

СПАДКОВА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГІЯ: КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

vappol71@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (№ державної реєстрації 0116U004190).

Вступ. Останнім часом у світі спостерігається відносно зростання частки генетично обумовленої патології в захворюваності, смертності, і соціальної дезадаптації (інвалідизації), що обумовлено значним прогресом у розвитку медицини і суспільства. Не дивлячись на відносну рідкість окремих нозологічних форм спадкових хвороб, їх загальна частота в популяції людини досить висока. У зв'язку з цим все більшого значення набувають заходи, спрямовані на вивчення механізмів поширення, частоти виявлення й профілактики спадкових захворювань [1].

У Міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду (МКХ-10) спадковим параплегіям відведена рубрика G11.4 в розділі спадкових атаксій, але за цим єдиним рядком стоїть велика група різноманітних нозологічних форм та їхніх генетичних варіантів.

Вперше форми спадкової спастичної параплегії (ССП) були детально описані у 1880 році німецьким неврологом Адольфом Штрюмпелем, а пізніше Лоррен надав більш докладні відомості, тому дану патологію часто називають хворобою Штрюмпеля-Лоррена [2]. Але, слід відмітити, що даний епонім є правомочним використовувати лише для неускладнених аутосомно-домінантних випадків ССП.

Численні клінічні дослідження підтверджують гетерогенність ССП. Це група клінічно та генетично різноманітних розладів, які мають загальну особливість, яка є причиною прогресуючої і, як правило, важкої слабкості і спастичності нижніх кінцівок, пожвавлення сухожильних рефлексів за відсутності чутливих порушень [3]. В 2/3 випадків захворювання успадковується по аутосомно-домінантному типу, так само описані випадки з аутосомно-рецесивним, Х-зчепленим рецесивним типом успадкування. За даними Шток В.Н., Левин О.С. [4] поширеність ССП варіює в межах 1,0-4,0 на 100 000 чоловік. В Європі частота ССП оцінюється в 1-9 випадків на 100 000 населення. Оскільки ССП зустрічаються рідко, їх часто неправильно діагностують, що ускладнює визначення фактичної частоти. Однак, розумна оцінка полягає в тому, що вона зачіпає приблизно 3 людини на 100 000 населення. Це становить менше 10 000 випадків в Сполучених Штатах. Вважається, що аутосомно-домінантні СП зустрічаються частіше, ніж аутосомно-рецесивні (55% проти 45% від загального числа пацієнтів з СП) [5].

Етіопатогенез. Патогенез ССП вивчений недостатньо. Відомо, що відбувається дегенерація закінчень кортикально-спінальних шляхів у спинному мозку. Закінчення найдовших волокон, які іннервують

нижні кінцівки, страждають значно більше, ніж волокна, які іннервують верхню частину тіла. Тому у більшості людей з даною патологією симптоми на руках або кистях відсутні. Порушення транспорту клітинних мембран, зокрема аксонального транспорту макромолекул і органел, є найбільш характерним генетичним механізмом ССП. Наприклад, деякі білки, такі як спастин (SPG4) і атластин-1 (SPG3A), які формують мембрани ендоплазматичного ретикулума або ендосоми, залучаються у процес пошкодження [6,7].

Другим механізмом розвитку ССП є мітохондріальна дисфункція. Відкриття гена параплегін (SPG 7), що відповідає за синтез білка, який бере участь у здійсненні окислювального фосфорилування, дозволило думати про порушення процесів мітохондріального окислювального фосфорилування як про механізм нейродегенеративного процесу при ССП [8,9,10,11]. Він є частиною протеази m-AAA, залежного від аденозинтрифосфату (АТФ) протеолітичного комплексу, розташованого на внутрішній мембрані мітохондрій, який контролює якість білка і регулює синтез рибосом [12,13].

У більшості випадків ССП основною проблемою може бути порушення закінчень довгих аксонів з мінімальною втратою або відсутністю мієліну і відсутністю аномального мієліну. Однак рідкісний тип Х-зчепленого ССП пов'язаний з мутацією гена білка мієліну. Пацієнти з цією формою зазвичай показують ознаки мієлінових аномалій, які, як відомо, впливають на функцію аксонів. Дослідження Agosta et al. [14] показало, що різні неврологічні розлади, позначені як ССП, мають загальний нейродегенеративний каскад. Магнітно-резонансна томографія виявила, що у пацієнтів із різною клінічною картиною існує подібні зміни в рухових, асоціативних і мозочкових шляхах білої речовини, а також в шийному відділі спинного мозку в порівнянні з контрольною групою [14].

