

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
Храмченко М.А

Красноярск 2022

Содержание

Введение	3
1. Этиология и патогенез	3
2. Классификация	4
3. Клиническая картина	5
3.1 Симптомы, обусловленные гипертонусом осевых мышц	5
3.2 Характеристика мышечного спазма и его следствие	6
4. Диагностика	6
4.1 Лабораторная диагностика	6
4.2 Инструментальная диагностика	6
5. Критерии диагностики СРЧ, предложенные М. Dalakas в 2009 г.	7
6. Дифференциальная диагностика	7
7. Лечение	8
7.1 Первая линия лечения СРЧ	8
7.2 Применение антиконвульсантов в лечении СРЧ	8
7.3 Препараты, влияющие на аутоимунную природу СРЧ	8
7.4 Альтернативные методы лечения СРЧ	9
8. Заключение	9
Список литературы	10

Введение

Синдром ригидного человека (СРЧ) (stiff person syndrome, синдром скованного человека) – редкое приобретенное заболевание центральной нервной системы, ассоциированное с аутоантителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD), основному ферменту синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), проявляющееся клинически прогрессирующей мышечной ригидностью с вовлечением преимущественно мышц туловища и проксимальных отделов конечностей, нарушением походки и болезненными мышечными спазмами, усиливающимися при воздействии звуковых и тактильных стимулов, в стрессовых ситуациях, а также возникающими спонтанно. При этом тонус мышц-разгибателей выше, чем сгибателей, что придает больному характерный внешний вид с необычайно прямой и даже выгнутой спиной, выраженным поясничным прогибом, развернутыми назад плечами и несколько запрокинутой головой.

Термин СРЧ впервые был введен в 1956 г. американскими неврологами F. Moersch и H. Wbltman, представившими описание больных с ранее неизвестным заболеванием, которое характеризовалось «прогрессирующей флюктуирующей мышечной ригидностью и спазмами в аксиальной мускулатуре».

СРЧ с одинаковой частотой встречается у женщин и мужчин, пик заболевания приходится на 40 лет. Заболевание является достаточно редким, по данным различных авторов, распространенность синдрома «ригидного человека» составляет от 1 до 9 человек на 1 млн взрослого населения.

1. Этиология и патогенез

Этиология и патогенез СРЧ в настоящее время неясны. 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.

Выявлено, что базовым патогенетическим субстратом патологии выступает повышенная возбудимость двигательных нейронов, локализующихся в передних рогах спинного мозга. Предположительно, это обусловлено дисфункцией ГАМКергической системы, оказывающей тормозное воздействие на мотонейроны ЦНС. Установлено, что при СРЧ относительно избирательно страдает ГАМКергическая нисходящая система, что приводит

к нарушению баланса между норадренергическими и ГАМКергическими нисходящими системами.

Данная гипотеза подтверждается низким содержанием ГАМК в цереброспинальной жидкости пациентов с СРЧ и наблюдающейся у них антиспастической эффективностью ГАМКергических и антиадренергических фармпрепаратов.

В 1966 г. была изложена аутоиммунная теория этиологии синдрома. В 1988 г. у пациентов, имеющих синдром «ригидного человека», в цереброспинальной жидкости и в крови были найдены антитела к глутаматдекарбоксилазе — ферменту, катализирующему синтез ГАМК из глутаминовой кислоты и концентрирующемуся в окончаниях ГАМКергических нейронов. Однако дальнейшие исследования показали, что такие антитела в цереброспинальной жидкости имеются лишь у 68% пациентов с СРЧ, а в крови — только у 60%. Следует отметить идентичность клинической картины у пациентов с антителами и без них.

Неясен остается вопрос патогенетической роли выявленных антител к глутаматдекарбоксилазе: являются ли они непосредственной причиной дисфункции мотонейронов или только ее следствием. Наряду с указанными антителами синдром «ригидного человека» зачастую сопровождается наличием других антител: к клеткам щитовидной железы, эпителию желудка, инсулин-продуцирующим клеткам поджелудочной железы, антимитохондриальных и антинуклеарных антител.

2. Классификация

В зависимости от вероятной этиологии выделяют 3 варианта заболевания:

Клинические варианты СРЧ	Характерные особенности
1) Аутоиммунный	В ЦСЖ/сыворотке крови определяется наличие анти-GAD антител
2) Паранеопластический	Выявляется при наличии положительных антител к амифизину и/или гефирину. Паранеопластические симптомы могут развиваться за несколько лет до дебюта онкологического заболевания. Поэтому при подозрении на СРЧ чрезвычайно важен онкологический поиск.
3) Криптогенный	Включает все серонегативные случаи.

