Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №6, с. 139–144
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061139

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 6, pp. 139–144
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061139

Синдром ригидного человека

© В.В. ЗАХАРОВА, Е.А. РУИНА, Е.А. АНТИПЕНКО

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме

Синдром ригидного человека — редкое аутоиммунное заболевание, которое проявляется скованностью в мышцах туловища и проксимальных отделах конечностей, болезненными мышечными спазмами в них. Заболевание ассоциировано с выработкой аутоантител к глутамат-декарбоксилазе (GAD) — ферменту, превращающему глутамат в гамма-аминомасляную кислоту. Нарастание уровня анти-GAD-антител в сыворотке выше 10 000 МЕ/мл специфично для синдрома ригидного человека. Представлено собственное клиническое наблюдение пациентки с диагнозом синдрома ригидного человека.

Ключевые слова: *синдром ригидного человека, антитела к глутамат-декарбоксилазе, анти-GAD-антитела.*

Информация об авторах:
Захарова В.В. — https://orcid.org/0009-0001-5406-7660
Руина Е.А. — https://orcid.org/0000-0003-4595-2614
Антипенко Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-8972-9150
Автор, ответственный за переписку: Захарова В.В. — e-mail: v_v_zaharova@mail.ru

Как цитировать:
Захарова В.В., Руина Е.А., Антипенко Е.А. Синдром ригидного человека. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(6):139–144. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061139

Stiff-person syndrome

© V.V. ZAHAROVA, E.A. RUINA, E.A. ANTIPENKO

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Stiff-person syndrome is a rare autoimmune disorder manifested by stiffness in the trunk and proximal limb muscles and painful muscle spasms in them. The disease is associated with the production of glutamate decarboxylase autoantibodies, an enzyme converting glutamate into gamma-aminobutyric acid. An increase of anti-GAD antibody serum levels above 10,000 IU/mL is specific for stiff-person syndrome. Our own clinical observation of a patient diagnosed with stiff-person syndrome is presented.

Keywords: *stiff-person syndrome, glutamate decarboxylase autoantibodies, anti-GAD antibody.*

Information about the authors:
Zaharova V.V. — https://orcid.org/0009-0001-5406-7660
Ruina E.A. — https://orcid.org/0000-0003-4595-2614
Antipenko E.A. — https://orcid.org/0000-0002-8972-9150
Corresponding author: Zaharova V.V. — e-mail: v_v_zaharova@mail.ru

To cite this article:
Zaharova VV, Ruina EA, Antipenko EA. Stiff-person syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):139–144. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061139

Синдром ригидного человека (*англ*. stiff-person syndrome) (СРЧ) — заболевание, которое проявляется прогрессирующей скованностью в мышцах туловища и проксимальных отделах конечностей, болезненными мышечными спазмами в них, приводящее к нарушению передвижения [1, 2].

Первое описание симптомокомплекса СРЧ приведено F. Moersch и H. Woltman в 1956 г. Описано 14 мужчин с прогрессирующей скованностью в мышцах спины, живота и бедер. Выявленное заболевание было названо авторами «stiff-man syndrome». Впоследствии было установлено, что симптомокомплекс встречается не только у муж-

чин, но и у женщин и детей, поэтому в 1958 г. R. Asher был введен термин «stiff-person syndrome» [3].

По данным разных авторов, распространенность СРЧ составляет 1—2 случая на 1 млн, при этом женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины [4, 5]. У большинства пациентов возраст дебюта заболевания варьирует от 20 до 60 лет, средний возраст заболевания 45 лет [3]. Распространенность заболевания среди детей очень мала — не более 5% среди всех случаев СРЧ [6].

Причиной заболевания является выработка аутоантител к различным компонентам ГАМКергических нейронов и их синапсов, что приводит к ингибированию тормозного влияния на моторную кору и нарушению расслабления аксиальной мускулатуры и мышц конечностей. Главной мишенью атакующих антител при СРЧ является внутриклеточный фермент, превращающий глутамат в ГАМК (гамма-аминомаслянную кислоту) — декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD, *англ*. glutamic acid decarboxylase) [7]. Данный фермент существует в двух изоформах — GAD-67 и GAD-65. В основном образование ГАМК регулируется GAD-67, GAD-65 является дополнительной [8]. Антитела, вырабатываемые к GAD-65, обнаруживаются у 70—80% пациентов с классической формой СРЧ [9, 10]. В настоящее время, помимо классического СРЧ, выделяют целый спектр заболеваний, ассоциированных с СРЧ. К ним относятся ассоциированный лимбический энцефалит, аутоиммунная эпилепсия, мозжечковая атаксия, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом, нистагмом и аномальным движением глаз [5, 11—13].

