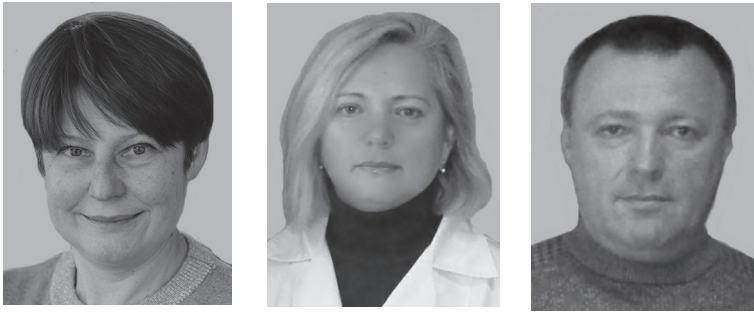




Доц. О.Л. Тондій¹, проф. О.Ю. Сухоносова¹, доц. С.М. Коренєв¹,
О.В. Кунта²

¹ Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, кафедра неврології та дитячої неврології

² Комунальний заклад Львівської обласної ради «Навчально-реабілітаційний центр “Левеня”»

Спадкові захворювання з переважним ураженням пірамідних шляхів — спастичні параплегії (клінічна лекція)

Спадкова спастична параплегія (ССП) відноситься до спадково обумовленої патології з ураженням переважно пірамідних шляхів. Це генетично гетерогенна група захворювань, які успадковуються за аутосомно-домінантним, аутосомно-рецесивним та зціпленим з Х-хромосомою типами, а основним клінічним проявом є прогресуючий нижній спастичний парапарез, коли явища спастичності превалюють над вираженістю рухових порушень [1,3,5-14].

Місце ССП серед спадкових захворювань нервової системи різні автори визначають по-різному. У вітчизняних виданнях та підручниках ССП виділені в самостійну групу нейрогередитарних (тобто, спадково обумовлених) захворювань — «спадкові хвороби з превалюючим ураженням пірамідної системи» [1,3,5-9]. Ряд зарубіжних авторів включають ССП до числа патології мотонейрона, маючи на увазі мотонейрони кори головного мозку [14], або до спиноцеребелярних дегенерацій [15].

Вперше про ССП повідомив в 1876 році Селигмюллер (Seeligmuller), а детальний опис було дано А.Штрюмпеллем (Strumpell A.) у Німеччині та Лоррейном (Lorrein) у Франції в 1880–1904 роках. В теперішній час ССП зустрічається практично в усіх частинах світу. ССП також називають сімейною спастичною параплегією або синдромом Штрюмпелля-Лоррейна.

В Міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду (МКБ-10) спадковим параплегіям відведена рубрика G 11.4 в розділі спадкових атаксій, але за цією єдиною строкою стоїть велика група різноманітних нозологічних форм та їх генетичних варіантів. В структурі неврологічної патології має місце чимало захворювань, які проявляються ураженням пірамідної системи, зокрема нижнім спастичним парапарезом. Як відомо, **спастичність** — це особливе стійке підвищення м'язового тону, один з компонентів пірамідного (центрального) парезу, який, згідно сучасним поглядам [8,10], визначається, як **синдром верхнього мотонейрону**. Цей синдром включає слабкість м'язів (парез), підвищення м'язового тону, підвищення сухожильних рефлексів, появу патологічних «пірамідних» симптомів [8,10].

Спастичність виявляється при дослідженні пасивних рухів в кінцівках, як підвищений опір (скорочення) м'язу у відповідь на її швидке розтягнення. Переважно підвищення м'язового тону спостерігається в антигравітаційних м'язів: згиначах руки й розгиначах ноги [1-7].

РЕГУЛЯЦІЯ М'ЯЗОВОГО ТОНУСУ: Взагалі, **м'язовий тонус** — це стан легкого фізіологічного скорочення м'язу в стані спокою, який забезпечує готовність м'язу до виконання певної роботи. Це складний рефлекс м'язу, що виникає у відповідь

на розтягнення. Він замикається на різних рівнях ЦНС згідно принципу вертикальної організації функцій. Виділяють три рівня регуляції м'язового тону: спинальний, стовбурово-підкірковий та кірковий. Між ними існує тісний прямий та зворотній зв'язок [1-7].

Головною ланкою регуляції м'язового тону **на спинальному рівні** є гамма-петля. Вона починається від гамма-мотонейронів передніх рогів спинного мозку. Аксони цих клітин у складі передніх корінців і периферичних нервів підходять до м'язових веретен (пропріорецепторів) і викликають скорочення інтрафузальних м'язових волокон, що знаходяться всередині їх. Від ступеня напруження останніх залежить рівень аферентації, яка йде від м'язових веретен до спинного мозку. Імпульси від пропріорецепторів по периферичним нервам і заднім корінцям ідуть до великих альфа-мотонейронів передніх рогів спинного мозку. Виникає збудження периферичного рухового нейрону. Через передні корінці та периферичні нерви воно йде до м'язових волокон й викликає їх легке скорочення, тобто, **м'язовий тонус** [1-3].

Таким чином, гамма-петля — це система, що активує м'язовий тонус на рівні спинного мозку. Вона здійснює взаємодію з системою рецепторів Гольджи сухожил, що гальмує тонус м'язів на тому ж рівні. Імпульси від рецепторів Гольджи по периферичним нервам і заднім корінцям ідуть до спинного мозку і через систему вставних дельта — нейронів здійснюють гальмівну дію на великі альфа-мотонейрони, а через них — на м'язовий тонус. До гальмівної системи відносяться також і вставні нейрони — клітини Реншоу, розташовані в медіальному відділі переднього рогу спинного мозку. Вони вступають в зв'язок з тілами великих альфа-мотонейронів і колатералі їх аксонів. Таким чином, має місце гальмівне само регуляторне кільце [1-4].

