

Синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями

Н.Н. Яхно¹, В.В. Голубева¹, Ю.В. Мозолевский¹, О.Е. Зиновьева¹, Э.А. Катускина¹,

Б.С. Шенкман², И.Н. Чистяков², З.А. Подлубная³, И.М. Вихлянцев³

¹Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ММА имени И.М. Сеченова, Москва

²Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

³Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Москва

Синдром ригидного человека — редкое спорадическое заболевание центральной нервной системы с неизвестной этиологией. В статье представлено описание пациентки с синдромом ригидного человека, проявляющимся ригидностью аксиальной мускулатуры в сочетании с мозжечковыми и глазодвигательными нарушениями. Выявлено повышение титров антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, при электромиографическом исследовании обнаружена повышенная активность аксиальных мышц в покое. При электрофоретическом исследовании белков биоптата мышцы впервые показана деструкция титина и небулина, определяющих эластические свойства мышечной ткани.

Ключевые слова: синдром ригидного человека, глазодвигательные и мозжечковые нарушения, антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, титин, небулин.

Синдром ригидного человека (СРЧ) — заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся прогрессирующей ригидностью и болезненными мышечными спазмами аксиальной мускулатуры и проксимальных групп мышц при интактности дистальных групп мышц, связанное с гиперактивностью двигательных единиц. Термин "stiff-man syndrome" введен впервые в 1956 г. американскими неврологами F.P. Moersch и H.W. Woltman, описавшими 14 пациентов, страдавших напряжением и ригидностью аксиальной мускулатуры [37]. Впоследствии было установлено, что СРЧ с одинаковой частотой встречается среди мужчин и женщин, в связи с чем термин был заменен на "stiff-person syndrome". В 1966 г. R.Young выдвинул предположение об аутоиммунной природе заболевания [48]. Антитела вырабатываются против декарбоксилазы глутаминовой кислоты (ДГК) — фермента, метаболизирующего глутаминовую кислоту до γ -аминоасляной кислоты (ГАМК) — одного из основных тормозных медиаторов ЦНС.

Антитела к ДГК выявляются в 60–80% случаев СРЧ [30, 31]. С 1996 года в литературе обсуждается роль антител к ДГК в случаях СРЧ с мозжечковой симптоматикой [25, 36, 40]. Описываются глазодвигательные расстройства при СРЧ, также предположительно связанные с наличием антител к ДГК [10, 23].

Представляем собственное наблюдение СРЧ с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями.

Клиническое наблюдение и результаты специальных исследований

Больная Г., 49 лет, поступила в клинику с жалобами на на-

пряжение и скованность в мышцах шеи, спины, бедер; двоение предметов в вертикальной плоскости; неустойчивость при ходьбе; нечеткость речи.

Из анамнеза известно, что примерно за два года до того появились преходящие эпизоды напряжения и скованности в мышцах шеи, распространявшиеся на мышцы спины и бедер. Подобные эпизоды возникали при ходьбе, длились несколько минут, регрессировали самостоятельно. Постепенно их длительность и выраженность нарастали, напряжение и скованность в мышцах шеи и туловища стали постоянными, что привело к затруднению при подъеме с кровати из положения лежа на спине, стало трудно подниматься и спускаться по лестнице. Отмечались общая утомляемость и потливость, усиливающиеся при физических и эмоциональных нагрузках.

Одновременно с эпизодами напряжения мышц появились неустойчивость и пошатывание при ходьбе, которые постепенно прогрессировали, что привело к значительному снижению повседневной активности. Пациентка также обратила внимание на замедленность речи, а некоторые звуки и слова произносила с трудом. В это же время появилось двоение в вертикальной плоскости при взгляде прямо и вверх, которое исчезало при закрытии одного глаза.

Наследственный анамнез по материнской линии отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям. Со стороны отца наследственность неизвестна. Пациентка имеет двух здоровых дочерей 22 и 27 лет.

Неврологический статус. Выявляется разностояние глазных яблок по вертикали при взгляде прямо, замедленность вертикальных и горизонтальных саккад. Объем движений глазных яблок ограничен за счет недоведения правого глаз-

ного яблока вверх. Отмечается отклонение левого глазного яблока кнаружи при взгляде вверх. Нарушение конвергенции за счет отставания левого глаза. При движении глаз возникает вертикальный нистагм, амплитуда которого увеличивается при взгляде вверх. Глоточные рефлексы – живые, симметричные. Отмечается хоботковый рефлекс, вызывание которого сопровождается разгибанием головы (ретракционный рефлекс). Голос приглушенный, умеренный дефект артикуляции (дизартрофония).

Выявляются сколиоз, плечи приподняты, правое плечо выше левого, напряжение паравертебральных мышц, мышц шеи, живота, бедер, наклон корпуса вперед. Выраженный поясничный гиперлордоз, сохраняющийся в положении лежа – между поясничным отделом позвоночника и кушеткой свободно проходит рука. Из-за напряжения мышц спины пациентка не может встать из положения лежа на спине, встает из положения на боку при помощи рук.

Сила во всех группах мышц сохранена. Сухожильные рефлексы вызываются с расширением рефлексогенных зон, больше справа. Патологических пирамидных рефлексов нет. При вызывании рефлекса с ключицы отмечается стартл-реакция в виде вздрагивания и подтягивания ног к туловищу. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменены. На легкое болевое раздражение кожи лица возникает реакция в виде разгибания головы. Динамические координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга пошатывается в стороны. При ходьбе возникает наклон туловища вперед, отсутствуют содружественные движения рук, база шага расширена, отмечается пошатывание. Ходьба по прямой линии при уменьшении площади опоры (тандемная ходьба) невозможна. Стояние на одной ноге невозможно даже при наличии опоры для рук. При малейшем напряжении появляется гипергидроз в области лица, подмышечных ямок. Нарушений когнитивных функций не выявлено.

