© оригинал размещен здесь>>

СПИННОЙ МОЗГ
(анатомо-физиологические и неврологические аспекты) Е.Г.Антонен

3.2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА

3.2.3.НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕНЕРВАЦИОННЫЕ СПИНАЛЬНЫЕ АМИОТРОФИИ

Спинальные мышечные атрофии - гетерогенная группа заболеваний, наследуемых преимущественно по аутосомно-рецессивному типу и характеризующихся дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга.

Унифицированная классификация спинальных мышечных атрофии отсутствует. Вместе с тем в настоящее время выделены спинальные мышечные атрофии с дебютом в детском возрасте и с дебютом у взрослых.

3.2.3.1. Спинальные мышечные атрофии детского возраста

Спинальная мышечная атрофия у детей впервые была описана G. Werdnig в 1891 году. G. Werdnig представил четкое описание патоморфологических изменений различных групп мышц, периферических нервов и спинного мозга, отметив симметричную атрофию клеток передних рогов спинного мозга и передних корешков. В 1892 г. J. Hoffmann обосновал нозологическую самостоятельность заболевания. В дальнейшем G. Werdnig и J. Hoffmann (1893) авторы доказали, что причиной заболевания является дегенерация клеток передних рогов спинного мозга. В 1956 г. E. Kugelberg и L. Welander выделили новую нозологическую форму спинальной мышечной атрофии, которая характеризовалась более поздним началом и относительно доброкачественным течением по сравнению с описанной G. Werdnig и J. Hoffmann.

Вариабельность возраста больного при дебюте заболевания, характера течения н степени тяжести клинических проявлений явилась основанием для разработки новой классификации спинальных мышечных атрофии детского возраста. В настоящее время выделены 3 типа спинальных мышечных атрофии детского возраста: I тип Верднига - Гоффманна; II тип - промежуточный; III тип Кугельберга - Веландера.

Спинальные мышечные атрофии детского возраста наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Частота гетерозиготного носительства спинальной мышечной атрофии I типа составляет 1: 6 - 80. Ген спинальной мышечной атрофии картирован на хромосоме 5 q11 .2 - 13.3. Установлено, что все 3 типа спинальных мышечных атрофии сцеплены с локусом 5 q11.2 - 13.3. Данный факт свидетельствует о вероятном существовании различных мутаций одного и того же гена, детерминирующих развитие 3 типов заболевания.

3.2.3.1.1. Спинальная мышечная атрофия детского возраста, тип I

(болезнь Верднига - Гоффманна)

Во время беременности мать отмечает позднее, вялое шевеление плода. С рождения выражена генерализованная мышечная гипотония ("симптом гутаперчивого ребенка"), рано (первые месяцы жизни) возникают атрофии и фасцикулярные подергивания в мышцах спины, туловища, проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, в отдельных случаях наблюдаются ранние признаки бульбарных расстройств: слабый крик, вялое сосание, дисфагия, фибрилляции мышц языка, снижены небный, глоточный, кашлевой, рвотный рефлексы. Грудная клетка уплощена вследствие слабости межреберных мышц. В течение первых месяцев жизни у большинства больных отмечаются частые аспирации, респираторные инфекции, нередко пневмония. В возрасте 6 месяцев у всех больных наблюдается задержка моторного развития.

Течение быстропрогрессирующее с летальным исходом к 1−1,5 годам жизни.

В биохимическом анализе крови: нормальная или незначительно повышенная активность креатинфосфокиназы, альдолазы. При электромиографическом исследовании (ЭМГ) выявляются признаки поражения передних рогов спинного мозга ("ритм частокола") (рис.7).

50мкВ

Рис. 7. Электромиограмма исследования спинальной амиотрофии Верднига - Гоффманна. Отведение накожными электродами с m.biceps brachii. Спонтанная разреженная ритмическая активность (тип II А по Ю.С.Юсевич).

В передних рогах спинного мозга, двигательных ядрах черепных нервов (V, VI, VII, IX, X, XI, XII пары) обнаруживаются диффузные дегенеративные изменения: хроматолизис, шарообразное разбухание и/или сморщивание моторных клеток, диффузная микроглиальная и/или астроцитарная пролиферация, часто с образованием плотных глиальных волокон.

В скелетной мышце при световой микроскопии выявляются атрофированные волокна I и II типов. Характерным признаком являются скопления маленьких круглых волокон, чередующиеся с гипертрофированными волокнами, преимущественно I типа. По мере течения заболевания мелких волокон становится все больше. Электронная микроскопия: диффузное повреждение миофибрилл, фрагментация саркоплазматической сети, изменения Z-полос, скопления ядер миоцитов.