Існує думка, що **великі альфа-мотонейрони (фазичні)** інервують білі м'язові волокна, які здійснюють швидкі скорочення, тобто, забезпечують швидкі довільні рухи. **Малі альфа-мотонейрони** передніх рогів спинного мозку (**тонічні**), що пов'язані з екстрапірамідними структурами, інервують червоні м'язові волокна, які забезпечують повільні тонічні скорочення [1,3].

Більшість авторів [1-3,6,7,9] вважають, що в основі фазичного й тонічного скорочення м'язів лежить не морфофункціональна диференціровка мотонейронів та м'язових волокон, а зміна їх функціональної активності під регуляцією надсегментарних структур.

Основною ланкою регуляції м'язового тону **на стовбурово-підкірковому рівні** є ретикулярна формація. Вона полегшує та гальмує рефлекторну діяльність спинного мозку. Саме до ретикулярної формації ідуть імпульси від палідо-негральних та стріопалідарних утворень, мозочка, червоного ядра тощо. Від ретикулярної формації через ретикулярно-спинномозкові шляхи імпульси йдуть до гамма-мотонейронів і через систему гамма-петлі регулюють м'язовий тонус [1-5].

На **кірковому рівні** в регуляції тону м'язів беруть участь як пірамідні (прецентральної звивини), так і екстрапірамідні поля (премоторні ділянки лобової долі). На особливу увагу заслуговує поле 4S, що розташоване на межі прецентральної звивини й премоторних ділянок лобової долі (гальмівна дія на ретикулярну формацію), а також лобово-мостовий шлях, який діє аналогічно через систему мозочка [6,7].

Таким чином, в процесі регуляції м'язового тону перед кожним імпульсом, що проходить по пірамідним шляхам, іде імпульс, спрямований до стовбурово-підкіркових утворень, до ретикулярної формації, до гамма-петлі, до периферичного рухового нейрона (велика альфа-клітина). Цей первинний імпульс викликає легке скорочення м'язів, тобто **м'язовий тонус**, за яким настає довільний рух [6,7].

У випадку патології може спостерігатись активація сегментарного апарату спинного мозку (головним чином, гамма-петлі), що призводить до підвищення м'язового тону, або ж навпаки, гальмування вказаних систем викликає його зниження.

Етіологія й патогенез: ССП неодноразово описано в наукових працях багатьох вітчизняних й зарубіжних авторів, але ряд аспектів лишається неясним до цього часу. ССП являється генетично детермінованою патологією. На сьогодні відомо близько 25 хромосомних локусів, ідентифіковано 6 генів, що відповідають за її розвиток. Локалізація генів захворювання залежить від типу успадкування. При аутосомно-домінантному типі (АДТУ) дефектні локуси знаходяться на 2, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19-й хромосомах [13]. При аутосомно-рецесивному типі (АРТУ) такі локуси містяться на 8-й хромосомі (Fink J.K., 1996). Зафіксовано участь в патологічному процесі дефектних відрізків на 16-й хромосомі, а також Xq 22, Xq21 (фактори протеоліпідного протеїну) та Xq28-локусів (фактор адгезії нейронів) на хромосомі X [1,4,5]. Можливо, при X-зціпленому типі успадкування (X-ЗТУ) змінені локуси являються наслідком мутації гена протеоліпопротеїну [17].

Однак наявність, детальне генетичне вивчення й описання сімей з ССП, у яких виключено усі наведені вище мутації, але клінічно визначається дане захворювання [9-16], дає змогу думати про існування інших, не ідентифікованих ділянок хромосом, відповідальних за виникнення ССП.

Помічено значну схожість клінічних симптомів у пацієнтів з різною локалізацією дефектних локусів. Це може свідчити про те, що всі гени беруть участь в загальному біохімічному каскадному механізмі, який порушується при аксональній дегенерації максимально вираженій в кінці найдовших аксонів центральної нервової системи [9-13]. Відкриття гену «параплегін» (SPG 7), що відповідає за синтез білку, який бере участь у здійсненні окислювального фосфорилування, дозволило думати про порушення процесів митохондріального окислювального фосфорилування як про механізм нейродегенеративного процесу при ССП [12-15]. Крім того, доведено участь й іншого ідентифікованого гена «спастин», що міститься на короткому плечі

2-ї хромосоми, у формуванні й функціонуванні білкових комплексів [11-16].

ПАТОМОРФОЛОГІЯ: ССП характеризується значною аксональною двобічною дегенерацією пірамідних трактів бокових стовбів спинного мозку, що мінімально виражена в шийному відділі й посилюється в каудальному напрямку [12,13,16]. При цьому зберігаються тіла нейронів зі зміненими волокнами [5,9,12-15], а дегенеровані аксони заміняє астроцитарний гліоз [12-16]. В задніх стовпах спинного мозку характерне витончення стовпів Голля, найбільш виражене в сакральних відділах [11].

Дегенеративні зміни мають місце також у спино-церебелярних трактах [9,11], передніх кортико-спинальних трактах [11,13,16], клітинах стовпів Кларка [12,13,16], спинальних гангліях, передніх рогів [11-13,16] клітинах Беца [11,16], аферентних шляхах больової та температурної чутливості, зорових та слухових шляхах [15,16]. На пізніх стадіях захворювання можуть бути виявлені ураження пірамідних шляхів в стовбурі мозку й часткова загибель клітин Беца рухової зони кори півкуль великого мозку [5-9,11-16].