Лабораторные и инструментальные методы исследования. В общем и биохимическом анализах крови, анализах мочи, при исследовании тиреоидных гормонов патологии не выявлено. Исследование гликемического профиля обнаружило повышение уровня глюкозы (до 10,0 ммоль/л). Общий анализ cerebroспинальной жидкости (ЦСЖ) без патологии. Содержание иммуноглобулинов А, М, G в ЦСЖ – в норме. (Из-за выраженного поясничного гиперлордоза обычное проведение люмбальной пункции было технически невозможно, в связи с чем введено 20 мг реланиума. Релаксирующий эффект препарата оказался значительным, он проявился уменьшением напряжения мышц спины и шеи и сохранялся в течение двух суток). Иммуноглобулины крови, комплемент – в норме. Ревматологические пробы отрицательные. Антитела к ДГК умеренно повышены – 1,4 ЕД/мл (норма до 1 ЕД/мл).

Суммарная ЭМГ выявила повышенную активность аксиальных мышц в покое (грудино-ключично-сосцевидной мышцы, мышцы, выпрямляющей позвоночник, трапециевидной мышцы), невозможность их полного расслабления. При активном сокращении исследуемых мышц регистрируется насыщенная интерференционная кривая. В дистальных группах мышц (мышца, отводящая мизинец, короткий разгибатель пальцев) в покое – полное расслабление, при активном сокращении – насыщенная интерференционная кривая (рис. 1).

Игольчатая ЭМГ (мышца, выпрямляющая позвоночник, трапециевидная мышца): в покое патологической спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляций, положительных острых волн, потенциалов фасцикуляций не зафиксировано, параметры потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ) в норме.

Стимуляционная ЭМГ: скорость распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, амплитуды моторных и сенсорных ответов в пределах норм. Н-рефлекс с мышц кисти и стопы не вызывается, что соответствует норме. Н-рефлекс с камбаловидной мышцы – латентность 28 мсек (N – до 35 мсек); $H_{\text{макс}}/M_{\text{макс}} - 39\%$ ($N \leq 50\%$).

Вызванные потенциалы всех модальностей и параметры мигательного рефлекса в норме.

При проведении транскраниальной магнитной стимуляции вызванные суммарные потенциалы действия мышц регистрировались при минимальных пороговых значениях магнитного стимула, что можно расценить как относительную гипервозбудимость центрального мотонейрона. Признаков нарушения проводящей функции кортико-цервикальных и кортико-люмбальных пирамидных путей не выявлено.

Консультация окулиста (Согреева Е.Н.): правый глаз стоит прямо, левый глаз отклонен вверх – 15° по Гиршбергу. Степень выстояния глазных яблок одинакова. Зрачки D=S, 3,5 мм, прямая и содружественная реакция на свет сохранены. Вертикальный нистагм при взгляде вверх (грубо) и в стороны. Глазное дно: без патологии.

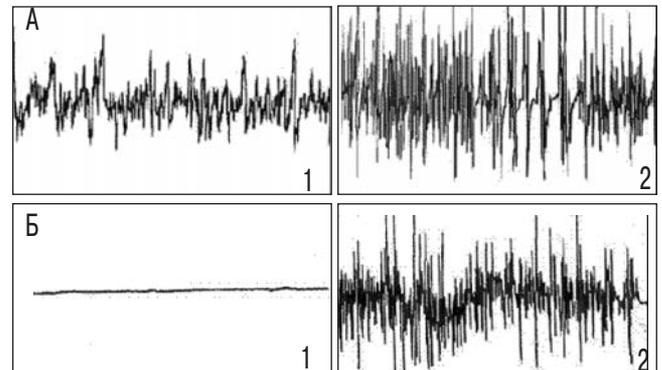


рис. 1: Результаты ЭМГ-исследования
А: Грудино-ключично-сосцевидная мышца. 1 – миограмма в покое, заметно отсутствие расслабления; 2 – во время произвольного сокращения.
Б: Мышца, отводящая мизинец. 1 – полное расслабление в покое; 2 – миограмма во время произвольного сокращения.

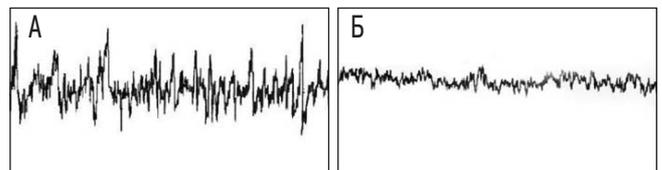


рис. 2: Электромиограмма грудино-ключично-сосцевидной мышцы в покое
А – до лечения. Б – после лечения.

При МРТ головы в режимах T1, T2 и FLAIR патологии не выявлено. МРТ шейного отдела позвоночника обнаруживает умеренно выраженные дегенеративно-дистрофические изменения на уровне С3–С5 позвонков.

При КТ грудной клетки объемных образований не выявлено.

ЭКГ и УЗИ брюшной полости – без патологии.

Морфологическое исследование биоптата мышцы, выпрямляющей позвоночник, выявило нормальную структуру мышечной ткани. При иммуногистохимическом исследовании было обнаружено преобладание медленных волокон I типа. Методом гель-электрофореза исследовались белки саркомерного цитоскелета – титин и небулин, определяющие эластические свойства мышцы. Выявлено двукратное уменьшение количества титина и небулина. Деградация титина сопровождалась двукратным увеличением количества титина-2 – протеолитического фрагмента титина, повышающегося при его распаде. Полученные результаты свидетельствуют об ухудшении опорных и эластических свойств саркомерного цитоскелета мышцы.