Третім механізмом є порушення ембріонального розвитку для гена SPG1 (страждає розвиток аксонів нервових клітин в головному мозку, мозочку, спинному мозку і на периферичному рівні; продукт гена L1CAM необхідний для розпізнавання клітин і бере участь в процесах нейрональної міграції, диференціації клітин і зростанні аксонів).

Четвертим патогенетичним механізмом вважають дефекти функціонування олігодендроцитів для гена SPG2: (продукт гена PLP є компонентом мієліну і необхідний для дозрівання олігодендроцитів).

Патоморфологічно дегенеративний процес спостерігається в бічних і задніх стовпах спинного мозку, в зв'язку з цим дана група захворювань цілком обґрунтовано відноситься до більш широкої категорії спіноцеребеллярних дегенерацій [15]. Аксональна дегенерація – найбільш яскрава, але не єдина патоморфологічна риса ССП. Описано зниження числа

нейронів в п'ятому шарі моторної кори і базальних гангліях головного мозку, в мозочку, в передньому розі спинного мозку. В цілому, патоморфологічні зміни надзвичайно різноманітні і залежать від типу СП [16,17,18,19,20].

Генетика. В даний час виявлено понад 80 генетичних локусів. Є сім'ї з аутосомно-домінантними, з аутосомно-рецесивними і спорадичними пацієнтами. У доповіді про ССП в Японії Koh et al. [21] вказали, що причинні гени не можуть бути виявлені у 35% пацієнтів з аутосомно-домінантним типом або у 52% пацієнтів з аутосомно-рецесивним і спорадичним [22-30].

Більшість випадків чистого ССП є аутосомно-домінантними, тоді як складні форми мають тенденцію бути аутосомно-рецесивними. Що стосується чистого аутосомно-домінантного ССП, то на SPG4, SPG3A і SPG6 приходиться 70-80% сімей [31].

Класифікація. Якщо діагностика сімейних випадків неускладненої ССП, як правило, не представляє значних труднощів, то діагностика спорадичних випадків та ускладнених ССП утруднена великою кількістю генокопій, в тому числі й спадкових хвороб. Існують два основних принципи класифікації спадкових СП:

1. Відповідно до типу успадкування всі ССП діляться на аутосомно-домінантні (АТ), аутосомно-рецесивні (АР) і Х-зчеплені (ХС); при формулюванні діагнозу СП вказують символ гена захворювання, в англійській традиції він позначається як SPG (скор. від англ. «spastic paraplegia gene» – ген спастичної параплегії), потім додається цифра від 1 до 32, яка позначає хронологічний порядок опису локусу (постійно описуються нові локуси); при цьому не існує чітких кореляцій між генотипом і фенотипом захворювань (один генотип може давати найрізноманітніші фенотипічні прояви і при одному фенотипі можуть бути різні варіанти генотипу).

2. Відповідно до клінічного принципу виділяють «чисті» («прості») спадкові ССП, при яких спастична параплегія – домінуючий, хоча і не єдиний симптом (ураження кортико-спинального тракту), і «складні» форми (параплегія плюс), при яких ССП поєднується з розумовою відсталістю і деменцією, зниженням гостроти слуху, дегенерацією сітківки і атрофією дисків зорового нерва, епілепсією, церебеллярною атаксією, периферичними нейропатіями (вважається, що частота «складних» спастичних параплегій не перевищує 10% від загального числа захворювань даної групи).

Для чистої ССП, яку описав Strumpell у 1880 році, типовим є нижній спастичний паразетез із незначно вираженими симптомами пірамідної недостатності у вигляді гіперрефлексії, спастичності й порушень «тонких» рухів у руках, що зустрічаються на ранній стадії захворювання в 1/3 хворих, негрубої атаксії, що є особливо характерним за давності захворювання понад 10 років [32,33,34]. Частіше зустрічається в чоловіків, перебігає тяжче, ніж у жінок. Перші симптоми захворювання можуть з'являтися у 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-зчеплених форм [34]. На початкових стадіях захворювання наявні типові скарги на скутість і швид-

ку стомлюваність ніг під час ходіння й бігу, стягуючі судоми в м'язах ніг, поступово розвивається типова спастична хода з утрудненням згинання ніг у колінних та стегнових суглобах, відривання ніг від підлоги. При багаторічному перебігу формуються контрактурні й деформації стоп, різко виражений поперековий лордоз [16,33].

Характерною особливістю пірамідного синдрому при ССП є превалювання спастичності над парезами, при цьому спастичність у ногах у положенні лежачи зазвичай менш виражена, ніж у положенні стоячи або під час ходіння. Підвищення м'язового тонусу й парези м'язів рук спостерігаються рідко й лише на пізніх стадіях захворювання. Під час неврологічного огляду в хворих виявляють високі сухожильні рефлексії, клонуси, пірамідні патологічні ознаки [16,17,35].