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ:

Клінічні симптоми ССП зазвичай прогресують повільно. В дитячому віці може спостерігатись затримування моторного розвитку, «незграбна» хода, ноги нагадують при цьому «ножиці» [5,9,16]. В більш старшому віці має місце стомлюваність, скутість ніг, особливо під час бігу, стрибків, підйомі сходами, при виконанні звичайної фізичного навантаження, тобто проявляється зниження рухової активності. Обмеження рухливості нижніх кінцівок пов'язують з важкістю тильного згинання стоп та слабкістю згиначів стегон. Саме цим пояснюється «описування кіл» (циркумдукція) ногами під час ходи [5-16]. Характерний симптом розходжування (внаслідок м'язового спастичного гіпертонусу хворому важко розпочати ходу, а потім він «розходжується») [1-16].

В деяких випадках порушення ходи родичі помічають раніше від самого хворого. Часто спостерігається швидке зношування взуття, як перший прояв хвороби [11,13]. В той же час досить часто (за даними Harding A. — до ¼ випадків) навіть при вже помітних симптомах пацієнти не виказують ніяких скарг, а хвороба діагностується при обстеженні їх як членів родини іншого хворого [16].

На початку 80-х років Harding A. вперше запропонувала класифікацію ССП з урахуванням типу успадкування, віку початку захворювання, клінічних особливостей. В подальшому ця класифікація неодноразово змінювалась та перероблялась. Остаточний її варіант й наводимо [5,15]:

КЛАСИФІКАЦІЯ ССП за А.Е.Harding, 1993

(наведені форми, що найчастіше зустрічаються):

1. «Чиста» спастична параплегія:

- аутосомно-домінантна, 1-й тип;
- аутосомно-домінантна, 2-й тип;
- аутосомно-рецесивна;

- Х-зціплена рецесивна Хq 28;

- Х-зціплена рецесивна Хq 21;

- Х-зціплена рецесивна Хq 22.

2. Ускладнена спастична параплегія:

- спастична параплегія в поєднанні з перонеальною м'язовою атрофією;

- синдром Тройера;

- синдром Сильвера;

- синдром Шегрена-Ларссона;

- синдром Шарлевуа-Сажено;

- маст-синдром;

- синдром К'елліна;

- синдром Бернарда-Шольца;

- синдром Фергюсона-Критчлі;

- спастична параплегія «плюс» в поєднанні з атрофією зорового нерву;

з сенсорною невропатією;

з порушенням пігментації шкіри.

Таким чином, виділяють дві форми ССП: «чисту» й ускладнену (Schwartz G.A., 1956) [1-7,9,13,15]. Для «чистої» ССП, яку описав Штрюмпель (Strumpell) в 1880 році, типовим є нижній спастичний паразез з незначно вираженими симптомами пірамідної недостатності у вигляді гіперрефлексії, спастичності й порушень «тонких» рухів у руках, що зустрічаються в ранній стадії захворювання в 1/3 хворих, негрубої атаксії, що особливо характерно при давності захворювання більше 10 років [1-4,16]. Частіше зустрічається в чоловіків, перебігає важче, ніж у жінок. Перші симптоми захворювання можуть з'являтися в будь-якому віці — від 1-го до 7-го десятиліття життя, що пов'язане з генетичною гетерогенністю ССП. Більш ранній дебют характерний для аутосомно-рецесивних та Х-зціплених форм [1]. В початкових стадіях захворювання типові скарги на скутість й швидку стомлюваність ніг при ході й під час бігу, стягуючі судоми в м'язах ніг, Поступово розвивається типова спастична хода з утрудненням згинання ніг в колінних та кульшових суглобах, відривання ніг від підлоги. При багаторічному перебігу формуються контрактури й деформації стоп, різко виражений поперековий лордоз [1,2,5]. Характерною особливістю пірамідного синдрому при ССП є превалювання спастичності над парезами, при цьому спастичність в ногах в положенні лежачи зазвичай менш виражена, ніж стоячи або під час ходи. Підвищення м'язового тонуусу й парези м'язів рук спостерігаються рідко й лише на пізніх стадіях захворювання. При неврологічному огляді в хворих виявляють високі сухожильні рефлексії, клонуси, пірамідні патологічні знаки [1,5,9].

Під ускладненою формою параплегія «плюс» — мається на увазі спастична параплегія в поєднанні з іншими клінічними синдромами.

Не всі автори згодні з таким розподілом ССП (Costanzo A.D., 1991, Polo J.M., 1993, Woods J., 1995), доводячи субклінічне мультисистемне залучення до патологічного процесу ЦНС при «чистих» формах ССП [12-16].

1-й аутосомно-домінантний тип ССП зустрічається більш часто, з раннім дебютом — в середньому

між 20 й 40 роками. Ця форма відрізняється м'якшим перебігом, дуже повільним прогресуванням [16]. Найбільш виражений симптом — спастична хода. Зазвичай спастичність превалює над явищами парезу [13-16]. Взагалі у таких хворих протягом десятиріч можуть бути відсутні виражені парези й навіть які-небудь серйозні суб'єктивні скарги, а явна пірамідна симптоматика може бути виявлена тільки при неврологічному огляді. Перші скарги й явні рухові розлади, типові для хвороби Штрюмпеля, з'являються лише на 4–5-му десятиріччі життя. При цьому хворі до старечого віку продовжують вести активний спосіб життя [1]. Порушення ходи (циркумдукція) пов'язана з важкістю тильного згинання стопи й згинання стегна, що обумовлено слабкістю м'язів, що відповідають за ці рухи. Можлива відсутність черевних рефлексів [1,16].

На пізніх стадіях захворювання у 15% хворих знижуються або відсутні ахілові рефлексів [16], в 10% знижується вібраційне відчуття й суглобово-м'язове

відчуття [12,13], переважно в ногах, що пов'язують з центральною аксонопатією [16]. З часом виникають також легка атаксія й невелика дистальна аміотрофія в руках (частіше при давності захворювання більше 10 років), сфінктерні розлади за типом імперативних позивів на сечовипускання, зрідка порушується дефекація [11-15]. Сексуальні розлади рідко зустрічаються навіть в пізніх стадіях захворювання [13,15].