Дебют заболевания с эпизодов напряжения мышц туловища и проксимальных отделов конечностей, прогрессивный характер течения патологического процесса в виде нарастания ригидности мышц и присоединения глазодвигательных и мозжечковых симптомов, повышение антител к ДГК, а также результаты дополнительных методов исследования, свидетельствующие о гипервозбудимости верхнего мотонейрона и постоянной активности аксиальных мышц в покое, отчетливый положительный эффект диазепама позволили диагностировать синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями.

В клинике проводилось лечение: диазепам – 15 мг в сутки внутрь; метилпреднизолон – 500,0 мг внутривенно капельно № 5 ("пульс-терапия"), далее метилпреднизолон перорально в дозе 1 мг/кг веса с последующим постепенным снижением дозы в течение 1,5 месяца до полной отмены.

Пациентка отметила, что ей стало легче ходить, вставать из положения лежа на спине, значительно уменьшилось ощущение напряжения и скованности, исчезло двоение, уменьшились неустойчивость и пошатывание при ходьбе. При осмотре: уменьшилась выраженность гиперлордоза – в положении лежа рука не проходит в просвет между поясничным отделом и кушеткой, однако сохраняется умеренное напряжение мышц надплечий и длинных мышц спины. Разностояния глазных яблок нет, объем их движений – полный. Сохраняется вертикальный нистагм при взгляде в стороны. В пробе Ромберга устойчива, уменьшилось пошатывание при ходьбе, стало возможным стояние на одной ноге. Сохраняется дизартрофония.

Таким образом, на фоне лечения ГАМК-ергическими препаратами и кортикостероидами у пациентки отмечалось уменьшение ригидности мышц, а также мозжечковых и глазодвигательных нарушений.

При повторном ЭМГ-исследовании зафиксировано снижение биоэлектрической активности мышц (грудино-ключично-сосцевидная мышца, мышца, выпрямляющая позвоночник, трапециевидная мышца) в покое (рис. 2).

Наблюдение в динамике через три месяца выявило регресс мозжечковых и глазодвигательных нарушений. Однако на фоне самостоятельного снижения дозы диазепама до 5 мг в сутки возросло напряжение аксиальных мышц, усилился гиперлордоз. Рекомендовано увеличить дозу диазепама до 10 мг/сутки (по 5 мг 2 раза), к лечению добавить баклофен – 10 мг/сутки (по 5 мг 2 раза).

Обсуждение

Представления о клинических проявлениях СРЧ в последние годы претерпевают изменения, в литературе все чаще встречаются описания случаев СРЧ с мозжечковыми и глазодвигательными нарушениями [10, 23, 40]. В качестве ведущего клинического синдрома рассматривается ригидность аксиальной мускулатуры и проксимальных отделов конечностей как в синергистах, так и в антагонистах, сопровождающаяся фиксированным поясничным лордозом, возникновением спонтанных, рефлекторных, акционных спазмов, усиленной стартл-реакцией [3, 5]. Характерна флуктуация симптомов в течение суток, ото дня ко дню [6, 24]. Интеллект и чувствительная сфера не страдают. Избирательная ригидность и мышечный спазм аксиальной мускулатуры обусловлены особенностями ее иннервации: мотонейроны передних рогов спинного мозга, связанные с аксиальной мускулатурой, расположены медиально. В этой зоне оканчиваются волокна нескольких нисходящих путей: вестибулоспинальных (медиального и латерального) и ретикулоспинального, которые контролируют функции мышц туловища. Усиление стартл-реакции при СРЧ связывают с функциональной недостаточностью нисходящих тормозных влияний на структуры ствола головного мозга, основу которых составляют нарушения нейромедиаторного обмена [14].

Особенностью представленного случая явилось отсутствие болезненных спазмов при наличии выраженной ригидности аксиальной мускулатуры и усиленной стартл-реакции.

Электромиографическое исследование при СРЧ выявляет постоянную активность двигательных единиц, которая не исчезает при попытке расслабить мышцу или при напряжении мышцы-антагониста. Указанные изменения наиболее выражены в аксиальных (особенно параспинальных) мышцах и проксимальных отделах конечностей. При этом параметры потенциалов действия двигательных единиц соответствуют норме, не выявляются признаки денервации или реиннервации, что свидетельствует об отсутствии структурных повреждений периферического нейромоторного аппарата. Активность мышц регрессирует во время сна (особенно во время сна с быстрыми движениями глаз), при внутривенном введении ГАМК-ергических препаратов (бензодиазепины, барбитураты, баклофен) [30, 31]. Аналогичные изменения были выявлены при ЭМГ-исследовании наблюдаемой пациентки. Внутривенное введение большой дозы диазепама сопровождалось снижением мышечной активности в покое и способствовало расслаблению мышц.

Гипервозбудимость двигательных нейронов в покое и, как следствие, постоянное напряжение мышц связывают с недостаточностью ГАМК-ергического торможения. М.К. Floeter с соавторами проводили нейрофизиологические исследования спинальных сегментарных тормозных кругов у пациентов с СРЧ для выявления связи клиничес-

ких симптомов с селективной дисфункцией ГАМК-ергических нейронов спинного мозга [24]. Их рабочая гипотеза предполагала недостаточность тормозной ГАМК-ергической системы при интактности глицинергической системы. С целью выявления гипервозбудимости мотонейронов на сегментарном уровне проведено исследование соотношения максимальной амплитуды Н-рефлекса и М-ответа (H_{\max}/M_{\max}), отражающее возбудимость нейронального пула в ответ на стимуляцию быстропроводящих сенсорных волокон. Это соотношение было нормальным у большинства обследованных пациентов с СРЧ [24]. Аналогичные результаты получены при исследовании H_{\max}/M_{\max} у нашей больной.

