

НАСЛЕДСТВЕННАЯ  
СПАСТИЧЕСКАЯ  

---

ПАРАПЛЕГИЯ

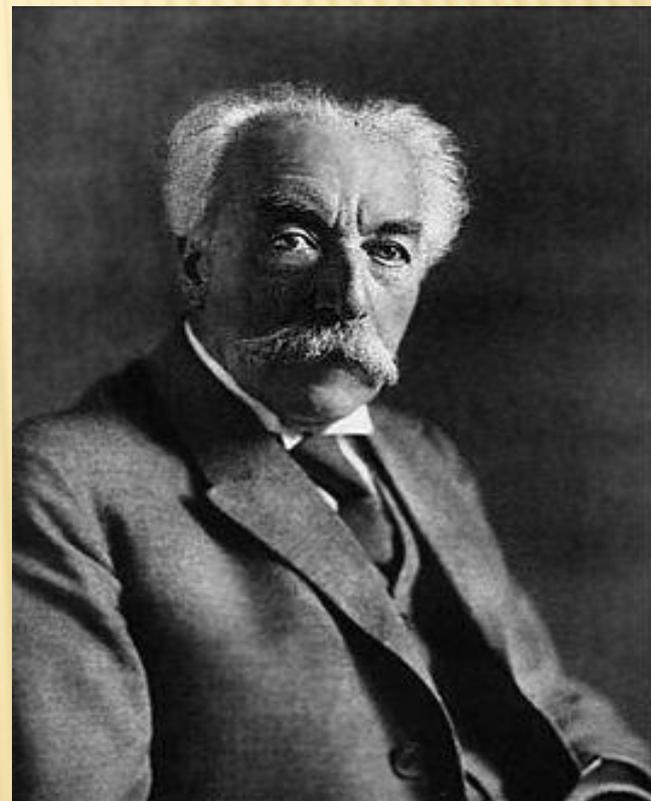


## ***Наследственная спастическая параплегия***

– 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.

# ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА.

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. Lorrain в дальнейшем занимался изучением данных семей. В настоящее время болезнь Штрюмпеля - Лорена представляет собой постоянно расширяющуюся группу заболеваний.



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

---

- Данные о распространенности наследственных СП варьируют в разных исследованиях, но в целом считается, что она составляет 3,8:100 000 в общей популяции. Считается, что аутосомно-доминантные СП встречаются чаще, чем аутосомно-рецессивные (55% против 45% от общего числа пациентов со СП).

# ПАТОГЕНЕЗ

---

Выделяют четыре механизма:

- нарушения эмбрионального развития для гена SPG1 (страдает развитие аксонов нервных клеток 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);
- дефекты функционирования олигодендроглии для гена SPG2: (продукт гена PLP является компонентом миелина и необходим для созревания олигодендроцитов);
- митохондриальные нарушения для генов SPG7 и SPG13;
- нарушения внутриклеточного транспорта для генов SPG3, SPG4, SPG10 и др., причем некоторые гены SPG могут быть связаны с нарушением транспорта

Патоморфологическая картина:

---

дегенерация длинных аксонов, входящих в пирамидные пути и средние столбы спинного мозга. Дегенерация больше выражена в терминальных частях аксонов. 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 СП.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- По типу наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный
- По клинической картине: «чистая» спастическая параплегия или спастическая параплегия плюс
- По возрасту: в детском, в подростковом, во взрослом
- По мутации в определенном гене: описано более 50 мутаций.