В 30% хворих відзначається формування «кінської стопи», особливо при дебюті в дитячому віці. Можливе утворення псевдоконтрактур гомілки й хода на пальцях — «toe-walk», але частіше спостерігається розвиток «пласкої» стопи [13].

Незважаючи на достатньо однотипну клінічну картину, деяка різноманітність проявів хвороби може спостерігатись навіть в межах однієї родини, на що вказують Finck J.K., 1997, Kobayashi H., 1994 [12-16], а також це підтверджується й нашими спостереженнями.

Таблиця 1. Частота клінічних симптомів «чистої» форми ССП (за R.Tandan, 1996)

Тип успадкування	Вік і прояви дебюту	Верхні кінцівки			Нижні кінцівки			
		Парез	Гіперрефлексія	Легка атаксія	Парез	Втрата чутливості в дистальних відділах	«кінська стопа»	Сфінктерні розлади
Аутосомно-домінантний								
1-й тип	1-4-те десятиліття. Порушення ходи, затримка моторного розвитку в ногах або безсимптомний початок.	< 20%	46%	15%	55%	29%	30%	< 15%
2-й тип	3-7-е десятиліття. Порушення ходи	47%	53%	22%	90%	80%	20%	50%
Аутосомно-рецесивний								
1-й тип	1-е десятиліття. Порушення ходи	30%	50%		90%	< 20%	50%	30%
2-й тип	1-4-е десятиліття. Порушення ходи	< 10%	60%		30%	< 20%	40%	10%
Х-зціплений рецесивний	1-2-е десятиліття. Порушення ходи	Немає	<10%	Немає	Немає	Рідко	Немає	Немає

2-й аутосомно-домінантний тип ССП характеризується більш пізнім початком захворювання — між 40 й 60 роками. Клініка не настільки варіабельна, як при 1-му типі. Ця форма має тенденцію до більш тяжкого перебігу й швидше прогресує з розвитком вираженої спастичності, явних парезів, розладів глибокої чутливості й тазових функцій. (невтримання сечі, імперативні позиви на сечовипускання, зрідка порушується дефекація [16]. Простежується тяжка інвалідизація хворих [1]. Однак, незважаючи на деяку різницю, чітку грань між 1-м й 2-м аутосомно-домінантними типами ССП провести не завжди вдається.

ССП з аутосомно-рецесивним успадкуванням зустрічається вдвічі рідше, ніж типи з АДТУ, частіше в регіонах, де розповсюджені шлюби між кровними родичами [16]. Клінічні прояви схожі з описаними при АДТУ. Характерний більш важкий перебіг захворювання.

В цій групі виділяють тип з більш раннім початком — зазвичай на 1-му десятиріччі життя. Можливо, що спорадичні неродинні випадки ССП являються формами з АРТУ й зустрічаються частіше, ніж прийнято вважати [16]. Для форм з АРТУ частіше характерний розвиток «кінської стопи», а зниження вібраційної чутливості простежується рідше, ніж при АДТУ. Характерні також тазові розлади [16]. ССП з АРТУ з раннім дебютом клінічно схожий на 1-й аутосомно-домінантний тип, розрізнити їх не завжди легко [13,16].

ССП з Х-зціпленим рецесивним успадкуванням зустрічається рідко. Проявляється в осіб чоловічої статі в 1–2-му десятиріччі життя в основному порушеннями ходи [13–16]. У жінок — носіїв патологічного гену також можуть проявлятися нечіткі клінічні прояви. Згідно наведеної класифікації, розрізняють форми, що мають відношення до 28-го, 21-го та 22-го локусів Х-хромосоми [16].

Функціональна шкала «чистої» форми ССП

1 стадія — пацієнти не пред'являють скарг. Пірамідна недостатність проявляється лише слабко вираженою спастичністю ходи.

2 стадія — відзначається спастична хода, зберігається можливість пересуватися самостійно або з підтримкою.

3 стадія — пацієнти прикуті до інвалідного візка або до ліжка.

Параплегія — «плюс» або ускладнені форми ССП зустрічаються надзвичайно рідко й описані в поодиноких випадках. Оскільки в нашій практиці не зустрічались випадки ускладнених форм ССП, нами наводиться коротка характеристика найбільш чітко окреслених клінічних варіантів параплегії — «плюс» за літературними даними вітчизняних та зарубіжних авторів [1–7,8,12,13].

Синдром Тройєра успадковується за АРТУ. Прояви захворювання починаються в ранньому дитинстві, часто з затримки рухового й мовного розвитку. Зміни ходи відзначаються з самого початку

самостійного ходіння. До прогресуючого спастичного парезу приєднуються дистальні атрофії м'язів рук й ніг, явища псевдобульбарного синдрому, іноді в поєднанні з хореоатетозом кінцівок й мімічних м'язів, ністагмом, порушеннями рухів очних яблук, сфінктерними розладами, зниженням ахілових рефлексів, «порожньою стопою». При проведенні ЕНМГ виявляється помірне зниження швидкості проведення імпульсів по руховим нервам кінцівок й відсутність потенціалу дії чутливих нервів [7].

Відомі й інші рідкі варіанти ССП в поєднанні з м'язовими атрофіями, описані в декількох сім'ях з аутосомно-домінантним та аутосомно-рецесивним типами успадкування й різним віком дебюту захворювання. Атрофії можуть охоплювати мілкі м'язи кисті або мати схожість за фенотипом з хворобою Шарко — Марі. Також описані злоякісні форми, що нагадують клінічну картину бокового аміотрофічного склерозу [7].