Діагностика. Попередній діагноз ССП ставиться при переважанні в клінічній картині порушень тонусу за спастичним типом над руховими розладами (парезом), за наявності прогресуючого порушення ходи за спастико-паретичним типом й очевидного страждання кортико-спинальних шляхів нижніх кінцівок (клінічно – гіперрефлексія, стопні пірамідні знаки). Безумовно, вирішальне значення мають наявність в клінічній картині прогресуючої спастичної параплегії і сімейна обтяженість по аналогічним захворюванням. Однак, при аналізі родоводу слід пам'ятати про можливість мінімального ступеня вираженості симптомів захворювання у родичів. Без відомостей про хвороби родичів діагноз ставиться методом виключення (чимало хворих не можуть вказати сімейний анамнез або взагалі не висловлюють скарг). За відсутності сімейного анамнезу необхідно насамперед виключити клінічно схожі й потенційно виліковні захворювання: парасгітальна менінгіома; компресія грудного відділу спинного мозку; шийна спонділогенна мієлопатія; фунікулярний мієлоз (дефіцит вітаміну В12 й фолієвої кислоти); розсіяний склероз; первинний латеральний склероз; спастична диплегія при дитячому церебральному паралічі (хвороба Літла); ДОФА-чутлива дистонія; боковий аміотрофічний склероз; ектодермальна дисплазія (синдром Блоха-Сульцбергера); сифілітичний менінгомієліт; адренолейкодистрофія; метакроматична лейкодистрофія; ВІЛ-мієлопатія; хвороба Краббе (глобально-клітинна лейкодистрофія); сирингомієліт; тропічний спастичний паразетез (HTLV-асоційована мієлопатія) [35,36].

МРТ головного мозку необхідна в основному для диференціального діагнозу (виняток лейкодистрофії), але іноді у хворих виявляється атрофія кори головного мозку. МРТ спинного мозку демонструє його атрофію. Електронейроміографія (ЕНМГ) не є необхідною для діагнозу, але дозволяє охарактеризувати супутню нейропатію, якщо вона є, і ступінь її тяжкості. Визначення соматосенсорних викликаних потенціалів нижніх кінцівок показує затримку проведення імпульсу по заднім стовпів спинного мозку. Кортикові викликані потенціали демонструють значне зниження швидкості проведення по кортико-спинальному тракту і зниження амплітуди викликаних потенціалів. Молекулярно-генетична діагностика можлива, але, як правило, має сенс для SPG3A, SPG4, SPG6, які в сукупності становлять 60% всіх АТ випадків. Серед АР форм найбільш поширені SPG5 і SPG7 [35].

Лікування. В даний час не існує будь-якого спеціального лікування для запобігання або уповільнення прогресуючої інвалідності у пацієнтів із ССП. Основу терапії складають міорелаксанти (баклофен, толперизон) і транквілізатори (тазепам, діазепам), які також надають розслаблюючий м'язи ефект [37]. Лікування стартує з мінімальної дозування препарату, яка поступово збільшується. При досягненні ефекту у вигляді істотного ослаблення спастики, дозу препарату припиняють нарощувати. При виникненні побічних ефектів зупиняють збільшення дози, якщо це не допомагає – поступово знижують дозу. Різка відміна препарату небезпечна синдромом відміни, тобто швидким наростанням спастики до ступеня, що перевищує початковий прояви. У випадках, коли пероральний прийом не дає бажаного ефекту, препарати вводять внутрішньом'язово. Можливо ендолюмбальне локальне введення. При вираженій спастичності встановлюють помпу для постійної інтра-текальної інфузії баклофена. Зазначене лікування є симптоматичним, воно не дозволяє повністю вилікувати ССП, а лише дає можливість зменшити скутість в ногах і, таким чином, поліпшити їх рухливість. Альтернативним методом зменшення спастики є введення ботулотоксину в задні м'язи стегон і литкові м'язи. Однак, деякі пацієнти відмічають, що виражена спастичність навпаки допомагає їм подолати м'язову слабкість. Тому, одним з недоліків використання цієї групи препаратів є ускладнення ходьби через виражене зменшення спастичності.

Поряд з медикаментозним лікуванням застосовується спеціальний комплекс ЛФК, фізіопроцедури (парафінолікування, точковий масаж, лікувальні ванни). Дослідження Ardolino et al. [38] показало, що анодна черезшкірна стимуляція хребта постійним струмом може значно знизити спастичність ССП. У порівнянні з контрольною групою, пацієнти продемонстрували значне поліпшення за шкалою Ешворт, яке триває протягом 2 місяців спостереження.