Основными критериями диагноза спинальной мышечной **атрофии I типа** являются:

- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- дебют заболевания - пренатальный период и первые 6 месяцев жизни;
- симптомокомплекс “âÿëîãî ðåáåíêà” - генерализованная мышечная гипотония, слабость мышц туловища и преимущественно проксимальных отделов конечностей, фасцикуляции;
- задержка моторного развития;
- наличие в биоптатах скелетных мышц групп мелких круглых волокон,
- гипертрофированных волокон I тина и атрофированных волокон I и II типов;
- признаки денервации при ЭМГ-исследовании;
- быстропрогрессирующее течение;
- неблагоприятный прогноз.

Спинальную мышечную атрофию I типа необходимо дифференцировать со структурными миопатиями (немалиновая, миотубулярная миопатии, болезнь центрального стержня), врожденными миопатиями, органическими ацидуриями.

3.2.3.1.2. Спинальная мышечная атрофия детского возраста, тип II (промежуточный вариант)

Заболевание дебютирует в течение первых 18 месяцев жизни. Пик манифестации клинических проявлений обычно приходится на 8 - 14 мес. Начальные признаки проявляются генерализованной мышечной слабостью и гипотонией. На ранних стадиях атрофированные мышцы нередко “çàâóàëèðîâàíû” жировой клетчаткой. По мере развития заболевания атрофии мышц становятся диффузными, жировая клетчатка практически исчезает. Выявляются характерные симптомы: истонченные “îáñîñàííûå” пальцы, фасцикуляриый тремор кончиков вытянутых пальцев, фасцикуляриые и фибриллярные подергивания мышц проксимальных отделов конечностей. К 2 годам исчезают сухожильные рефлексы конечностей. Грудная клетка вследствие слабости межреберных мышц нередко уплощена. С момента манифестации заболевания отмечается задержка моторного развития. Только 25 % больных могут самостоятельно сидеть, в редких случаях стоять с поддержкой. В поздних стадиях заболевания у большинства больных развивается выраженный кифосколиоз.

Течение заболевания неблагоприятное. Летальный исход наступает в возрасте 1 - 4 года в связи с поражением дыхательной мускулатуры. Непосредственной причиной смерти обычно является пневмония.

ЭМГ указывает на поражение передних рогов спинного мозга (рис. *).

При световой микроскопии в биоптатах скелетных мышц выявляются как нормальные, так и атрофированные и гипертрофированные мышечные волокна. Нередко наблюдается группирование атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон. Электронная микроскопия: диффузное повреждение миофибрилл, изменения Z-полос, фрагментация саркоплазматической сети, группирование ядер миоцитов.

Основными критериями диагноза спинальной мышечной **атрофии II типа** являются:

1. аутосомно-рецессивный тип наследования;
2. дебют заболевания - первые 18 месяцев жизни;
3. генерализованная мышечная гипотония, генерализованная слабость мышц;
4. диффузные мышечные атрофии с преимущественным поражением проксимальных отделов конечностей;

5. наличие в биоптатах скелетных мышц нормальных, гипертрофированных и атрофированных волокон;
6. признаки денервации при ЭМГ-исследовании;
7. прогрессирующее течение;
8. неблагоприятный прогноз.

Спинальную мышечную атрофию II типа следует дифференцировать от структурных миопатий (пемалиновая, миотубулярная миопатия, болезнь центрального стержня), врожденных миопатнй (тип Фукуямы, тип Walker— Warburg), атонически-астатической формы детского церебрального паралича.

*.1.1.3. Спинальная мышечная атрофия детского возраста, тип III (болезнь Кугельберга - Веландера)

Заболевание развивается после 18 месяцев жизни с пиком манифестации клинических проявлений в 2 - 5 лет. Первым симптомом является слабость мышц проксимальных отделов нижних конечностей. Дети не могут бегать, часто падают, испытывают трудности при ходьбе по лестнице и при вставании. В дальнейшем, присоединяются мышечные атрофии, снижение сухожильных рефлексов, в первую очередь с двуглавой, трехглавой мышц плеча и коленных.

Атрофии мышц симметричны, равномерны, преимущественно локализуются в мышцах тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей. Атрофии мышц плечевого пояса н проксимальных отделов верхних конечностей, как правило, присоединяются в более поздних стадиях заболевания. Наряду с мышечными атрофиями для данной формы спинальной мышечной атрофии типичны псевдогипертрофии мышц. Псевдогипертрофии отмечаются преимущественно в икроножных, ягодичных мышцах, иногда в дельтовидных мышцах. У большинства больных наблюдаются спонтанные фасцикуляции в мышцах плечевого и тазового пояса, реже в мышцах голени и предплечья. По мере развития заболевания постепенно угасают сухожильные рефлексы, возникают костные деформации: сколиоз, деформации грудной клетки, в отдельных случаях контрактуры в голеностопных суставах и деформации стоп.

Особенностью течения спинальной амиотрофии Кугельберга - Веландера является относительная доброкачественность. В течение многих лет болезнь не вызывает глубокой инвалидизации.