# Клиническая классификация наследственных спастических параплегий

Классификационные группы	Наследование	Возраст начала (десятилетия)	Доля в наблюдениях (n=22)
<b>I. Неосложненные («чистые») НСП</b>			
Аутосомно-доминантные: тип I (Harding A.; Holmes G.)	АД	1–4-е	54%
тип II (Harding A.)	АД	3–7-е	10,8%
Аутосомно-рецессивные (Harding A.)	АР	1–4-е	13,5%
? X-сцепленные (Thurmon T.F. et al.)	X-сцепленное	1–2-е	–
<b>II. Осложненные НСП</b>			
С амиотрофией кистей (Silver J.R.)	АД	1–3-е	–
С перонеальной амиотрофией (Harding A.; Dyck P.J.)	АД	1–6-е	5,4%
Синдром Тройер (Cross H.E., McKusick V.A.)	АР	1-е	–
Синдром Шарлевуа–Саренэ (Bouchard J.P. et al.)	АР	1-е	–
Сходная с боковым амиотрофическим склерозом (Gragg G.W. et al.)	АР	1-е	–
Синдром Шегрена–Ларссона (Sjögren T., Larsson T.)	АР	1-е	–
С макулярной дегенерацией (Kjellin K.)	АР	1–2-е	5,4%
С атрофией зрительных нервов и дизартрией (Harding A., Frey K.)	АР/АД	1–2-е	2,7%
С дистонией или атетозом (Gilman S.)	АД	1–2-е	–
С сенсорной нейропатией (Koenig M.; Cavanagh N. et al.)	АР/АД	1–2-е	–
Синдром Мэст (Cross H.E., McKusick V.A.)	АР	2-е	–
С атаксией и нистагмом (Skre H.)	АР	1–2-е	8,1%
С кожной диспигментацией (Abdallat A. et al.; Stewart R.M. et al.)	АР/АД	1–2-е	–

Примечание: АД – аутосомно-доминантное наследование; АР – аутосомно-рецессивное наследование.



# 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 SPG 17. Наиболее распространенной и хорошо изученной из них является спастическая параплегия SPG4. Аутосомно-доминантная спастическая параплегия 4 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. 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. 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.**

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. 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

- 
- «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. 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.

# X-СЦЕПЛЕННЫЕ СПАСТИЧЕСКИЕ

## ПАРАПЛЕГИИ

- Выделяют три отдельных синдрома и заболевания с X-сцепленным типом наследования: спастическая параплегия 1 (синдромы SPG1/ MASA/CRASH); адреномиелонейропатия (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 сильвиева водопровода. 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.

# НЕОСЛОЖНЕННЫЕ («ЧИСТЫЕ») НСП

Первые симптомы заболевания могут развиваться практически в любом возрасте - от 1-го до 7-го десятилетия жизни, что связано с генетической гетерогенностью наследственной спастической параплегии. Более раннее начало (до 10-15 лет) характерно для аутосомно-рецессивных и X-сцепленных форм.

При изолированной наследственной спастической параплегии в начальной стадии болезни типичны жалобы на скованность и быструю утомляемость ног при ходьбе и беге, стягивающие судороги в мышцах ног. Постепенно развивается типичная спастическая походка с затруднением сгибания ног в коленных и тазобедренных суставах, затруднением отрывания стоп от пола; при многолетнем течении формируются контрактуры и деформации стоп, резко выраженный поясничный лордоз.



---

**!!!** характерной особенностью пирамидного синдрома при данном заболевании является преобладание спастичности над парезами, при этом спастичность в ногах в положении лежа обычно выражена в меньшей степени, чем при ходьбе

**!!!** повышение мышечного тонуса и парезы мышц рук наблюдаются исключительно редко и лишь в самой поздней стадии заболевания

## **В СООТВЕТСТВИИ С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВЫДЕЛЯЮТ ДВА ТИПА «ЧИСТОЙ»**

### **НАСЛЕДСТВЕННОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИИ:**

- **I тип** («доброкачественный») изолированной наследственной спастической параплегии - характерно относительно раннее начало (до 30-35 лет) и очень медленное прогрессирование; у таких больных на протяжении десятилетий могут отсутствовать выраженные парезы и даже какие-либо серьезные субъективные жалобы, а несомненная пирамидная симптоматика выявляется только при неврологическом осмотре; первые жалобы и отчетливые двигательные расстройства, типичные для болезни Штрюмпеля, появляются лишь на 4-5-десятилетия жизни, при этом многие больные вплоть до преклонного возраста продолжают вести активный образ жизни;
- **II тип** изолированной наследственной спастической параплегии - болезнь манифестирует в более позднем возрасте (после 35-40 лет) и характеризуется сравнительно быстрым прогрессированием с развитием выраженной спастичности, отчетливых парезов, расстройств глубокой чувствительности и тазовых функций, тяжелой инвалидизацией больных.

# ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИИ

## (НАСЛЕДСТВЕННАЯ СПАСТИЧЕСКАЯ ПАРАПЛЕГИЯ "ПЛЮС")

- ▣ **Синдром Тройера** - наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание начинается в раннем детстве, нередко с задержки двигательного развития и речи. Изменения походки отмечаются обычно с самого начала самостоятельной ходьбы. К прогрессирующему спастическому парапарезу присоединяются дистальные атрофии рук и ног, псевдобульбарный синдром, иногда в сочетании с хореоатетозом конечностей и лицевой мускулатуры, нистагмом, нарушениями вертикальных движений глазных яблок, расстройством сфинктеров, угнетением ахилловых рефлексов, "полой стопой". При ЭНМГ выявляется умеренное снижение скорости проведения импульсов по двигательным нервам конечностей и исчезновение потенциала действия чувствительных нервов.

- ▣ **Синдром Шегрена-Ларссона** - заболевание, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу. Ген локализован на хромосоме 17. Заболевание проявляется уже на 1-м году жизни и характеризуется нижним спастическим парапарезом (который обычно носит непрогрессирующий характер), расстройствами психики, эпилептическими припадками. Специфическим клиническим проявлением данного синдрома являются врожденные изменения кожи в виде ихтиоза.



- ▣ ***Синдром Сильвера*** имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Наблюдаются амиотрофия и слабость мышц дистальных областей рук, быстрая утомляемость. Явления спастического парапареза выражены минимально.

□ **Наследственная спастическая параплегия с нарушением зрения** представляет собой гетерогенную группу синдромов. Зрительные расстройства у больных обусловлены пигментной дегенерацией сетчатки или атрофией зрительных нервов. В подавляющем большинстве случаев тип наследования - аутосомно-рецессивный; в отдельных семьях с атрофией зрительных нервов описана доминантная передача гена. Из дополнительных симптомов, выявляемых у ряда больных, чаще всего встречаются умственная отсталость, дистальные амиотрофии рук и ног (синдром Кьеллина), дизартрия, легкая мозжечковая дисфункция, нистагм, глухота, «полая стопа». Важное значение в диагностике имеют электроретинография и зрительные вызванные потенциалы, позволяющие выявить скрытые изменения сетчатки и зрительных нервов.

- ▣ **Наследственная спастическая параплегия с сенсорной невропатией.** Описаны случаи данной формы спастической параплегии как с аутосомно-рецессивным, так и аутосомно-доминантным типами наследования. Характерно сочетание спастических нарушений с прогрессирующей сенсорной невропатией в ногах, реже - в руках, что проявляется расстройствами всех видов чувствительности по дистальному типу, ланцинирующими болями в ногах, трофическими язвами стоп и ладоней; в наиболее тяжелых случаях - мутиляциями пальцев. При электронейромиографии регистрируется отсутствие потенциала действия чувствительных нервов конечностей. Морфологическое исследование выявляет дегенерацию задних столбов спинного мозга, клеток спинномозговых ганглиев, волокон периферических нервов

# ДИАГНОСТИКА

---

- Клиническая картина
- Семейный анамнез
- Молекулярно-генетическое исследование
- 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.
- Соматосенсорные вызванные потенциалы нижних конечностей показывают задержку проведения импульса по задним столбам спинного мозга.
- Кортиковые вызванные потенциалы демонстрируют значительное снижение скорости проведения по кортико-спинальному тракту и снижение амплитуды вызванных потенциалов.

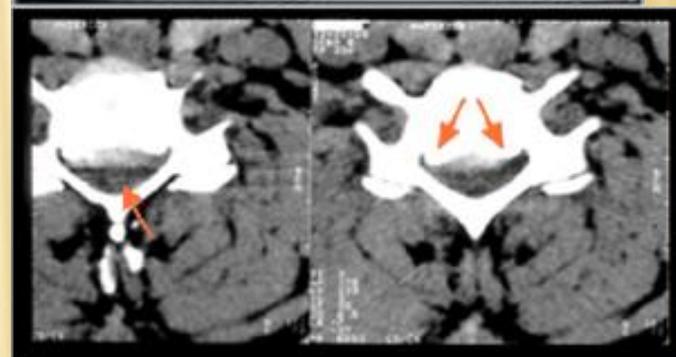
# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

---

## *Миелопатия*

- поражение спинного мозга, которое может возникнуть при различных заболеваниях. Чаще других поражается шейный отдел спинного мозга вследствие остеохондроза и/или спондилеза (вертеброгенная шейная миелопатия)
- Миелопатия может развиваться при врожденном стенозе позвоночного канала, краниовертебральной аномалии, травме или сдавлении спинного мозга опухолью, также при циррозе печени, недостаточности витаминов В, Е, заболевания Лайма (боррелиозе), ревматоидном артрите, в последствии химиотерапии (адриамицином, метотрексатом, цитозином, винкристином), лучевой терапии, эпидуральной анестезии или как паранеопластический синдром

- Возникает преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста.
- Развивается постепенно.
- Боли и ограничение движений в шейном отделе позвоночника.
- Спастический парез и нарушение глубокой чувствительности в ногах в сочетании с периферическим парезом в руках.
- Наблюдается симптом Лермитта: ощущение прохождения электрического тока вдоль позвоночника с иррадиацией в руки и/или ноги при сгибании или разгибании шеи.