Считается, что при СРЧ первично страдает центральный мотонейрон, и вследствие недостаточности тормозных надсегментарных влияний развивается гипервозбудимость сегментарного аппарата спинного мозга [24]. У представленной пациентки, в частности, это проявляется в феномене разгибания головы при легком болевом раздражении лица и стартл-реакции, расширении зоны вызывания глубоких рефлексов (при отсутствии патологических пирамидных стопных и кистевых рефлексов). Исследования возбудимости моторной коры при СРЧ методом транскраниальной магнитной стимуляции показали, что при предъявлении парных стимулов значительно усиливалось внутрикорковое облегчение и ослаблялось внутрикорковое торможение [30]. Известно, что ГАМК-ергические нейроны реализуют внутрикорковое торможение, а также модулируют активность возбуждающих корковых нейронов. При исследовании тех же параметров после лечения ГАМК-ергическими препаратами (бензодиазепины, баклофен) было обнаружено, что указанные средства значительно снижают внутрикорковое облегчение, но не влияют на внутрикорковое торможение [30]. Таким образом, ГАМК выполняет функции как нейротрансмиттера, генерирующего тормозный постсинаптический потенциал, так и нейромодулятора, действующего на пресинаптические ГАМК-рецепторы.

При морфологическом исследовании в отдельных случаях СРЧ наблюдается уменьшение количества вставочных нейронов в передних рогах спинного мозга, атрофия и глиоз спинного мозга, снижение численности нейронов в медиальных отделах передних рогов, иннервирующих аксиальную мускулатуру. Выявлено снижение численности ГАМК-ергических нейронов в коре мозжечка [12, 33].

Установленная связь СРЧ с аутоиммунными заболеваниями, такими как латентный аутоиммунный диабет взрослых, пернициозная анемия, витилиго, тиреоидит Хашимото, паранеопластические синдромы, при которых обнаруживаются антитела к ДГК (ключевому ферменту синтеза ГАМК), привела к гипотезе об аутоиммунной природе заболевания. Основная локализация ДГК – ЦНС, где фермент обнаруживается в нейронах, использующих ГАМК в качестве медиатора [30].

Существуют две изоформы фермента ДГК соответственно молекулярному весу – ДГК 65 и ДГК 67. Предполагается, что ДГК 67 регулирует базальный синтез ГАМК; в свою очередь, ДГК 65 обеспечивает необходимый уровень ДГК в ситуациях, связанных с повышенной потребностью в ГАМК [41]. Большинство пациентов с СРЧ имеют высокие титры антител к обоим изоформам ДГК. Однако наличие антител к ДГК еще не является прямым свидетельством снижения ГАМК в головном мозге. Исследования с приме-

нением магнитно-резонансной спектроскопии и позитронно-эмиссионной томографии выявили у пациентов с СРЧ снижение уровня ГАМК, особенно значительное в моторной и премоторной зонах коры [31, 38].

Анализ влияния уровня антител к ДГК 65 на возбудимость корковых нейронов показал, что возбудимость коры коррелировала с уровнем антител в ликворе. В то же время не выявлено связи между возбудимостью коры и уровнем антител в сыворотке крови, что обусловлено интраклеточной выработкой антител и отсутствием прямой связи между уровнем антител в крови и ликворе [30].

Антитела к ДГК 65 обнаруживаются у пациентов с эндокринной патологией, а также с такими заболеваниями нервной системы, как наследственная мозжечковая атаксия, лекарственно-резистентная эпилепсия, рассеянный энцефаломиелит [12, 39, 46]. Однако у пациентов с неврологической патологией антитела к ДГК выявляются как в крови, так и в ликворе, в то время как у пациентов с эндокринопатией – только в сыворотке крови.

Последние годы в литературе обсуждается связь синтеза антител к ДГК с мозжечковой атаксией [2, 16, 44]. Описаны 38 пациентов с СРЧ, которые, подобно нашей пациентке, имели мозжечковые нарушения [40]. Мозжечковые расстройства в виде атаксии и дизартрии предшествовали развитию ригидности мышц или возникали одновременно. МРТ головы патологии не выявляла, лишь в отдельных случаях отмечалась умеренно выраженная атрофия червя мозжечка. Отмечался повышенный интраклеточный синтез антител к ДГК. Установлено, что у больных с мозжечковыми нарушениями уровень антител к ДГК в ликворе был в 2,5 раз выше, чем при типичном варианте СРЧ [40]. Применявшиеся в этих случаях препараты, содержащие ГАМК, уменьшали ригидность мышц, а иммуносупрессивная терапия влияла на мозжечковые расстройства. На основании полученных результатов ряд авторов предложили выделить отдельную клиническую форму в рамках СРЧ – СРЧ с мозжечковой симптоматикой, характеризующуюся более тяжелым течением [11, 28, 44].

Описаны также случаи СРЧ с глазодвигательными расстройствами, включавшие горизонтальный и вертикальный нистагм, нарушения следящих движений глаз, ограничение объема движения глазных яблок [10, 49]. Подобные расстройства связывают с нарушением функции ГАМК-ергических стволовых структур, участвующих в регуляции горизонтального и вертикального зрения, к которым относятся медиальное вестибулярное ядро, дорзлатеральное ядро варолиева моста, ядро зрительного тракта. В экспериментах на животных показано, что введение антагонистов ГАМК в эти ядра вызывает различные глазодвигательные нарушения [49]. Важную роль играет также нарушение связей стволовых структур с нейронами премоторной области коры и мозжечка, используемыми в качестве нейромедиатора ГАМК [23]. Глазодвигательные нарушения при СРЧ могут предшествовать ригидности и мышечным спазмам или развиваться одновременно.