3. Клиническая картина

Заболевание может дебютировать в любом возрасте, но чаще всего манифестация происходит в третью и четвертую декады жизни. Типично постепенное развитие. Как правило, первыми симптомами выступают преходящее напряжение (ригидность) и боли в мышцах спины, шеи и живота. Затем ригидность приобретает постоянный характер, на ее фоне возникают периодические интенсивные спазмы мышц. В течение нескольких месяцев в процесс вовлекаются мышцы проксимальных отделов рук и ног. У 25% пациентов наблюдается спазмы мимической мускулатуры, приводящие к гипомимии или непроизвольным движениям (например, вытягиванию губ при спазме круговой мышцы рта); поражение дистальных мышц (чаще мышц голеней).

Таким образом, в клинической картине выделяют два основных симптома, характерных для СРЧ:

- 1) 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.
- 2) повышенная чувствительность к внешним стимулам, в виде усиленной стартл-реакции. Эпизоды болезненных мышечных спазмов провоцируются внешними раздражителями, такими как резкий звук, прикосновение.

3.1 Симптомы, обусловленные гипертонусом осевых мышц

Преобладание ригидности в мышцах-разгибателях приводит к переразгибанию спины, формированию выраженного поясничного лордоза, постоянному приподнятому положению плеч и некоторому запрокидыванию головы. Вследствие тонического состояния мышц живота формируется «доскообразный живот». Характерна походка «заводной куклы» с медленными, с трудом осуществляемыми мелкими шагами. В тяжелых случаях резко страдает подвижность пациентов: они не могут самостоятельно сесть на стул или встать с него, одеться, наклониться, повернуть голову. При этом конечности кажутся плотно сросшимися с туловищем и двигаются вместе с ним единым блоком. Если синдром «ригидного человека» сопровождается поражением дыхательной мускулатуры, то у пациентов даже при незначительной физической нагрузке возникает дыхательная недостаточность.

3.2 Характеристика мышечного спазма и его следствие

На фоне перманентной ригидности наблюдаются отдельные мышечные спазмы. Они могут иметь спонтанный, акционный или рефлекторный характер. Акционные спазмы провоцируются движением, рефлекторные — переменными внешними воздействиями (прикосновением, холодом, натуживанием, эмоциональной реакцией и т. п.). Наиболее часто спастические сокращения происходят в мышцах спины и ног. Длительность спазмов варьирует от нескольких секунд до десятков минут. В отдельных случаях сила сокращения мышц при спазме бывает настолько велика, что приводит к вывиху или перелому. При спазме дыхательных мышц и мышц гортани возникают расстройства ритма дыхания. Генерализованный характер спазма обуславливает падение больного. Зачастую спазмы протекают с острой болью, которая по окончании спазма приобретает тупой мозжащий характер. В 75% спазмы сочетаются с эмоциональными (тревога, дисфория) и вегетативными (тахикардия, гипергидроз, мидриаз, подъем АД) симптомами.

Интенсивность ригидности и мышечных спазмов варьирует в течение дня. Типично их исчезновение в состоянии сна. В отдельных случаях наблюдается спастический статус (частые интенсивные спазмы), угрожающий развитием тяжелой аритмии, сердечной недостаточности, грубых дыхательных расстройств, ДВС-синдрома, шока.

4. Диагностика

Диагностика СРЧ в связи с его редкостью и недостаточной осведомленностью врачей бывает затруднена. В ходе осмотра невролог обращает внимание на отсутствие какой-либо неврологической симптоматики, кроме мышечной ригидности и повышения сухожильных рефлексов.

4.1 Лабораторная диагностика

В настоящее время появилась возможность лабораторного подтверждения диагноза путем исследования антител к глутаматдекарбоксилазе (антитела к GAD – норма менее 10 Ед/мл).

4.2 Инструментальная диагностика

Основным параклиническим методом диагностики выступает ЭФИ нервно-мышечной системы. Электронейрография (ЭНМГ) может не выявить нарушений проведения импульсов по нервным стволам. ЭНМГ обнаруживает постоянную активность мышечных двигательных единиц, сохраняющуюся, когда пациент пытается расслабить мышцу или напрягает

мышцы-антагонисты. При этом форма потенциалов действия не изменена. Воздействие внешних раздражителей (электростимуляции, шума, прикосновения) приводит к усилению ЭМГ-активности, провоцирует одновременное сокращение мышц-антагонистов. Характерно исчезновение мышечной ригидности при введении диазепама (*положительная бензодиазепиновая проба*) или миорелаксантов, блокаде периферического нерва.

