

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат на тему:
«Синдром ригидного человека»

Выполнила:
ординатор 2 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Грачева К.А.

Красноярск
2023

Оглавление

I. Введение.....	3
II. Этиология и патогенез.....	3
III. Классификация	4
IV. Диагностика.....	5
V. Дифференциальный ряд	6
VI. Лечение	7
VII. Список литературы.....	9

I. Введение

Синдром ригидного человека (СРЧ) (stiff person syndrome, синдром скованного человека) относится к редким заболеваниям нервной системы и имеет, предположительно, аутоиммунную природу. Клинически СРЧ проявляется прогрессирующей мышечной ригидностью с вовлечением преимущественно мышц туловища и проксимальных отделов конечностей, нарушением походки и болезненными мышечными спазмами.

Первое упоминание СРЧ относится к 1956 г. и принадлежит F. Moersch и H. Woltman. Авторы подробно описали 49-летнего мужчину с прогрессирующей ригидностью мышц шеи, плечевого пояса, верхней части спины, сопровождающейся болезненными спазмами мышц и предложили термин «stiff man syndrome». В 1958 году R. Asher рекомендовал использовать термин «stiff person syndrome», поскольку к тому времени синдром был выявлен не только у мужчин, но и у женщин и детей. Исследование эпидемиологии СРЧ затруднено вследствие редкой встречаемости этого синдрома. Так, в Южной Азии, при численности населения 1,7 млрд. человек, к настоящему времени зарегистрировано 14 случаев СРЧ. Примерная частота встречаемости СРЧ составляет 1–2 случая на миллион человек, 5% больных – дети. Как и другие аутоиммунные заболевания СРЧ чаще встречается у женщин. Проведенный Н. Sarva и соавт. анализ ряда публикаций показал, что женщины составляют 66,7% больных СРЧ. Возраст пациентов варьирует от 1 года до 78 лет, средний возраст женщин составляет 44,5 года, мужчин – 45 лет.

II. Этиология и патогенез

Этиология и патогенез СРЧ в настоящее время не ясны. По мнению большинства специалистов, СРЧ имеет аутоиммунную природу. Это мнение обосновывается, в частности, высокой коморбидностью синдрома СРЧ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 типа (около 35% всех случаев), злокачественная анемия, витилиго, ревматологические заболевания, спру, аутоиммунный тиреоидит. В 1988 г. в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с СРЧ впервые были обнаружены антитела к ферменту глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD, GADA), катализирующему синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного тормозного нейромедиатора нервной системы. В эксперименте *in vitro* анти-GAD антитела блокировали активность глутаматдекарбоксилазы и, как следствие, синтез ГАМК. Однако введение ЦСЖ пациентов с высоким содержанием анти-GAD антител в гиппокамп мышей не приводило к изменению синаптической передачи в ГАМК-ергических структурах. В связи с этим неясно, играют ли эти аутоантитела патогенетическую роль *in vivo*. Частота встречаемости повышенного уровня анти-GAD антител в сыворотке и ЦСЖ при СРЧ составляет 60–80%. Известны две основных изоформы глутаматдекарбоксилазы – GAD67 и GAD65, катализирующие синтез ГАМК, соответственно, в цитоплазме нейронов и в синапсах. Установлено, что при СРЧ в основном образуются анти-GAD65 антитела. Анти-GAD антитела встречаются не только при СРЧ, но и у пациентов с лимбическим энцефалитом, синдромом Миллера-Фишера, мозжечковой атаксией, некоторыми формами эпилепсии. С другой стороны, при СРЧ встречается повышенный уровень не только анти-GAD антител, но и аутоантител к другим молекулам ГАМК-ергической, а также глицинэргической системы: антитела к рецептору глицина, рецептор-ассоциированному белку ГАМК (анти-GABA-RAP), амфифизину, гефирину. Амфифизин является цитозольным пресинаптическим белком, регулирующим плотность ГАМКергических рецепторов. Гефирин – белок постсинаптической мембраны, связывающий глициновые и ГАМК-ергические рецепторы. Около 5% случаев СРЧ связано с онкологическими заболеваниями. Как правило, паранеопластические случаи СРЧ ассоциированы с

аутоантителами к амфифизину и гефирину. Антитела к амфифизину были обнаружены у больных СРЧ с сопутствующим раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого, антитела к гефирину – у пациента с опухолью средостения [7, 11, 12]. Удаление опухоли и иммуномодулирующая терапия у пациентов с паранеопластическим СРЧ сопровождается регрессом неврологических симптомов.