В 1993 году установлено, что помимо ДГК существует другой аутоантиген – амфифизин, регулирующий плотность ГАМК-ергических рецепторов на мембране аксонов [21]. Антитела к амфифизину могут отрицательно влиять на экспрессию ГАМК-рецепторов, приводя к повышению возбудимости нейронов. Экспериментальные работы по-

казали роль антител к амфифизину при паранеопластическом варианте СРЧ [43]. В рамках паранеопластического процесса при СРЧ также обнаружены антитела к гефирину — белку постсинаптической мембраны тормозных синапсов, где он образует связи с ГАМК-ергическими и глициновыми рецепторами [19]. Таким образом, в настоящее время доказан антигенный полиморфизм различных клинических вариантов СРЧ.

К клиническим симптомам СРЧ относятся и проявления вегетативной дисфункции перманентного и/или кризового течения, связанные, вероятно, с дефектностью ГАМК-ергических центральных вегетативных структур лимбикоретикулярного комплекса — передних отделов гипоталамуса и структур переднего мозга (преоптической области и перегородки) [22]. В качестве подтверждения данной гипотезы рассматриваются случаи СРЧ с клиническими проявлениями психовегетативного синдрома в виде панических атак [9]. К проявлениям вегетативных нарушений при СРЧ относятся также нарушения потоотделения и ортостатическая гипотензия, что может быть связано с дисфункцией и периферических отделов вегетативной нервной системы [22].

В литературе обсуждается значительная частота фобических расстройств и случаев алкогольной зависимости среди пациентов с СРЧ, что связывают с дефицитом ГАМК-ергической нейротрансмиттерной системы [18].

К особенностям наблюдавшегося нами случая следует отнести наличие ретракционного рефлекса, заключающегося в разгибании головы в ответ на сенсорные стимулы в области лица и представляющего собой рудиментарный кожно-мышечный стволочный рефлекс, который в норме заторможен. По данным литературы, ретракционный рефлекс отмечается у 50% больных СРЧ [17]. Наличие этого рефлекса в совокупности с ригидностью и спазмами мышц позволяет предотвратить ошибочный диагноз психогенного характера двигательных нарушений при СРЧ. В ряде случаев в дебюте заболевания диагностировали психогенное двигательное расстройство из-за наличия сопутствующих эмоциональных расстройств, флуктуации двигательных нарушений и отсутствия объективных неврологических симптомов, специфичных для СРЧ [27].

При морфологическом исследовании биоптатов мышечной ткани в случаях СРЧ не выявляется патологии, либо обнаруживаются неспецифические изменения в виде атрофии, фиброза, дегенерации и регенерации, иногда отека и инфильтрации мышечных волокон, которые связывают с ишемией, вызванной интенсивными длительными мышечными сокращениями [45]. В нашем наблюдении при проведении морфологического и иммуногистохимического исследования мышечной ткани было впервые выявлено преобладание медленных ("тонических") волокон I типа. Морфофункциональная перестройка мышечных волокон происходит вследствие повышения синтеза молекул медленных изоформ миозина и уменьшения синтеза быстрых изоформ. Подобная трансформация имеет компенсаторное значение, так как медленные волокна способны к более длительному сокращению и устойчивы к утомлению, что актуально в условиях повышенной сократительной активности мышц при СРЧ [7]. Особый интерес представляет факт снижения содержания в исследуемой мышце титина и небулина в сочетании с увеличением содержания продуктов их деградации, что свидетельствует о деструкции этих белков цитоскелета, определяющих упруго-эластичные свойства мышечного волокна. Известно также, что ти-

тин и небулин выполняют функцию матриц, на которых происходит сборка миозиновых и актиновых нитей [8]. Повреждение цитоскелетного каркаса может привести к деструкции актина и миозина — основных сократительных белков мышечного волокна. Каков же вероятный механизм, запускающий деструктивные процессы в мышце при СРЧ? Известно, что на α -мотонейронах передних рогов спинного мозга располагаются аксо-аксональные синапсы, при активации которых на пресинаптическом окончании благодаря ГАМК-В рецепторам активируется белок, снижающий проницаемость мембраны для ионов Са. Таким образом, в норме пресинаптическое торможение уменьшает проводимость для ионов Са. В настоящее время в экспериментальных исследованиях доказана ключевая роль избыточного накопления Са в процессах протеолиза. Установлено также, что использование кальций-связывающих агентов предотвращает распад молекул титина и небулина [42]. В случаях СРЧ, когда имеет место ГАМК-ергическая недостаточность, активность тормозных интернейронов снижается, что приводит к накоплению Са в мышечных волокнах и усилению процессов распада белков цитоскелета. Предполагаемый механизм поражения скелетной мускулатуры при СРЧ делает обоснованным использование агонистов ГАМК-рецепторов с целью предотвращения структурного повреждения мышцы.

Диагностика СРЧ совершенствовалась по мере развития представлений о природе и клинических проявлениях заболевания. Основу первых диагностических критериев составляли различные клинические проявления ригидности аксиальной мускулатуры [26]. Развитие инструментальных и лабораторных методов позволило дополнить данные клинического осмотра результатами электромиографического обследования и определением антител к ДГК [33, 45]. В настоящее время в диагностике СРЧ рекомендовано использование всего комплекса клинических, нейрофизиологических лабораторных данных [4].