Синдром Сильвера (Silver) має АДТУ. Спостерігаються аміотрофія й слабкість м'язів дистальних відділів рук, швидка стомлюваність. Явища спастичного парапарезу виражені мінімально [7].

Синдром Шегрена-Ларссона успадковується за АРТУ, з високою пенетрантністю й варіабельною експресивністю. Ген локалізується на 17-й хромосомі. Захворювання проявляється вже з перших місяців життя. Характеризується нижнім спастичним парапарезом, який зазвичай не прогресує, вродженим ураженням шкіри у вигляді іхтіозу, розладами психіки, відставанням у розумовому розвитку, епілептичними нападами (переважно за типом grand mal, petit mal, джексоновських), а також пігментним ретинітом в ділянці макули [12,13].

Синдром Шарлевуа-Сажено успадковується за АРТУ. Серед клінічних ознак спостерігається спастичний парапарез, мозочкові атаксії, дизартрія, іноді — дистальна аміотрофія кінцівок [13].

Маст-синдром (Mast) має АРТУ. Проявляється поєднанням спастичного парапарезу, дизартрії, деменції й атетозу [11,13].

Синдром К'єлліна (Kjellin) також має АРТУ. Центральна ретинальна дегенерація й спастична параплегія поєднуються з мозочковою дизартрією (скандоване мовлення), легка атаксія в руках, наявна або ж відсутня дистальна аміотрофія кінцівок. Можливі фасцикуляції, олігофренія. Аміотрофії, можливо, обумовлені ураженням аксонів периферичних нейронів. Захворювання починається на 2-му десятилітті життя, прогресує дуже повільно [1,11,13].

Синдром Бернарда-Шольца дебютує на 2-му десятилітті життя, прогресує дуже повільно. Характерна спастична параплегія в поєднанні з ретинальною дегенерацією та офтальмоплегією [1,11].

Синдром Фергюсона-Критчлі має АДТУ. Починається після 30 років, повільно прогресує. Клінічна картина досить поліморфна. До спастичного парапарезу приєднуються мозочкові синдроми (скандоване мовлення, інтенційний тремор, гіперметрія, розлади синергій, елементи атаксії), насильний сміх та плач, лабільна психіка. З'являються очно

рухові порушення своєрідного типу: обмеження рухів очних яблук вгору й в сторони при довільних рухах та їх збереження під час рефлексорних рухів, рефракція верхнього повіка й порушення конвергенції. Можливий розвиток екстрапірамідних розладів у вигляді гіпомізії, мікрографії, утруднення на початку рухів за паркінсонічним типом, характерного тремору спокою в руках і ногах, орального гіперкінезу. Перебіг прогресуючий, ремісій, як правило, не спостерігається [1,11].

Розвиток атрофії зорового нерву при ССП зустрічається рідко, описаний у поєднанні з супрануклеарною офтальмоплегією й деменцією. Можливі різні типи успадкування. При аутосомно-домінантному й аутосомно-рецесивному типах можливий розвиток дизартрії, а при Х-зціпленому типі вказані симптоми можуть поєднуватись з дизартрією й атетозом [11].

ССП у поєднанні з сенсорною невропатією успадковується за АДТУ та АРТУ. Проявляється розладами усіх видів чутливості за дистальним типом, вегетативними болями в ногах, трофічними виразками стоп й долонь, у важких випадках — мутиляціями пальців. При проведенні ЕНМГ реєструється відсутність потенціалу дії чутливих нервів кінцівок. Морфологічне дослідження виявляє дегенерацію

задніх стовпів спинного мозку, клітин спинальних гангліїв, волокон периферичних нервів. Для першого варіанту характерний дебют в дитячому віці. На тлі рухових порушень розвиваються трофічні розлади шкіри (саме цим пояснюється помітне ураження шкіри стоп у дорослому віці хворих) [11,13]. Gavanagh у 1979 році описав другий варіант, який перебігає більш важко. З тяжкими трофічними порушеннями в кінцівках ще в дитячому віці.

В літературі представлено велику кількість ускладнених форм ССП, при яких спастична параплегія поєднується з різноманітними клінічними синдромами, причому деякі з цих ознак можуть ізольовано зустрічатись в інших членів їх родини. Деякі ускладнені ССП мають певні рідкі клінічні прояви — екстрапірамідні (ригідність м'язів, дистонії, хореоатетоз), мозочкова атаксія, явища псевдобульбарного синдрому, порушення шкірної пігментації тощо. Гіпопигментація шкіри й волосся в поєднанні з параплегією описані Abdallat в 1980 році. Гени вказаних варіантів ускладнень ССП не встановлені, в зв'язку з чим питання про їх нозологічну приналежність лишається відкритим [1].

Основні форми ускладнених ССП наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Ускладнені ССП (за Tandan R.,1996)

Аутосомно-домінантний тип успадкування 1	Аутосомно-рецесивний тип успадкування 2	Х-зціплений тип успадкування 3
	Синдром Тройера	
	Синдром Шегрена-Ларссона	
	Синдром Шарлевуа-Сажено	
	Маст-синдром	
	Синдром К'елліна	
ССП в поєднанні		
з мозочковою дегенерацією	з мозочковою дегенерацією	з затримкою розумового розвитку, атрофією зорового нерву
з аміотрофією м'язів кисті	з сенсорною невропатією	з глухотою
з дистонією, атетозом, деменцією, аміотрофією	з атрофією зорового нерву й дизартрією	з дизартрією, атетозом, атрофією зорового нерву й аміотрофією
з сенсорною невропатією	з порушеннями пігментації шкіри	
з атрофією зорового нерву й дизартрією		
з ретинальною дегенерацією, деменцією, дизартрією й аміотрофією		
з м'язовою дистрофією		
з інтенційним тремором		
з екстрапірамідними знаками		
з порушеннями пігментації шкіри		

ДІАГНОСТИКА. Попередній діагноз ССП ставиться при переважній в клінічній картині тонусних порушень за спастичним типом над руховими розладами (парезом).