Показана консультація і спостереження ортопеда, при необхідності – використання ортезів. Можливо хірургічне ортопедичне лікування контрактур.

Клінічний випадок. В якості прикладу, наводимо власні клінічні спостереження спорадичної ССП.

Пацієнт Л., 55 років, знаходився на обстеженні та лікуванні в неврологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні (ПОКЛ) ім. М.В. Скліфосовського з 31.01.18 р. по 09.02.18 р. На догоспітальному етапі був виставлений діагноз: «Вертеброгенна шийна мієлопатія».

При госпіталізації пацієнт скаржився на скутість рухів в ногах, судоми в м'язах гомілок, утруднення при пересуванні, неможливість ходити на далеку відстань, хиткість, часті позиви до сечовипускання.

З анамнезу відомо, що хворіє з 2011 року, захворювання має прогресуючий перебіг. Спадковий анамнез не обтяжений. Значне погіршення відмічає з 2014 року. Вірогідно, після проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) шийного відділу хребта (2015 рік), де діагностували ознаки множинних дископатій у вигляді грижі С5-С6 МХД, протрузій С2-С3, С6-С7, був встановлений діагноз «Вертеброгенна шийна мієлопатія». З того часу лікувався щорічно, від проведеного лікування покращення стану не відмічає. Госпіталізований в неврологічне відділення

ПОКЛ для уточнення діагнозу та тактики подальшого лікування.

Неврологічний статус при зверненні: свідомість ясна. В просторі, часі, власній особистості орієнтований. Очні щілини $S < D$, зіниці $D = S$. Реакція зіниць на світло жвава. Ністагму немає. Точки виходу V пари безболісні. Обличчя симетричне, язик відхилений вправо. Рефлекс з задньої стінки глотки збережений. Рефлекс з м'якого піднебіння збережений. Ковтання не порушене, голос звучний. М'язовий тонус в руках – звичайний, в ногах – підвищений за спастичним типом. Рефлекси з рук $D < S$, високі, червні рефлекси $S > D$, середньої жвавості, колінні рефлекси $S > D$, високі, полікінетичні, ахілові рефлекси $D = S$, полікінетичні. Патологічні кистьові знаки відсутні. Патологічні ступневі знаки: (+) симптом Бабінського, Шеффера, Штрюмпеля з двох сторін. Чутливість збережена. М'язова сила в кінцівках дорівнює 5 балам. Пальценосову пробу виконує з промахуванням, п'яtkово-колінну – з утрудненням. В позі Ромберга хиткість. Менінгеальних знаків немає. Хода спастико-паретична.

Проведено комплексне параклінічне обстеження: загальний аналіз крові, цукор крові, біохімічний аналіз крові та загальний аналіз сечі без патологій; ліпідограма: значно підвищенні показники загального холестерину, особливо за рахунок ліпопротеїдів низької щільності; електрокардіографія: ритм синусовий, нормальне положення ЕВС, порушення процесів реполяризації верхівково-бокової стінки ЛШ; МРТ головного мозку (від 25.11.16 року): ознаки дисциркуляторної енцефалопатії з явищами церебральної атрофії; на МРТ шийного відділу хребта від 02.02.18 без суттєвої динаміки; МРТ грудного відділу хребта (від 02.02.18): ознаки протрузій, остеохондрозу, деформуючого спондилозу; електронейроміографія (07.02.18): зниження скоротливої функції флексорів стоп, ознаки рефлекторної пірамідної недостатності в ногах. Дані обстеження дозволили провести диференційний діагноз ССП та виключити іншу патологію.

В стаціонарі хворий отримав судинну та метаболічну терапію, міорелаксанти (баклофен). При виписці встановлено діагноз: «Спадкова спастична параплегія, спорадичний випадок, ускладнена форма з помірним порушенням функції нижніх кінцівок, легкою мозочковою атаксією, помірний темп прогресування». Пацієнту рекомендований амбулаторний прийом міорелаксантів (баклофену).

Другий клінічний випадок. Пацієнтка І., 55 років госпіталізована до неврологічного відділення ПОКЛ з діагнозом: «Хронічна прогресуюча мієлополірадикулонейропатія з вираженим нижнім змішаним проксимальним парапарезом, порушенням функції тазових органів на фоні полісегментарного остеохондрозу, протрузій міжхребцевих дисків Th7–Th8, Th8–Th9, Th9–Th10, L4–L5, L5–S1, деформуючого спондилозу». Основними скаргами були: нестійкість при стоянні та ході, періодичні падіння, хиткість, виражену слабкість нижніх кінцівок, значне утруднення пересування (користується білатеральною допомогою). З анамнезу відомо, що хворіє з 2005 року, коли почала турбувати слабкість в ногах. Неодноразово лікувалась, але без суттєвої позитивної динаміки. Інв. II гр. безстроково. Спадковий анамнез не обтяжений. В даний час госпіталізована в н/в ПОКЛ у зв'язку з вираженим порушенням функції нижніх кінцівок.