## *Спинальная форма рассеянного склероза*

Для спинальной формы рассеянного склероза наряду с нижним спастическим парапарезом характерны ремитирующее течение, непостоянство и временная обратимость отдельных симптомов, нарушение функций тазовых органов, выпадение или асимметрия брюшных рефлексов и асимметрия симптомов поражения в целом, изменение иммунологических показателей крови и цереброспинальной жидкости. Решающее значение имеют: наличие признаков поражения других отделов нервной системы, наличие очаговых изменений в головном и спинном мозге (по данным КТ и МРТ), семейный анамнез.

---

В случаях с ранним началом следует дифференцировать заболевание с частой формой детского церебрального паралича - *спастической диплегией (болезнью Литтла)*. Важно помнить, что при болезни Литтла нередко имеется указание на действие соответствующего фактора в перинатальном периоде (родовая травма, асфиксия, резус-конфликт); кроме того, для болезни Литтла характерны непрогрессирующее течение и даже определенная компенсация неврологического дефекта с течением времени.

У больных с X-сцепленной формой спастической параплегии, а также в спорадических случаях у мужчин, необходимо проводить дифференциальную диагностику с **адреномиелоневропатией** - поздняя форма адренолейкодистрофии. Адреномиелоневропатию сейчас считают самым распространенным фенотипом адренолейкодистрофии, но она не всегда распознается. Особенно трудно дифференцировать случаи без надпочечниковой недостаточности и полиневропатии. МРТ, в отличие от детской формы, тоже не всегда служит диагностическим подспорьем. Ввести в заблуждение может и родословная: у женщин — гетерозиготных носительниц нередки клинические проявления, «маскирующие» X-сцепленное наследование и затрудняющие диагноз. Биохимическое обследование на предмет адренолейкодистрофии (содержание в крови жирных кислот с очень длинной цепью) рекомендуют проводить во всех семьях со спастической параплегией независимо от пола больных, если родословная не противоречит X-сцепленному наследованию (т.е. если нет передачи болезни от отца сыну).

# ЛЕЧЕНИЕ

Основным подходом в лечении наследственной спастической параплегии является в настоящее время назначение симптоматической терапии, направленной на уменьшение спастичности.

- *Наиболее эффективными являются препараты баклофен (10-30 мг в сутки) и сирдалуд (до 20 мг в сутки), которые должны приниматься постоянно в строго индивидуальной, оптимизированной дозировке. Лечение обычно начинается с минимальных доз, с последующим медленным их повышением до достижения необходимого клинического эффекта. По мере прогрессирования заболевания поддерживающую дозу миорелаксантов приходится постепенно поднимать.*



---

**!!! быстрое наращивание дозы  
антиспастических препаратов и их  
передозировка могут на фоне  
уменьшения спастичности  
приводить к усилению  
выраженности парезов и ухудшению  
походки**

- В случаях, когда пероральный прием не дает желаемого эффекта, препараты вводят внутримышечно. Возможно эндолюмбальное локальное введение. При грубой спастике прибегают к установке помпы для постоянной интратекальной инфузии баклофена.
- Альтернативным методом уменьшения спастики является введение ботулотоксина в задние мышцы бедер и икроножные



- 
- Важное место в лечении занимают различные физиотерапевтические процедуры, направленные на борьбу со спастичностью и контрактурами: электрофорез оксибутиратанатрия на область ног, парафин или озокерит, расслабляющий массаж. Рекомендуются постоянные занятия лечебной физкультурой.
  - Рациональная антиспастическая терапия во многих случаях дает возможность больному на протяжении длительного времени сохранять трудоспособность и активный образ жизни, чему способствует относительно благоприятное течение болезни при большинстве клинических форм изолированной наследственной спастической параплегии.

**Спасибо  
за внимание!**