Биохимический анализ крови: в отдельных случаях регистрируется умеренное повышение активности креатинфосфокиназы. ЭМГ указывает на поражение передних рогов спинного мозга.

В биоптатах мышечной ткани при световой микроскопии определяются крупные и мелкие группы атрофированных мышечных волокон, уменьшение числа нормальных волокон и значительное количество гипертрофированных мышечных волокон, преимущественно II типа. Особенностью морфологических изменений при болезни Кугельберга - Веландера является раннее исчезновение дифференциации волокон на гистохимические типы. Электронная микроскопия: диффузное повреждение миофибрилл, изменения Z-полос, фрагментация саркоплазматической сети, группирование ядер клеток. Основная мембрана часто отстает от поверхности атрофирующихся волокон и образует волнистые пустые складки.

Основными критериями диагноза **спинальной мышечной атрофии III** типа являются:

- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- дебют заболевания в возрасте после 18 месяцев (пик 2−5 лет);
- слабость и атрофии мышц тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей; в поздних стадиях - атрофии мышц проксимальных отделов верхних конечностей;
- в 50 % случаев - умеренные псевдогипертрофии икроножных мышц;
- спонтанные фасцикуляции;
- наличие в биоптатах скелетных мышц нормальных, атрофированных и гипертрофированных волокон; отсутствие дифференцировки волокон на гистохимические типы;
- признаки денервации при ЭМГ-исследовании:
- медленно прогрессирующее течение;
- относительно благоприятный прогноз.

Спинальную мышечную атрофию III типа необходимо дифференцировать от структурных миопатий (немалиновая, миотубулярная миопатия, болезнь центрального стержня), тазово-поясными формами прогрессирующих мышечных дистрофий (Дюшенна, Эрба), гликогенозом V типа.

3.2.3.1.4. Спинальные мышечные атрофии с поздним дебютом

3.2.3.1.5. Х-сцепленная бульбарная спинальная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди)

Заболевание впервые описано W. Kennedy и соавторами в 1968 году. Манифестация болезни приходилась на возраст 40 лет и старше. Наряду с поздним дебютом отмечались мышечная слабость, атрофии и бульбарные симптомы.

Основные особенности заболевания: поздний дебют, медленное прогрессирование, поражение мимической мускулатуры и бульбарных ядер черепных нервов, атрофии мышц, преимущественно проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, фасцикуляции в мышцах лица, интенционный тремор.

Заболевание наследуется по рецессивно сцепленному с Х−хромосомой типу. Ген заболевания картирован в области хромосомы Xq13.

Заболевание дебютирует в 40 - 60 лет. Первыми проявлениями болезни обычно являются: слабость и атрофии мышц проксимальных отделов верхних конечностей, спонтанные фасцикуляции, ограничение объема активных движений в руках, снижение сухожильных рефлексов с двуглавой и трехглавой мышц плеча. По мере прогрессирования болезни развиваются бульбарные расстройства: поперхивание, атрофия языка, дизартрия, фибрилляции языка. Мышцы нижних конечностей, как правило, вовлекаются в поздних стадиях болезни, преимущественно поражаются проксимальные группы мышц. По мере развития атрофии в мышцах тазового пояса, бедер появляются вспомогательные приемы при вставании, “óòèíàÿ” походка. Частыми характерными симптомами болезни являются псевдогипертрофии икроножных мышц и гинекомастия. Течение медленно прогрессирующее.

Биохимический анализ крови: в отдельных случаях умеренное повышение активности креатинфосфокиназы. ЭМГ указывает на поражение передних рогов спинного мозга.

В биоптатах скелетных мышц при световой микроскопии обнаруживаются крупные и мелкие группы атрофированных мышечных волокон, уменьшение числа нормальных волокон, значительное количество гипертрофированных волокон * типа. Электронная микроскопия: диффузное повреждение миофибрилл, изменения Z-полос, группирование ядер миоцитов, фрагментация саркоплазматической сети.

Основными критериями диагноза **Х-сцепленной бульбарной и спинальной мышечной атрофии** являются:

- Х-сцепленный тип наследования;
- дебют заболевания в возрасте 40 - 60 лет;
- слабость и атрофии мышц проксимальных отделов конечностей, псевдогипертрофии икроножных мышц;
- бульбарные симптомы: поперхивание, атрофия языка, дисфония, дизартрия;
- гинекомастия;
- наличие в биоптатах скелетных мышц атрофированных и гипертрофированных волокон;
- признаки денервации при ЭМГ-исследовании;
- медленно прогрессирующее течение.

Бульбарную спинальную мышечную атрофию Кеннеди дифференцируют от других форм спинальных мышечных атрофии, а также псевдогипертрофических форм прогрессирующих мышечных дистрофиях, бокового амиотрофического склероза.