Таким образом, с точки зрения вероятной этиологии СРЧ, все случаи можно разделить на три группы: аутоиммунный вариант при определении в ЦСЖ/сыворотке крови анти-GAD антител; паранеопластический вариант при наличии положительных антител к амфифизину и/или гефирину; криптогенный вариант, включающий все серонегативные случаи.

III. Классификация

Современная клиническая классификация СРЧ включает:

1. Классический СРЧ
2. Частичные варианты СРЧ
3. Прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонией (ПЕРМ).

Классический СРЧ — наиболее распространенная клиническая форма, встречающаяся у 70–80% пациентов с СРЧ. Он связан с антителами к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (анти-GAD). Состояние имеет незаметное начало с постепенным ухудшением с течением времени и часто приводит к постоянной инвалидности, а в некоторых случаях и к смертности. СРЧ может сосуществовать с другими аутоиммунными заболеваниями, включая сахарный диабет 1 типа (СД-1), аутоиммунное заболевание щитовидной железы, пернициозную анемию, целиакию, витилиго.

Клиническая картина

В клинической картине выделяют два основных симптома, характерных для СРЧ: гипертонус осевых мышц – повышение тонуса сгибателей и разгибателей аксиальных мышц-антагонистов и эпизодические болезненные мышечные спазмы. В основе этих проявлений лежит одновременное сокращение мышц-агонистов и мышц-антагонистов. Гипертонус паравертебральных мышц поясничного отдела позвоночника приводит к формированию гиперлордоза. Для больных СРЧ характерна повышенная чувствительность к внешним стимулам, в виде усиленной стартл-реакции. Эпизоды болезненных мышечных спазмов провоцируются внешними раздражителями, такими как резкий звук, прикосновение.

Наряду с классическими вариантами СРЧ в литературе описаны случаи его сочетания с другими неврологическими симптомами, в том числе с мозжечковыми и глазодвигательными нарушениями, выраженной вегетативной дисфункцией, что расширяет представления о клинических проявлениях СРЧ.

Предположительно, в основе клинических проявлений СРЧ лежит ГАМК-ергическая недостаточность: первичное поражение центрального двигательного нейрона, недостаточность центральных нисходящих тормозных влияний и, как следствие, гипервозбудимость сегментарного аппарата спинного мозга обуславливают такие клинические проявления, как гипертонус мышц и усиленная стартл-реакция. Помимо выявляемого клинически гипертонуса мышц при СРЧ происходят структурно-функциональные изменения мышечной ткани.

Они связаны со снижением содержания в мышцах титина и небулина – белков цитоскелета, обеспечивающих основные эластические свойства мышц.

Предположительный механизм таких структурнофункциональных изменений мышц связан с избыточным накоплением ионов кальция в ответ на недостаточность ГАМК-ергической системы. Особый интерес представляют случаи атипичного начала заболевания с глазодвигательных и/или мозжечковых нарушений, возможно также развитие дисфонии, обусловленной спазмом голосовых связок.

В связи с нарастающей ригидностью мышц пациенты испытывают трудности при выполнении самых простых навыков, формируется нарушение ходьбы. На развернутых стадиях болезни возможны падения, сопровождающиеся значительными травмами, поскольку защитные рефлексы не срабатывают в условиях мышечного гипертонуса, происходит смещение центра тяжести с развитием постуральной неустойчивости.

Кроме двигательных симптомов СРЧ часто сопровождается не двигательными проявлениями – вегетативными и эмоциональными. Из 43 пациентов с СРЧ, отобранных P.Henningsen, H.Meinck, у 19 (44,7%) развились фобии, связанные с самостоятельным передвижением. Например, агорафобия или страх пересечения улиц.

Вегетативные нарушения проявляются выраженным гипергидрозом, нередко изолированно в проксимальных отделах конечностей, в области туловища, тахикардией, нейрогенным нарушением мочеиспускания. Вегетативные проявления, вероятнее всего, связаны с ГАМКергической дисфункцией центральных и периферических вегетативных структур.