При огляді в неврологічному статусі: очні щілини $d > s$, зіниці $d = s$. Парез конвергенції з 2-х ст. Ністагм горизонтальний. Реакція зіниць на світло жива; точки виходу V пари безболісні. Згладжена права носо-губна складка. Язик по середній лінії. Рефлекс з задньої стінки глотки збережений. Рефлекс з м'якого піднебіння збережений. Ковтання не порушене. Голос звичайний. Гіпотрофії язика немає. Рефлекси з рук $d=s$, торпідні. Черевні рефлекси відсутні. Колінні $d>s$, високи. Ахілові – відсутні. С-м Бабінського (+) з 2-х ст. М'язовий тонус знижений в ногах в лежачому положенні, при вставанні – різка спастика, в руках – звичайний. Дистальна аміотрофія нижніх кінцівок. Сила в ногах знижена до 3 балів, в руках – 5,0 балів. Проба Баре (+) у ногах. Пальценосову пробу виконує з дисметрією, п'яtkово-колінну – з утрудненням В позі Ромберга виражена хиткість. Хода спастико-паретична. Менінгеальних знаків не виявлено.

При комплексному загальному обстеженні пацієнтки клінічно значимої патології не виявлено. МРТ головного мозку, шийно-грудного та попереково-крижового відділу хребта (08.06.2015) виявило ознаки дисциркуляторної енцефалопатії, правобічної внутрішньої гідроцефалії легкого ступеня, протрузій міжхребцевих дисків в сегментах D8-D10, L3-L4, L4-L5, L5-S1, остеохондрозу міжхребцевих дисків попереково-крижового відділу хребта, деформуючого спондиліозу, спондилоартрозу.

На фоні лікування в стаціонарі пацієнтка відмітила позитивну динаміку при додаванні до курсу метаболічної та судинної терапії міорелаксантів (баклофену). При виписці встановлено діагноз: «Спадкова спастична параплегія, спорадичний випадок,

ускладнена форма, з вираженим порушенням функції нижніх кінцівок, помірною мозочковою атаксією, дисфункцією тазових органів, аміотрофічним синдромом, помірний тип прогресування». Рекомендовано продовжувати амбулаторний прийом міорелаксантів (баклофену).

Висновки. Таким чином, у даних пацієнтів діагностовано ряд клінічних синдромів, які характерні для ССП: перші симптоми з'явилися на 5-му десятилітті життя, захворювання почалося із типових скарг на скутість і швидку стомлюваність ніг, судоми в м'язах ніг, с часом розвивалася спастична хода з утрудненням згинання ніг у колінних та стегнових суглобах, відривання ніг від підлоги; превалювання спастичності над парезами та значне її підсилення у положенні стоячи або під час ходіння; змін м'язового тону й парезів м'язів рук не діагностувалося; наявність сухожильної гіперрефлексії, пірамідних патологічних ознак.

На сучасному етапі діагноз ССП залишається переважно клінічним, так як результати параклінічних методів виявляються неоднозначними, а можливість провести молекулярно-генетичне дослідження обмежена. Частіше за все таким пацієнтам помилково діагностують вертеброгенні мієлопатії, енцефаломієлополінейропатії, розсіяний склероз, дитячий церебральний параліч та ін. На жаль, ефективної патогенетичної терапії ССП на цей час не існує.

Перспективи подальших досліджень. Проведення моніторингу клінічних спостережень та генетичних досліджень ССП з метою вдосконалення діагностичних, лікувальних та реабілітаційних заходів.