Ступінь вираженості спастики оцінюється за **модифікованою шкалою спастичності Ешворта (Modified Ashworth Scale for Grading Spasticity)** [8,10]:

0 балів — відсутність підвищення м'язового тону;

1 бал — незначне підвищення м'язового тону, що проявляється напруженням і розслабленням при мінімальному опорі в кінці руху, коли уражена кінцівка рухається в згиначах або розгиначах, абдукторах або аддукторах;

1+ бал — незначне підвищення м'язового тону, що проявляється напруженням, за яким настає мінімальний опір при здійсненні остаточного (менше половини) об'єму руху;

2 бали — більш помітне підвищення м'язового тону практично в усьому обсязі руху, але рух здійснюється досить легко;

3 бали — значне підвищення м'язового тону, утруднення пасивних рухів;

4 бали — уражені кінцівки фіксовані при згинанні й розгинанні, абдукції й аддукції.

Ступінь порушення рухових функцій оцінюється за допомогою **модифікованої шкали GMFCS (Gross Motor Function Classification System)** [8,10]:

I рівень — незначні рухові порушення;

II рівень — хворий стоїть самостійно, пересувається самостійно на великі відстані (до 500 м і більше);

III рівень — хворий стоїть і пересувається самостійно за допомогою милиць;

IV рівень — стояння й пересування з підтримкою;

V рівень — стояння й пересування з підтримкою практично неможливі, але є опірні реакції й переступальні рухи;

VI рівень — відсутність опірних реакцій, пересування неможливе.

Найбільш характерною параклінічною ознакою ССП являється картина атрофії спинного мозку на усьому його протязі (особливо в каудальних відділах), що виявляється при проведенні МРТ [7-16, 19-24].

Діагноз ставиться при виключенні інших альтернативних захворювань, позитивному сімейному анамнезі, що припускає один з типів успадкування, при наявності прогресуючого порушення ходи за спастико-паретичним типом й очевидному страданні кортико-спинальних шляхів нижніх кінцівок (клінічно — гіперрефлексія, стопні пірамідні знаки). Без родоводу діагноз ставиться методом виключення (немає хворих не можуть вказати сімейний анамнез або взагалі не пред'являють скарг) [17-24].

При відсутності сімейного анамнезу необхідно в першу чергу виключити клінічно схожі й потенційно виліковні захворювання. Приводимо найпо-

ширеніші патологічні стани, з якими слід диференціювати ССП [2,5,7,9,13,16]:

- парасагітальна менінгіома;
- компресія грудного відділу спинного мозку;
- шийна спондилогенна мієлопатія;
- фунікулярний мієлоз (дефіцит вітаміну B12 й фолієвої кислоти);
- розсіяний склероз;
- первинний латеральний склероз;
- спастична диплегія при дитячому церебральному паралічі (хвороба Літля);
- ДОПА-чутлива дистонія;
- боковий аміотрофічний склероз;
- ектодермальна дисплазія (синдром Блоха-Сулцберґера);
- сифілітичний менінгомієліт;
- адренолейкодистрофія;
- метахроматична лейкодистрофія;
- ВІЛ-мієлопатія;
- хвороба Краббе (глобально-клітинна лейкодистрофія);
- тропічний спастичний парапарез (HTLV — асоційована мієлопатія).

Парасагітальна менінгіома (об'ємний процес рухової зони кори великого мозку), **об'ємний процес спинного мозку й компресія грудного відділу спинного мозку**, що дають картину нижньої спастичної параплегії, виключаються за даними МРТ або КТ, а також при лабораторному дослідженні ліквору. Діагноз **шийної спондилогенної мієлопатії** ставиться на основі даних МРТ й КТ (ураження хребта, звуження хребтового каналу, компресія спинного мозку) й триади симптомів: спастико-атрофічний парез рук, нижній спастичний парапарез, провідниковий тип розладів чутливості. Фунікулярний мієлоз визначається на основі наявності мегалобластів в пунктаті спинного мозку, картини гіперхромної анемії з макроцитозом в периферичній крові, сенситивної атаксії, зниження колінних й ахілових рефлексів. **Розсіяний склероз** підтверджується даними МРТ й КТ, Перебіг захворювання (наявність загострень і ремісій) й поліморфізм клініки (як правило, парез превалює над спастикою, випадіння черевних рефлексів, признаки багатовогнищового ураження ЦНС). **Боковий аміотрофічний склероз** характеризується пізнім дебютом (4-5-те десятиліття життя), сполученням симптомів як центрального, так і периферичного парезу, поступовий перехід нижнього парапарезу в тетрапарез, специфічною картиною при ЕНМГ (ураження переднього рогу спинного мозку), відсутністю сімейного анамнезу, швидким й неспинним прогресуванням, летальністю. Випадки ССП з раннім дебютом слід диференціювати з спастичною диплегією (параплегією) — найчастішою з форм дитячого церебрального паралічу. Для **хвороби Літля** притаманні наявність дії певного фактору в антенатальному періоді (резус-конфлікт, захворювання чи інтоксикації в матері під час вагітності, токсикози, асфіксія, родова травма тощо), непрогресивний перебіг, певна компенсація неврологічного дефіциту з часом.