IV. Диагностика

Диагностика СРЧ в связи с его редкостью и недостаточной осведомленностью врачей бывает затруднена. Ниже представлены критерии диагностики СРЧ, предложенные M. Dalakas в 2009 г.

1. Гипертонус осевой (аксиальной) мускулатуры, особенно паравертебральных мышц в области груднопоясничного отдела позвоночника с формированием гиперлордоза.
2. Болезненные мышечные спазмы, индуцируемые звуковыми и тактильным раздражителями.
3. Наличие непрерывной двигательной активности агонистов и мышц-антагонистов, выявляемое при ЭМГ-исследовании.
4. Отсутствие других неврологических заболеваний, объясняющих клиническую картину заболевания.
5. Наличие соответствующих антител в случае сероположительных вариантов заболевания.

Клинические проявления
1. Постепенное начало с болезненности и напряжения аксиальных мышц 2. Медленное прогрессирование с последовательным вовлечением аксиальных мышц, мышц нижних конечностей, в меньшей степени рук и появлением затруднений при ходьбе и других сложных движениях 3. Постоянное напряжение тораколумбальных, параспинальных и абдоминальных мышц 4. Патологический гиперлордоз поясничного отдела позвоночника 5. Доскообразная ригидность мышц живота 6. Исчезновение ригидности во сне 7. Болезненные мышечные спазмы, длящиеся от нескольких секунд до нескольких минут и вызываемые эмоциональными или сенсорными стимулами 8. Отсутствие других неврологических симптомов 9. Сохранный интеллект 10. Отсутствие вовлечения (минимальное вовлечение) краниальных мышц
Электронейромиографические данные
1. Постоянная активность двигательных единиц, выявляющаяся в покое и устранимая сном, внутривенным введением диазепама, блокадой периферических нервов, общей анестезией 2. Нормальная скорость проведения импульсов по периферическим нервам 3. Отсутствие признаков денервации (нормальная форма потенциалов действия двигательных единиц)
Дополнительные данные
1. Антитела к антигенам ГАМКергических нейронов (особенно к декарбоксилазе глутаминовой кислоты) 2. Наличие сопутствующих аутоиммунных эндокринных заболеваний

Рисунок 1. Диагностические критерии СРЧ.

Диагноз СРЧ ставится на основании выявления характерных симптомов, подробного анамнеза пациента и тщательного клинического обследования. Диагностические тесты используются для подтверждения клинического диагноза и, что очень важно, для исключения других состояний. Такие тесты включают лабораторные исследования (кровь и спинномозговая жидкость) на выявление наличия антител против GAD-65, амфифизина (который чаще всего связан с паранеопластическим СРЧ) и глицинового рецептора. Электромиография (ЭМГ) может быть полезна людям с поражением опорно-двигательного аппарата. Этот тест регистрирует электрическую активность скелетных (произвольных) мышц в состоянии покоя и во время мышечного сокращения. ЭМГ может продемонстрировать непрерывную мышечную активность в жестких мышцах наряду с совместным сокращением мышц-агонистов и антагонистов. Миорелаксанты, такие как диазепам, подавляют характерные результаты ЭМГ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) полезна, чтобы исключить наличие других состояний, включая спинальный стеноз, демиелинизирующие заболевания и нейросаркоидоз, среди других. Компьютерная томография (КТ) тела и визуализация молочной железы обычно используются для оценки паранеопластического СРЧ. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с компьютерной томографией иногда используется также для диагностики рака и системных заболеваний.

V. Дифференциальный ряд

Симптомы следующих нарушений (неполный список) могут быть аналогичны симптомам СРЧ. Сравнения могут быть полезны для дифференциальной диагностики.

Столбняк – инфекционное заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС). Его вызывает микроорганизм *Clostridium tetani*, разновидность бактерии. Этот микроорганизм обычно попадает в организм через раны, инъекции или язвы на коже. Инкубационный период столбняка обычно составляет от семи до двадцати одного

дня. Симптомы этого синдрома включают ригидность мышц, особенно челюсти (замок челюсти) и болезненные мышечные спазмы. У больных также может наблюдаться субфебрильная температура, затрудненное глотание (дисфагия), затрудненное дыхание, изменение ритма сердцебиения и судороги. Столбняк также может вызывать изменения в поведении, включая тревогу и беспокойство. Симптомы столбняка обычно длятся три-четыре недели. Хотя столбняк является излечимым заболеванием, вакцинацию рекомендуют проводить в младенчестве и каждые несколько лет в дальнейшем.