Література

1. Govbah IA. Populyacionno-ehpidemiologicheskie aspekty nasledstvennyh boleznej nervnoj sistemy. ScienceRise. Medical science. 2015;2(4):54-60. [in Russian].
2. Faber I, Pereira E, Martinez A, Franca M, Teive H. Hereditary spastic paraplegia from 1880 to 2017: an historical review. Arq Neuropsiquiatr. 2017 Nov;75(11):813-8.
3. 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 Jun;134(6):511-38.
4. Shtok VN, Levin OS. Spravochnik po formulirovaniyu klinicheskogo diagnoza boleznej nervnoj sistemy. Moskva: OOO Medicinskoe informacionnoe agentsstvo; 2006. 520 s. [in Russian].
5. 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;42:174-83.
6. Tarrade A, Fassier C, Courageot S, Charvin D, Vitte J, Peris L. A mutation of spastin is responsible for swellings and impairment of transport in a region of axon characterized by changes in microtubule composition. Hum Mol Genet. 2006 Dec 15;15(24):3544-58.
7. Sanderson CM, Connell JW, Edwards TL, Bright NA, Duley S, Thompson A. Spastin and atlastin, two proteins mutated in autosomal-dominant hereditary spastic paraplegia, are binding partners. Hum Mol Genet. 2006 Jan 15;15(2):307-18.
8. Boustany RN, Fleishnick E, Alper CA. The autosomal dominant form of «pure» familial spastic paraplegia. Neurology. 1987;37:910-5.
9. Boustany RN. Hereditary spastic paraplegias. Brain's Diseases of the nervous System. 1993;12:442-3.
10. McDermott C, White K, Bushby K. Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. Journal Neurology, Neurosurgery, Psychiatry. 2000;69:150-60.
11. Parsons CG, Danysz W, Bartmann A. Neuropharmacology. 1999;38:85-108.
12. Nolden M, Ehses S, Koppen M, Bernacchia A, Rugarli EI, Langer T. The m-AAA protease defective in hereditary spastic paraplegia controls ribosome assembly in mitochondria. Cell. 2005 Oct 21;123(2):277-89.
13. Depienne C, Stevanin G, Brice A. Hereditary spastic paraplegias: an update. Curr Opin Neurol. 2007 Dec;20(6):674-80.
14. Agosta F, Scarlato M, Spinelli EG. Hereditary Spastic Paraplegia: Beyond Clinical Phenotypes toward a Unified Pattern of Central Nervous System Damage. Radiology. 2015 Jul;276(1):207-18.
15. Fenichel DzhM. Pediatricheskaya nevrologiya: Osnovy klinicheskoy diagnostiki: per. s angl. Moskva: OAO «Izdatel'stvo «Medicina»; 2004. 640 s. [in Russian].
16. Ekusheva EV, Danilov AB. Nasledstvennaya spasticheskaya paraplegiya (obzor). Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2002;8:44-52. [in Russian].
17. Zavalishin IA. Spastichnost'. Russkij medicinskij zhurnal. 2004;5:261-5. [in Russian].
18. Illarioshkin SN, Rudenskaya GE, Ivanova-Smolenskaya IA. Nasledstvennyye ataksii i paraplegii. Moskva: MEDpress-inform; 2006. 415 s. [in Russian].
19. Lisovich VI. Reabilitaciya spastichnih paralichiv: modeli ta mekhanizmi viniknennya m'yazovoї spastichnosti. Ukrayns'kij visnik psihonevrologii. 1996;3(5):195-7. [in Ukrainian].
20. Mel'nichuk PV. Semejnaya spasticheskaya paraplegiya Shtryumpellya: rukovodstvo dlya vrachej. Moskva; 1995. 12 s. [in Russian].

21. Koh K, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y. JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sci.* 2018 Aug 13;8(8):358-67.
22. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1127-38.
23. Fink JK. Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Exp Neurol.* 2003 Nov;184(1):106-10.
24. Tallaksen CM, Durr A, Brice A. Recent advances in hereditary spastic paraplegia. *Curr Opin Neurol.* 2001 Aug;14(4):457-63.
25. Züchner S. The genetics of hereditary spastic paraplegia and implications for drug therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Jul;8(10):1433-9.
26. Paisan-Ruiz C, Dogu O, Yilmaz A. SPG11 mutations are common in familial cases of complicated hereditary spastic paraplegia. *Neurology.* 2008 Apr 15;70(16;2):1384-9.
27. Blackstone C, O’Kane CJ, Reid E. Hereditary spastic paraplegias: membrane traffic and the motor pathway. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Jan;12(1):31-42.
28. Bis-Brewer DM, Zuchner S. Perspectives on the Genomics of HSP Beyond Mendelian Inheritance. *Front Neurol.* 2018;9:958.
29. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet.* 1999 Nov;23(3):296-303.
30. Fink JK, Rainier S. Hereditary spastic paraplegia: spastin phenotype and function. *Arch Neurol.* 2004 Jun;61(6):830-3.
31. Depienne C, Stevanin G, Brice A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol.* 2007 Dec;20(6):674-80.
32. Yahno NN, Shtul’man DR, redaktor. *Bolezni nervnoj sistemy: rukovodstvo dlya vrachej.* Moskva: Medicina; 2001. T. 2. s. 160-4. [in Russian].
33. Damulin IV. Sindrom spastichnosti i osnovnye napravleniya ego lecheniya. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2003;12:4-9. [in Russian].
34. Reid E. The hereditary spastic paraplegias. *J. Neurol.* 1999;246:995-1003.
35. Tondij OL. Spadkovi spastichni paraplegii: klinika, diagnostika, likuvannya. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* 2008;1(17):15-23. [in Ukrainian].
36. Pinchuk VA, Krivchun AM, Silenko GYa. Misce olatropilu v likuvannya kognitivnih rozladiv u paciyentiv iz rozsiyanim sklerozom. *Ukrayinskij visnik psihonevrologiyi.* 2018;2(95):22-5. [in Ukrainian].
37. Taryanik KA. Dinamika likuvannya spastichnosti u paciyentiv iz recidivuyucho-remituyuchim rozsiyanim sklerozom. *Svit medicini ta biologiyi.* 2014;2(44):87-90. [in Ukrainian].
38. Ardolino G, Bocci T, Nigro M. Spinal direct current stimulation (tsDCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): a sham-controlled crossover study. *J Spinal Cord Med.* 2018 Dec;3:1-8.