Клинические критерии:

- постепенное начало с болезненности и напряжения аксиальных мышц;
- медленное прогрессирование с последовательным вовлечением аксиальных мышц, мышц нижних конечностей, в меньшей степени рук, и появлением затруднений при ходьбе и других сложных движениях;
- постоянное напряжение тораколумбальных, параспинальных и абдоминальных мышц;
- патологический гиперлордоз поясничного отдела позвоночника;
- доскообразная ригидность мышц живота;
- исчезновение ригидности во сне;
- болезненные мышечные спазмы, длящиеся от нескольких секунд до нескольких минут и вызываемые эмоциональными или сенсорными стимулами;
- отсутствие других неврологических симптомов;
- сохранный интеллект;

- отсутствие вовлечения (минимальное вовлечение) краниальных мышц.

Электромиографические критерии:

- постоянная активность двигательных единиц, являющаяся в покое и регрессирующая во время сна, при в/в введении диазепама, блокаде периферических нервов, общей анестезии;
- нормальная скорость проведения импульсов по периферическим нервам;
- отсутствие признаков денервации, нормальные параметры потенциалов действия двигательных единиц.

Дополнительные критерии:

- антитела к антигенам ГАМК-ергических нейронов (особенно к декарбокксилазе лугаминовой кислоты);
- наличие сопутствующих аутоиммунных эндокринных заболеваний.

Следует отметить, что в приведенных диагностических критериях отсутствуют указания на наличие в случаях СРЧ мозжечковых и глазодвигательных нарушений. Исходя из данных литературы и собственного наблюдения, представляется целесообразным включить указанные расстройства как возможные при данном заболевании. В качестве критерия диагностики СРЧ следует рассматривать также результаты транскраниальной магнитной стимуляции, свидетельствующие о снижении порога возбудимости мотонейронов коры головного мозга [30].

Подходы к лечению определяются современными представлениями о патогенезе СРЧ, основу которого составляет функциональная недостаточность ГАМК-ергических структур нервной системы. Тормозное влияние ГАМК реализуется благодаря взаимодействию с различными рецепторами. В настоящее время выделяют ионотропные ГАМК-А рецепторы и метаболитные ГАМК-В рецепторы. ГАМК-А рецепторы, формирующие на клеточной мембране каналы для ионов хлора, состоят из нескольких субъединиц, представляющих собой участки связывания бензодиазепинов (диазепам, клоназепам), барбитуратов (фенбарбитал), анестетиков и стероидов. Все эти препараты, имеющие свою точку приложения на ГАМК-А рецепторах, потенцируют действие ГАМК, поддерживая хлорные каналы в открытом состоянии и генерируя тормозной постсинаптический потенциал [1, 15, 41]. В высоких концентрациях указанные соединения могут вызывать гиперполяризацию мембраны и активировать торможение даже в отсутствие ГАМК. Препаратом выбора в группе бензодиазепинов является диазепам. Лечение начинают с минимальной дозы (2,5 мг 1–2 раза в день). Затем дозу постепенно повышают до эффективной – подавляющей спазмы и уменьшающей ригидность аксиальных мышц. Диапазон эффективных доз весьма велик (от 10 до 200 мг/сут), что отражает различную индивидуальную чувствительность больных. Препарат принимают в 3–4 приема. У части больных дозу диазепама не удается увеличить до эффективной из-за выраженного седативного эффекта. Вместо диазепама может назначаться клоназепам в дозе 2–10 мг/сут (1 мг клоназепама примерно эквивалентен 4–5 мг диазепама) [4].

ГАМК-В рецепторы с помощью специального G-белка, передающего сигнал с рецептора на внутриклеточные мембраны, открывают каналы для ионов К. Пресинаптические ГАМК-В рецепторы закрывают каналы для ионов Са и тормозят освобождение ГАМК. Агонистом ГАМК-В рецепторов является баклофен. Учитывая взаимодействие с различными типами ГАМК рецепторов, обоснованным является сочетанное применение бензодиазепинов и баклофена, но возможно использование последнего и в виде монотерапии. Дозу препарата титруют постепенно, доводя максимально до 100–200 мг/сут (в 3 приема). Наиболее частым побочным эффектом баклофена, как и бензодиазепинов, является сонливость. При комбинации бензодиазепина и баклофена терапевтический эффект может быть достигнут с помощью более низких доз препаратов, чем при монотерапии, что уменьшает риск развития побочных эффектов. В тяжелых случаях рекомендуют интратекальное введение баклофена с помощью инфузионной помпы, при котором достигается высокая концентрация препарата в спинном мозге, в то время как его системное действие минимально [35].

При неэффективности или непереносимости указанной терапии могут быть назначены противосудорожные препараты, усиливающие ГАМК-ергическую передачу. С этой целью используют вальпроат натрия (депакин, 600–2000 мг/сут), стимулирующий синтез ГАМК, тиагабин (4–12 мг/сут), блокирующий нейрональный захват ГАМК пресинаптическими окончаниями, или вигабатрин (1500 мг/сут), препятствующий инактивации ГАМК [46].