Широкий спектр других расстройств также может вызывать признаки и симптомы, похожие на СРЧ. Обычно эти расстройства имеют дополнительные симптомы, по которым можно отличить их от СРЧ. К таким расстройствам относятся гиперэкplexия, рассеянный склероз, поперечный миелит, скрытые сосудистые пороки развития, нейромитония (синдром Исаака), синдром Шварца-Ямпеля, мышечные дистрофии и метаболические миопатии. (Для получения дополнительной информации выберите название конкретного расстройства в качестве условия поиска в базе данных редких заболеваний).

VI. Лечение

Лечение СРЧ в большинстве случаев патогенетическое. Этиотропное лечение проводится при паранеопластических вариантах СРЧ, когда удается найти первопричину заболевания. В 1963 г. F.M. Howard сообщил о положительной динамике у больных с СРЧ, при применении у них диазепама. Усиливая ГАМК-ергическую передачу, препараты бензодиазепинового ряда считаются первой линией терапии данного синдрома. Из множества пробочных эффектов препаратов бензодиазепинового ряда, в качестве альтернативной терапии применяются антиконвульсанты, влияющие на ГАМК-ергическую передачу (вальпроат натрия, тиагабин, вигабатрин), а также миорелаксанты. Из этой группы препаратов наиболее часто используют баклофен -миорелаксант центрального действия, производное ГАМК.

Аутоиммунная природа СРЧ делает обоснованным применение иммуномодулирующих препаратов – человеческого иммуноглобулина G для внутривенного введения, глюкокортикостероидов, а также плазмафереза. Согласно рекомендациям Европейской Федерации Неврологических Сообществ (EFNS) внутривенное введение иммуноглобулина G (2 г/кг в течение 2–5 дней) показано при отсутствии эффекта от терапии диазепамом и баклофеном, а также пациентам с тяжелой степенью инвалидности и нарушением повседневной активности.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании эффективности иммуноглобулина G при внутривенном введении больным с СРЧ было продемонстрировано уменьшение мышечной ригидности и титра антиGAD антител. Применение плазмафереза по результатам исследования, проведенного Университетом Джонса Хопкинса, показало положительную динамику симптомов и хорошую переносимость этой процедуры у большинства пациентов с СРЧ.

Лечение глюкокортикостероидами может использоваться как в комбинации с другими препаратами, так и в качестве монотерапии. Традиционно применяется метилпреднизолон в виде пульс-терапии, с последующим пероральным приемом в расчете 1 мг/кг массы тела, с последующим снижением дозы в течение 1,5 месяцев.

В качестве альтернативной терапии для лечения СРЧ недавно был предложен ритуксимаб – препарат моноклональных антител, которые связываются с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициируют иммунологические реакции, опосредующие лизис этих

клеток. В 2017 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование применения ритуксимаба у пациентов с СРЧ. В исследовании приняло участие 24 человека, 12 из которых принимали ритуксимаб и 12 плацебо. Результаты исследования не показали значимой разницы в динамике симптомов заболевания в обеих исследуемых группах. Полагают, что это может быть связано с клинической и патогенетической гетерогенностью СРЧ.

VII. Список литературы

1. Исаева Н.В., Прокопенко С.В., Родиков М.В., Аброськина М.В., Ондар В.С., Субочева С.А., Ипполитова Е.В., Кузнецов В.Ю. Синдром ригидного человека: особенности клинического течения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(6):96-100.
2. Сорокина Е.А., Ельчанинов Д.В., Плотникова А.В., Климова И.Б., Ельчанинова С.А., Смагина И.В. Синдром ригидного человека. Неврологический журнал 2018; 23 (4): 195–200
3. Яхно Н.Н., Голубева В.В., Мозолевский Ю.В., Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Шенкман Б.С., Чистяков И.Н., Подлубная З.А., Вихлянцев И.М. Синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007;1:4:15-22.
4. Muranova A, Shanina E. Stiff Person Syndrome. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 34424651.
5. Левин О.С. Синдром ригидного человека. В кн.: Шток В.Н., Ивановационные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс
6. Мальберг С.А. Синдром ригидного человека. В кн.: Яхно Н.Н. (ред.). Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2005; 1: 637.