СПАДКОВА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГІЯ: КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Пінчук В. А., Кривчун А. М., Силенко Г. Я., Пінчук В. В., Вірєвка О. А.

Резюме. У статті наведені приклади власного клінічного спостереження двох випадків спорадичної спадкової спастичної параплегії. Обговорюються клінічні та діагностичні критерії даної патології. Відмічені особливості перебігу, клінічна картина, спадковість і додаткові методи дослідження спадкової спастичної параплегії. Знання про цю форму допоможуть неврологам не тільки правильно сформулювати діагноз, але й прогнозувати його перебіг.

Ключові слова: спадкова спастична параплегія, хвороба Штрюмпеля.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ СПАСТИЧЕСКАЯ ПАРАПЛЕГИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пинчук В. А., Кривчун А. М., Силенко Г. Я., Пинчук В. В., Верёвка О. А.

Резюме. В статье приведены примеры собственного клинического наблюдения двух случаев спорадической наследственной спастической параплегии. Обсуждаются клинические и диагностические критерии данной патологии. Отмечены особенности течения, клиническая картина, наследственность и дополнительные методы исследования наследственной спастической параплегии. Знание об этой форме помогут неврологам не только правильно сформулировать диагноз, но и прогнозировать его течение.

Ключевые слова: наследственная спастическая параплегия, болезнь Штрюмпеля.

HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA: CLINICAL OBSERVATIONS

Pinchuk V. A., Krivchun A. M., Sylenko G. Ya., Pinchuk V. V., Verevka O. A.

Abstract. The article presents examples of own clinical observation of two cases of sporadic hereditary spastic paraplegia. Discussed clinical and diagnostic criteria of this pathology. The features of the course, clinical picture, heredity and additional methods of research of hereditary spastic paraplegia are noted. Knowledge of this form will help neurologists not only properly formulate the diagnosis, but also to predict its course.

In the article examples of the clinical observation of two cases of sporadic hereditary spastic paraplegia (HSP) are given. HSP is a group of clinically and genetically diverse disorders that manifest themselves with severe weakness and spasticity of the lower extremities, and the recovery of tendon reflexes in the absence of susceptible disorders. The prevalence of HSP varies from 1,0-4,0 per 100 000 people.

Several mechanisms have been identified in the pathogenesis of HSP: the transport of cell membranes, in particular axonal transport of macromolecules and organelles; mitochondrial dysfunction; defects in the functioning of oligodendroglia for the SPG2 gene. The degenerative process is observed in the lateral and posterior pins of the spinal cord.

Currently more than 80 genetic loci have been identified. There are families with autosomal dominant, with autosomal recessive and sporadic patients. Most cases of pure HSP are autosomal dominant, whereas complex forms tend to be autosomal recessive.

By classification according to the clinical principle, “pure” (“simple”) hereditary HSPs are distinguished, in which the spastic paraplegia is dominant, although not the only symptom (lesions of the cortico-spinal tract), and “complex” forms (paraplegia plus). It is known that the diagnosis of sporadic cases and complicated HSP is hampered by a large number of genocides, including hereditary diseases. In the absence of a family history, it is necessary to exclude clinically similar and potentially curable diseases, first of all: parasaginal meningioma; compression of the thoracic spinal cord; cord spondylogenic myelopathy; funicular myelosis (deficiency of vitamin B12 and folic acid);

multiple sclerosis; primary lateral sclerosis; spastic diplegia with infantile cerebral palsy (Little's disease); DOPA-sensitive dystonia; lateral amyotrophic sclerosis; ectodermal dysplasia; syphilitic meningitis adrenoleucodystrophy; metachromatic leukodystrophy; HIV-myelopathy; Krabbe's disease; syringomyelia.