Данные о возможном аутоиммунном генезе заболевания послужили основанием для использования кортикостероидов как метода иммуносупрессивной терапии. Наиболее эффективной считается следующая схема: метилпреднизолон в дозе 500 мг внутривенно в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата с постепенным снижением дозы по 5–10 мг внутрь через день в качестве поддерживающей дозы [34]. Терапевтический эффект в виде уменьшения выраженности мозжечковых и глазодвигательных нарушений, а в ряде случаев и ригидности мышц, наступает в период от нескольких недель до нескольких месяцев. Обращает внимание, что на фоне лечения концентрация антител к ДГК оставалась повышенной, несмотря на клиническое улучшение, что предполагает иной возможный механизм действия кортикостероидов. Взаимодействуя со специфическими для них участками ГАМК-А рецепторов в ЦНС, стероиды модулируют функцию хлорных каналов, облегчают синаптическую передачу и потенцируют тормозной эффект ГАМК. Предполагают также, что высокие дозы кортикостероидов оказывают влияние непосредственно на процессы освобождения медиатора из терминали аксона [15, 29].

Помимо кортикостероидов в качестве иммунокорректирующей терапии используют плазмаферез. Курсы плазмафереза при СРЧ включают от 3 до 7 сеансов с интервалами 2–3 дня, объем эксфузии плазмы составляет 30–40 мл/кг с последующим плазмозамещением. Иммунотропное действие плазмафереза связано с эксфузией из кровеносного русла клеток-киллеров, супрессоров, комплексов антиген–антитело, компонентов комплемента [32].

В последние годы в лечении СРЧ используются иммуноглобулины G (IgG) для внутривенного введения, эффективность которых была доказана в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [20]. IgG вводят внутривенно из расчета 0,4 г/кг на протяжении 5 дней (курсовая

доза – 2 г/кг). Длительность эффекта сохраняется от 6 недель до 1 года. При повторных курсах рекомендовано в/в введение IgG из расчета 1г/кг в течение 1–2 дней. К предполагаемому механизму действия иммуноглобулинов при СРЧ относятся: нейтрализация антител к ДГК, подавление продукции аутоантител, регуляция супрессорной активности, снижение уровня комплемента [20].

При неэффективности указанных мер, а также при паранеопластическом варианте СРЧ возможно длительное применение цитостатиков (азатиоприна или циклофосфамида) [43, 47].

В литературе описан случай СРЧ, рефрактерного к иммуномодулирующей и терапии ГАМК-миметиками, когда

эффект был получен при применении ритуксимаба в дозе 375 мг/м² [13]. Ритуксимаб относится к группе препаратов с иммуносупрессивным действием, блокирующим пролиферацию В-клеток, и представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов.

Таким образом, в патогенезе СРЧ имеют важное значение дизиммунные нарушения, вызывающие дефектность ГАМК-ергических нейротрансмиттерных систем на разных уровнях центральной и, возможно, периферической нервной системы. Это делает обоснованным использование в терапии заболевания агонистов ГАМК-А и ГАМК-В рецепторов в сочетании с иммунокорректирующими методами лечения.

Список литературы

1. Завалишин И.А., Головкина В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М.: Минздрав России, НИИ неврологии РАМН, 2000.
2. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
3. Команденко Н.И., Валикова Т.А., Алиферова В.М. и др. Синдром ригидного человека. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998; 11: 49–50.
4. Левин О.С. Синдром ригидного человека. В кн.: Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ, 2002: 435–444.
5. Мальберг С.А. Синдром ригидного человека. В кн.: Яхно Н.Н. (ред.). Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2005; 1: 637.
6. Молдовану И.В., Чубарь А.В. Синдром ригидного человека. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986; 11: 1641–1646.
7. Шенкман Б.С., Любаева Е.В., Попов Д.В. и др. Хронические эффекты низкойчастотной электромиостимуляции разгибателей коленного сустава на фоне их статического пассивного растяжения у человека. Физиология человека 2006; 32 (1): 84–92.
8. Шенкман Б.С., Подлубная З.А., Вихлянец И.М. и др. Сократительные характеристики волокон и белки саркомерного цитоскелета m. soleus человека в условиях гравитационной разгрузки. Роль опорного стимула. Биофизика 2004; 5: 881–890.
9. Ameli R., Snow J., Rakocevic G. et al. A neurophysiological assessment of phobias in patients with stiff person syndrome. Neurology 2005; 64: 1961–1963.
10. Ances B.M., Dalmau J.O., Tsai J. Downbeating nystagmus and muscle spasms in a patient with glutamic-acid decarboxylase antibodies. Am. J. Ophthalmol. 2005; 140: 142–144.
11. Andreadou E., Kattoulas E., Sfagos C. et al. Stiff person: avoiding misdiagnosis. Neurol. Sci. 2007; 28: 35–37.
12. Armon C., Swanson J.W., McLean J.M. et al. Subacute encephalomyelitis presenting as stiff-person syndrome: clinical, polygraphic, and pathologic correlations. Mov. Dis. 1996; 11: 701–709.
13. Baker M.R., Das M., Isaacs J. et al. Treatment of stiff person syndrome with rituximab. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76: 999–1001.
14. Bakker M., Dijk G., Maagdenberg A.M.J.M. et al. Startle syndromes. Lancet Neurol. 2006; 5: 513–524.
15. Benarroch E.E. Neurosteroids endogenous modulators of neuronal excitability and plasticity. Neurology 2007; 68: 945–947.
16. Berciano J., Infante J., Garcia A. et al. Stiff man-like syndrome and generalized myokymia in spinocerebellar ataxia type 3. Mov. Dis. 2006; 21: 1031–1035.
17. Berger C., Meinck H.M. Head retraction reflex in stiff-man syndrome and related disorders. Mov. Dis. 2003; 18: 906–911.
18. Black J.L., Barth E.M., Williams D.E. Stiff-man syndrome. Results of interviews and psychological testing. Psychosomatics 1998; 39: 38–44.
19. Butler M.H., Hayashi A., Ohkoshi N. et al. Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. Neuron 2000; 26: 307–312.
20. Dalakas M.C. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. Pharmacol. Ther. 2004; 102: 177–193.
21. De Camilli P., Thomas A., Cofell R. et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. J. Exp. Med. 1993; 178: 2219–2223.
22. Diedrich U. Rhythmic circulatory dysregulation in stiff man syndrome. Nervenarzt. 1996; 67: 1027–1029.
23. Economides J.R., Horton J.C. Eye movement abnormalities in stiff person syndrome. Neurology 2005; 65: 1462–1464.
24. Floeter M.K., Valls-Sole J., Toro C. et al. Physiologic studies of spinal inhibitory circuits in patients with stiff-person syndrome. Neurology 1998; 51: 85–93.
25. Giometto B., Miotto D., Faresin F. et al. Anti-gabaergic neuron autoantibodies in a patient with stiff-man syndrome and ataxia. J. Neurol. Sci. 1996; 143: 57–59.
26. Gordon E.E., Januszko D.M., Kaufman L. A critical survey of stiff-man syndrome. Am. J. Med. 1967; 42: 582–599.
27. Henningsen P., Meinck H.M. Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74: 462–465.
28. Honnorat J., Saiz A., Giometto B. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. Arch. Neurol. 2001; 58: 225–230.
29. Hummel M., Durinovic-Bello I., Bonifacio E. et al. Humoral and cellular immune parameters before and during immunosuppressive therapy of a patient with stiff-man syndrome and insulin dependent diabetes mellitus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998; 65: 204–208.