ДОПА-чутлива дистонія при ранньому дебюті без втрати чутливості може імітувати спастичний парепарез й успадковується домінантно, однак подальший розвиток захворювання й ефективність малих доз леводопи дозволяють поставити діагноз. **Адренолейкодистрофія** або її особлива форма — **адреноміелоневропатія** характеризується спастичним парепарезом, що швидко переходить в тетрапарез, поєднується з підгострим розвитком деменції, епілептичними нападами, атаксією, можливі порушення ковтання. Характерний бронзовий відтінок кольору шкіри (первинна недостатність кори наднирників). Захворювання успадковується за рецесивним Х-зціпленим типом (хворіють виключно чоловіки). Зазвичай смерть настає через 6–8 років від початку клінічних проявів. **ВІЛ-мієлопатія** клінічно проявляється нижнім спастичним парепарезом до пареплегії, сенситивною атаксією, тазовими розладами, часто поєднується з СНІД-комплексом: деменція, пекучі інтенсивні парестезії (до гіперпатій). Діагноз підтверджується виявленням в крові антитіл до вірусу ВІЛ-СНІД. **Метахроматична лейкодистрофія** проявляється клінічним поліморфізмом й недовгим перебігом (швидка смерть) при вродженій, ювенильній формах, пізній інфантильній формі Гринфільда. У випадку пізнього дебюту хвороба проявляється неспецифічними психопатологічними симп-

томами й деменцією. Істотне значення в діагностиці має наявність поліневропатичного синдрому (відсутність рефлексів, порушення чутливості, зниження швидкості проведення збудження по нервах при ЕНМГ, підвищений вміст білка в лікворі). При КТ і МРТ в головному мозку виявляються перивентрикулярно розсіяні вогнища демієлінізації. **Рання інфантильна форма хвороби Краббе (глободноклітинна лейкодистрофія)** проявляється гостро в ранньому віці (3–5 місяців) різноманітними психічними й руховими розладами. Хворий помирає через кілька місяців після початку захворювання. Дебютом **пізньої інфантильної форми** є амавроз. Характерне виражене ураження периферичних нервів в поєднанні з підвищенням рівня білку в лікворі й при проведенні ЕНМГ — зі зниженням швидкості проведення збудження по нервах. При МРТ в Т2-режимі виявляється підвищення інтенсивності сигналу в області заднього стегна внутрішньої капсули, таламуса, перивентрикулярної білої речовини. Клінічна картина **тропічного спастичного парепарезу (HTLV-асоційованої мієлопатії)** й **сифілітичного менингомієліту** на ранніх етапах захворювання схожі на прояви ССП. Діагностувати допомагають серологічне дослідження крові й ліквору. **Ектодермальна дисплазія (синдром Блоха-Сулцбергера)** являється сімейним захворюванням, зустрічається

Таблиця 3. Додаткові методи діагностики ССП (McDermott C. et al., 2002)

Захворювання 1	Методи діагностики 2
Спондилогенна мієлопатія	МРТ спинного мозку
Первинна або метастатична пухлина	МРТ головного та спинного мозку
Аномалії краніо-вертебрального переходу (Арнольда-Кіарі, Денді-Уокера та ін.)	МРТ головного та спинного мозку
Судинні аномалії спинного мозку	МРТ й ангіографія спинного мозку
Спастична діплегія як форма ДЦП (хвороба Літгля)	МРТ головного та спинного мозку, перинатальний анамнез
Розсіяний склероз	МРТ головного та спинного мозку, дослідження ліквору, особливості перебігу
Боковий аміотрофічний склероз	ЕМГ, ЕНМГ
Авітаміноз В ₁₂ (фунікулярний мієлоз)	Рівень вітаміну В ₁₂ в крові, ефект від вітамінотерапії
Сифілітичний менингомієліт	Серологічне дослідження крові й ліквора
СНІД (синдром набутого імунodefіциту)	Серологічна діагностика, виділення вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ), імунний статус
Х-зціплена адренолейкодистрофія	МРТ головного мозку, рівень жирних кислот з наддовгим ланцюгом
Метахроматична лейкодистрофія	МРТ головного мозку, активність арилсульфатази
Лейкодистрофія Краббе	МРТ головного мозку, активність галактоцереброзидази
ДОФА-чутлива дистонія	Ефект L-ДОФА, ДНК-діагностика
Спиноцеребелярні атаксії	МРТ головного та спинного мозку, ДНК-діагностика
Домінантна форма хвороби Альцгеймера	МРТ головного мозку

зазвичай в осіб жіночої статі. Проявляється вже в ранньому дитинстві лінійною пігментацією шкіри, сегментарними аміотрофіями на тулубі й стегнах, зниженням інтелекту, мутністю кришталика й рогової оболонки очей, алопецією, аномаліями зубів. Деякі аспекти диференційної діагностики ССП наведені в таблиці 3.

ЛІКУВАННЯ. На сьогоднішній день не існує специфічного лікування, яке могло б попередити, затримати або визвати зворотній розвиток ССП. Основним підходом в терапії ССП являється призначення симптоматичного лікування, спрямованого на зменшення проявів спастичності. Найбільш ефективними є препарати — міорелаксанти: баклофен до 120 мг на добу, тизанідини (сирдалуд, тізалуд) до 20 мг на добу, толперизони (мідокалм) до 600–750 мг на добу, які приймаються постійно, в індивідуальній оптимальній дозі. Зазвичай лікування починають з мінімальних доз, з подальшим їх повільним підвищенням до досягнення необхідного клінічного ефекту. Швидке нарощування доз антиспастичних препаратів (міорелаксантів) та їх передозування можуть на тлі зменшення спастичності привести до посилення явищ парезу й до погіршення ходи. По мірі прогресування захворювання підтримуючу дозу міорелаксантів приходиться поступово збільшувати [1-6,17].