In the neurological department of the Poltava Regional Clinical Hospital were examined and treated with 2 patients with HSP. Moreover, in the first case, the diagnosis of "Vertebrogenic cervical myelopathy" was pre-hospitalized, in the second – "Chronic progressive myelo-polyradiculoneuropathy". In these patients, a number of clinical syndromes that were characteristic of HSP were diagnosed: the first symptoms occurred at the 5th decade of life, the disease began with typical complaints of stiffness and fatigue, leg cramps, spastic stroke with difficulty bending the legs in the knees and femoral joints, tearing off the legs from the floor; the prevalence of spasticity over paresis and significant increase in standing position or walking; changes in muscle tone and paresis of the muscles of the hands were not diagnosed; the presence of tendon hyperreflexia, pyramidal pathological signs. The conducted clinical and paraclinical examinations (MRI, ENMG) allowed to conduct a differential diagnosis of HSP and to exclude other pathology.

At the present stage, the diagnosis of HSP remains predominantly clinical, since the results of paraclinical methods are ambiguous, and the ability to conduct a molecular genetic study is limited. Most often, these patients are erroneously diagnosed with vertebrogenic myelopathy, encephalomyelopolyneuropathy, multiple sclerosis, cerebral palsy, and others. Unfortunately, there is currently no effective pathogenetic therapy for HSP.

Key words: hereditary spastic paraplegia, Stryumpel's disease.

Рецензент – проф. Дельва М. Ю.

Стаття надійшла 26.04.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-55-59

УДК 616.31-06:616.3-053.2

Поліщук Т. В.

ПРОЯВИ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ПОРОЖНИНІ РОТА ДІТЕЙ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

tatapolishyk09@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом ініціативної пошукової науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології Української медичної стоматологічної академії «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізація діагностики та лікування» 0117U004683.

Вступ. Захворювання органів травлення відносяться до числа найбільш поширених у дитячому віці та у структурі загальних захворювань і складає 25,3-31,3 % [1]. Останнім часом у структурі дитячої соматичної захворюваності неухильно збільшується питома вага хронічних хвороб органів травлення: гастродуоденітів, холецистохолангітів, дискінезій жовчовивідних шляхів та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки [1-7].

Взаємозв'язок хвороб порожнини рота з порушеннями різних відділів шлунково-кишкового тракту обумовлений морфофункціональною єдністю травного апарату та тісним рефлекторним зв'язком слизової оболонки порожнини рота, шлунка та кишечника. Встановлено, що стан твердих тканин зубів у пацієнтів хворих на запальні захворювання кишечника погіршується з віком [6,7,8,9]. Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (шлунка, печінки, підшлункової залози та ін.) супроводжуються дефіцитом вітамінів, мінеральних речовин, білків, вуглеводів в організмі, що призводить до функціональних і органічних порушень в слизовій оболонці порожнини рота, розвитку запальних і дистрофічних змін у тканинах порожнини рота, порушення функції жуваального апарату. Розвиток поєднаних уражень шлунково-кишкового тракту посилює тяжкість патології органів порожнини рота. Все вищеперераховане вказує на актуальність проблеми, яку ми роз-

глядаємо та потребує подальшого більш детального вивчення.

Метою даного огляду літератури є проаналізувати відомості щодо взаємозв'язку хвороб порожнини рота з захворюваннями різних відділів шлунково-кишкового тракту для визначення подальших перспектив розробок можливих профілактичних заходів, які будуть попереджати розвиток уражень твердих тканин зубів та пародонта у дітей.

При вивченні спеціалізованої літератури ми виявили, що хронічний гастрит і гастродуоденіт в даний час зустрічається дуже часто і складає 70-80% по відношенню до інших захворювань травного тракту у дітей [7,9,10,11]. Серед хронічних захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей першочергова роль відводиться хронічному гастродуоденіту. Ця патологія перебігає переважно на тлі ослаблення реактивності організму супутніми соматичними і перенесеними напередодні інфекційними захворюваннями. Поєднане ураження прилеглих органів і систем організму часто зумовлює тяжкість хронічного гастродуоденіту у дітей. Зазвичай для цього захворювання характерні хронічний тонзиліт, дискінезія жовчовивідних шляхів, вегето-судинна дистонія, функціональна кардіопатія, глистні інвазії. Алергологічний анамнез обтяжений у 25-50% дітей з хронічним гастродуоденітом. Поряд з поняттям «кислотозалежне захворювання» з'явилася нова патологія в гастроентерології – «НР-асоційований захворювання», тобто викликані інфекцією *Helicobacter pylori* [7,9,12,13].

Зміни в порожнині рота при хронічному гастриті у дітей залежать від стану секрет- і кислотоутворюючої функції шлунка. Підвищення кислотності шлункового соку часто супроводжується посиленням саливації, гіпертрофією сосочків язика, блідістю і набряком сли-