30. Koerner C., Wieland B., Richter W. et al. Stiff-person syndromes: motor cortex hyperexcitability correlates with anti-GAD autoimmunity. *Neurology* 2004; 62: 1357–1362.
31. Levy L.M., Dalakas M.C., Floeter M.K. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 522–530.
32. Lockman J., Burns T. Stiff-person syndrome. *Current Treatment Options in Neurology* 2007; 9: 234–240.
33. Lorish T.R., Thorsteinsson G., Howard F.M. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 629–636.
34. Meinck H.M. Stiff man syndrome. *CNS Drugs* 2001; 15: 515–526.
35. Meinck H.M., Tronnier V., Rieke K. et al. Intrathecal baclofen treatment for stiff-man syndrome: pump failure may be fatal. *Neurology* 1994; 44: 2209–2210.
36. Mitoma H., Song S.Y., Ishida K. et al. Presynaptic impairment of cerebellar inhibitory synapses by an autoantibody to glutamate decarboxylase. *J. Neurol. Sci.* 2000; 175: 40–44.
37. Moersch F.P., Woltman H.W. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc. Staff Meet Mayo Clin.* 1956; 31: 421–427.
38. Perani D. PET evidence of central GABAergic changes in stiff-person syndrome. *Mov. Dis.* 2007; 22: 1030–1033.
39. Raju R., Foote J., Banga J.P. et al. Analysis of GAD65 Autoantibodies in Stiff-Person syndrome patients. *J. Immunol.* 2005; 175: 7755–7762.
40. Rakocevic G., Raju R., Semino-Mora C. et al. Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology* 2006; 67: 1068–1070.
41. Roth R.H., Deutch A.Y. γ -Aminobutyric Acid: The major inhibitory neurotransmitter. In: Squire L.R., Bloom F.E., McConnell S.K. et al. (eds). *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press, 2003: 179–181.
42. Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L., Podlubnaya Z.A. et al. Afferent and peripheral control of muscle fiber properties during gravitational unloading. *J. Gravit. Physiol.* 2004; 11: 111–114.
43. Sommer C. Paraneoplastic stiff-man syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005; 365: 1406–1411.
44. Takenoshita H., Shizuka-Ikeda M., Mitoma H. et al. Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 70: 386–389.
45. Thompson P.D. Stiff people. In: Marsden C.D., Fahn S. (eds). *Movement disorders 3*. Cambridge: Butterworth Heinemann, 1994: 373–405.
46. Vulliamoz S., Vanini G., Truffert A. et al. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 187–189.
47. Wessig C., Klein R., Schneider M.F. et al. Neuropathology and binding studies in anti-amphiphysin-associated stiff-person syndrome. *Neurology* 2003; 61: 195–198.
48. Young W. The Stiff-Man syndrome. *Br. J. Clin. Pract.* 1966; 20: 507–510.
49. Zivotofsky A.Z., Siman-Tov T., Gadoth N. et al. A rare saccade velocity profile in Stiff-Person Syndrome with cerebellar degeneration. *Brain Res.* 2006; 1093: 135–140.

Stiff-person syndrome with oculomotor and cerebellar disturbances

N.N. Yakhno¹, V.V. Golubeva¹, Yu.V. Mozolevsky¹, O.E. Zinovyeva¹, E.A. Katushkina¹, B.S. Shenkman²,
I.N. Chistyakov², Z.A. Podlubnaya³, I.M. Vikhlyanzen³

¹A.Ya. Kozhevnikov Nervous Diseases Clinic, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

²Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Science, Moscow

³Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Science, Moscow

Key words: stiff-person syndrome, eye movement and cerebellar disturbances, antibodies to glutamic acid decarboxylase, titin and nebulin.

Stiff-person syndrome is a rare sporadic disorder of the central nervous system of unknown etiology. In the paper, a case of a woman with axial muscle rigidity, cerebellar and eye movement disturbances is presented. High level of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase is detected, and electromyographic

examination showed continuous motor unit activity of the axial muscles at rest. On electrophoretic investigation of muscle tissue proteins, it was shown for the first time destruction of titin and nebulin, the proteins determining elastic properties of the muscle.