Баклофен (ліорезал) — міорелаксант центральної дії, агоніст ГАМК-В-рецепторів нейротрансмітера ГАМК (гама-аміномасляної кислоти), що посилює її гальмівну дію. Баклофен діє переважно на спинальному рівні, має також седативний ефект. При перевищенні адекватної дози, в зв'язку зі зниженням м'язового тону, на перший план може виступати слабкість у ногах. При цьому порушення ходи можуть ще більше посилюватись. Також можуть проявлятися загальна слабкість, млявість, сонливість. Тому рекомендується така схема лікування: початкова доза баклофену по 2.5–5 мг 2–3 рази на добу, з подальшим нарощуванням дози до одержання бажаного клінічного ефекту. Зазвичай, в пацієнтів з невеликою тривалістю захворювання й помірно вираженою спастичністю добова доза складає 15–30 мг в 3 прийоми. Препарат приймається постійно. По мірі прогресування захворювання підтримуюча доза баклофену поступово підвищується, а при проявах передозування (загальна слабкість, сонливість та ін.) дозу зменшують. Відмінати при необхідності препарат слід також поступово. Лікар повинен пам'ятати, що існують хворі, резистентні до баклофену [3,5-7,10-14].

Також широко використовується тизанідин. Цей центральний міорелаксант діє переважно на спинальному рівні, стимулюючи альфа2—адренергічні рецептори аспартату, глутамату, тобто амінокислот, які активують рецептори NMDA-класу. Внаслідок цього пригнічується полісинаптична передача збудження на рівні інтернейронів передніх рогів спинного мозку й знижується м'язовий тонус. Крім того, він має анальгетичні властивості. Середня добова доза тизанідинів складає 6–12 мг (по 2–4 мг 3 рази на день). Збільшення дози також проводиться поступово, повільно [3,5-7].

«Золотим» стандартом серед міорелаксантів центральної дії визнано похідні толперизону гідрохлориду, який забезпечує м'язову релаксацію без супутньої седатії. Цей препарат блокує моно- й полісинаптичні рефлексні на рівні спинного мозку (гальмування усіх компонентів рефлекторної відповіді переднього корінця, які які рееструються після подразнення заднього корінця спинного мозку), в основному, за рахунок блокади Na^{+} - та Ca^{2+} -каналів. При цьому, препарат не діє на глутаматні рецептори й на нейротрансмітери гальмівної дії. Процеси блокування спинномозкових рефлексів під дією мідокалму відбуваються паралельно з деяким зниженням процесів збудження мотонейронів. Також доведено мембраностабілізуючий ефект цього препарату. Крім інгібіції нейротрансмісії на сегментарному рівні, мідокалм впливає й на процеси в ретикулярній формації, зокрема, пом'якшує прояви гамма-скутості (ригідності м'язів). Добова доза мідокалму для дорослих починається з 300 мг (поділяється на 2 прийоми), при необхідності, поступово збільшується. Максимальна добова доза — 750 мг [7,8].

Є дані про зменшення спастичності й покращення моторної функції при використанні *per os* L-треоніну (L-threonine) в добовій дозі 4–6 мг [12-14].

Для місцевого впливу на спастичні м'язи широко використовується внутрішньом'язове введення ботулотоксину типу А (ботокс, диспорт) [1-7].

Хірургічне лікування проводять при вираженій деформації стоп й ретракції ахілових сухожил'я [16-24].

Значну роль відіграє фізіотерапевтичне й реабілітаційне лікування, спрямоване на боротьбу зі спастикою й контрактурами. Розслаблюючий масаж ніг, постійні заняття лікувальною фізкультурою з метою профілактики контрактур, підтримання сили м'язів й загальної активності, формування в пацієнта нового раціонального рухового стереотипу ходи — постійні супутники такого пацієнта [3-10].

Важливо підкреслити, що раціональна антиспастична й підтримуюча метаболічна терапія в багатьох випадках дає хворому можливість протягом довгого часу зберігати працеспроможність й активний спосіб життя. Також цьому сприяє повільне прогресування хвороби при більшості форм ізольованої ССП [17-24].

Важлива відповідна **професійна орієнтація** хворих на ССП, протипоказані фізичні навантаження (в тому числі й служіння в збройних силах) [4-8].

Таким чином, ССП являється унікальною серед спадкових дегенеративних захворювань внаслідок однорідності клінічної картини з одного боку (нижній спастичний парепарез, де спастика превалює над парезом) й залучення до патологічного процесу значної кількості різних структур ЦНС з іншого. Однак, лишається багато неясних, дискусійних питань щодо класифікації, рубрифікації ускладнених форм ССП, генетичного аналізу й прогнозу в хворих та їх родичів, розробки довготривалої програми лікувальних процедур.

- ## Спадкові захворювання з переважним ураженням пірамідних шляхів – спастичні параплегії (клінічна лекція)

Ключові слова: спадкові спастичні параплегії.

Hereditary diseases with predominantly affecting pyramidal pathways – spastic paraplegia (clinical lecture)

Assoc. prof. O.L. Tondiy¹, prof. O. Yu. Sukhonosova¹, assoc. prof. S.M. Korenev¹,
doctor O.V. Kunta²

¹ Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University,
Department of Neurology and Pediatric Neurology

² Municipal Institution of the Lviv Regional Council «Educational and Rehabilitation Center
“Levenya”»

The article summarizes the issues of modern classification, clinical course, manifestations, diagnostics and symptomatic treatment of hereditary diseases with predominant damage to the pyramidal tracts at the level of the spinal cord – spastic paraplegias

Key words: hereditary spastic paraplegias

Контактна інформація: Тондій Оксана Леонідівна —
кандидат медичних наук, доцент,
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти
Харківського національного медичного університету
Кафедра неврології та дитячої неврології
Email: ol.tondii@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 25.02.2025 р.