Биопсия мышц может выявлять атрофические и фиброзные изменения мышечных волокон, которые могут быть следствием ишемии, развивающейся в результате продолжительных интенсивных сокращений. С целью выявления сопутствующей патологии проводятся лабораторные анализы, исследование цереброспинальной жидкости, МРТ головного мозга, КТ или МРТ позвоночника. У пациентов, имеющих синдром «ригидного человека», зачастую диагностируются и другие заболевания: витилиго, ретинопатия, пернициозная анемия, гипотиреоз и др. По различным данным 30-50% пациентов имеют сахарный диабет I типа.

5. Критерии диагностики СРЧ, предложенные М. Dalakas в 2009 г.:

- 1) Гипертонус осевой (аксиальной) мускулатуры, особенно паравертебральных мышц в области грудопоясничного 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.

6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика должна проводиться со следующими заболеваниями: генерализованная дистония, нейромиотония, психогенное расстройство движения, столбняк, сирингомиелия, спинальный инсульт, опухоли спинного мозга, миелит, болезни Паркинсона.

7. Лечение

Лечение СРЧ в большинстве случаев патогенетическое. Этиотропное лечение проводится при паранеопластических вариантах СРЧ, когда удастся найти первопричину заболевания.

7.1 Первая линия лечения СРЧ

Хороший эффект достигается при применении бензодиазепинов (диазепама, клоназепама). Лечение стартует с минимальной дозы, принимаемой 1-2 раза в сутки. Затем происходит наращивание дозировки с разделением суточной дозы на 3-4 приема. При достижении эффекта в виде отсутствия спазмов и уменьшения ригидности дозу препарата перестают повышать. Типичной для пациентов является хорошая переносимость больших доз бензодиазепинов. Однако у ряда больных достигнуть эффективной лечебной дозы не получается из-за сильного седативного действия препаратов. В таких случаях назначается баклофен – агонист ГАМК-рецепторов. Он может назначаться в комбинации с бензодиазепинами, что позволяет достигнуть лечебного эффекта при более низких дозировках препаратов. В тяжелых случаях производится интратекальная инфузия баклофена при помощи имплантированной помпы.

7.2 Применение антиконвульсантов в лечении СРЧ

В случаях неэффективности или непереносимости указанного выше лечения препаратами выбора становятся антиконвульсанты, влияющие на ГАМК-ергическую передачу (вальпроаты, тиагабин, вигабатрин). Возможно введение ботулотоксина в околопозвоночные мышцы. Уменьшению ригидности способствует коррекция сопутствующей патологии (гипотиреоза, сахарного диабета и пр.).

7.3 Препараты, влияющие на аутоимунную природу СРЧ

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.

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.

7.4 Альтернативные методы лечения СРЧ

Неэффективность всех указанных лечебных методик является показанием к назначению цитостатической терапии.

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

8. Заключение

Синдром «ригидного человека» представляет интерес как малоизученное заболевание центральной нервной системы. Данная нозология имеет серьезный прогноз. Характерно медленное прогрессирование. У ряда пациентов удается стабилизировать состояние и сохранить возможность самообслуживания путем симптоматической терапии, у других – ригидность прогрессирует и, не смотря на осуществляемое лечение, по прошествии нескольких лет делает их постельными больными. Обездвиженность ведет к возникновению застойной пневмонии, являющейся в большинстве случаев причиной смертельного исхода. У некоторых пациентов причиной летального исхода становятся тяжелые вегетативные расстройства или диабетическая кома.

Список литературы

1. Сорокина Е.А., Ельчанинов Д.В., Плотникова А.В., Климова И.Б., Ельчанинова С.А., Смагина И.В. Синдром ригидного человека. Неврологический журнал. 2018; 4: 195-200. DOI:10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200.
2. Лихачев С.А., Щерба Е.А., Чернуха Т.Н. Клиническое наблюдение пациентки с синдромом «ригидного человека» с положительным результатом на GAD-антитела. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2018; 8(2): 251-263.
3. Bhatti AB, Gazali AZ. Recent advances and review on treatment of stiff person syndrome in adults and pediatric patients. Cureus. 2015; 7(12): 427-435. DOI: 10.7759/cureus.427.
4. Dalakas M.C., Rakocevic G., Dambrosia J.M., Alexopoulos H., McElroy B. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome. Annals of Neurology. 2017; 82 (2): 271-277.
5. 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. DOI: 10.17116/jnevro201911906196.