Также Anti-GAD антитела обнаруживаются в плазме крови и при других аутоиммунных заболеваниях, таких как сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, витилиго, однако титр их в плазме крови невелик (<2000 МЕ), высокие же титры в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (>10 000 МЕ) патогномоничны для СРЧ [9].

При СРЧ выявлены и другие аутоиммунные маркеры заболевания, такие как антитела к белку, ассоциированному с рецептором ГАМК (GABARAP), дипептидилпептидазоподобному белку (DPPX), рецептору глицина (GlyR) [10, 14]. Выделяют паранеопластический вариант СРЧ, при котором выявляются антитела к амфифизину и гефирину [15]. Паранеопластический вариант ассоциирован со злокачественными новообразованиями молочной железы, аденокарциномой толстой кишки, мелкоклеточной карциномой легкого, злокачественными новообразованиями тимуса и щитовидной железы и лимфомой Ходжкина [3]. Вариант СРЧ, при котором не определяются вышеперечисленные антитела, однако выявляются изменения, характерные для СРЧ по данным игольчатой электромиографии, определяют как серонегативный [4, 16, 17].

Клинические проявления СРЧ полиморфны, выделяют классический и частичный фенотипы СРЧ. Классический фенотип представлен у 70—80% пациентов с СРЧ [18]. При данной форме вовлекаются в процесс мышцы туловища и нижних конечностей. При осмотре выявляются гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, ригидность туловища и/или конечностей, скованность паравертебральных мышц, мышц передней брюшной стенки, повышение мышечного тонуса в нижних конечностях, изменение походки. Скованность и спастичность в руках встречаются редко [19]. Ригидность аксиальных мышц и проксимальных отделов конечностей постепенно прогрессирует, приводя к деформации позвоночника и нарушению ходьбы.

Частичный фенотип менее распространен и составляет 10—15% от всех случаев [18]. При данном варианте заболевания скованность, болезненные мышечные спазмы, ригидность представлены изолированно в конечностях, а аксиальные мышцы остаются интактными. Повышение мышечного тонуса изолированно в стопе может напоминать дистонию. Симптоматика дебютирует с появления ригидности в одной конечности с последующим вовлечением и других мышц. Описан вариант СРЧ, при котором болезненные спазмы затрагивают только осевую мускулатуру [3, 5, 12].

Для обоих фенотипов характерно возникновение болезненных мышечных спазмов на фоне определенных триггеров, таких как резкие громкие звуки, эмоциональный стресс, тактильные раздражители, холодная погода и т.д. [1, 3]. Спазмы различаются по выраженности и продолжительности. Иногда сильные и продолжительные спазмы, помимо конечностей и аксиальной мускулатуры, появляются в мышцах грудной клетки, что сопровождается нарушением дыхания, тахикардией, гипергидрозом. Это состояние требует экстренной госпитализации и проведения неотложной терапии бензодиазепинами и плазмафереза [20, 21]. МРТ головного и спинного мозга у пациентов с СРЧ патологических изменений не выявляет [3].

Приводим собственное клиническое наблюдение пациентки с СРЧ. У пациентки было получено подписанное информированное согласие на проведение обследования и публикацию его результатов без указания имени.

Клиническое наблюдение

Пациентка *Р.*, 44 лет, поступила в клинику с жалобами на скованность в ногах, больше в правой, ухудшение ходьбы.

Из анамнеза известно, что до 43 лет была здорова, за медицинской помощью не обращалась. Больна с мая 2022 г., когда окружающие стали замечать изменение походки. Пациентка работает гинекологом. Во время выполнения гинекологических операций ей стало трудно нажимать на педаль коагулятора, выстаивать операции большой длительности из-за возникающей скованности в ногах. Усиление данных симптомов отмечала при резких звуках, при прикосновении к ногам, а также при психоэмоциональных нагрузках. Симптоматика прогрессировала, скованность в ногах, из-за которой пациентка не могла сделать шаг и вынуждена была сесть, стала возникать и при обычной ходьбе. На амбулаторном этапе выполнена МРТ шейного и поясничного отделов позвоночника, где выявлена картина дегенеративно-дистрофических изменений шейного и поясничного отделов, осложненных протрузией дисков C_4—C_5, C_6—C_7, L_4—L_5, L_5—S_1, S_1—S_2 без признаков компрессии корешков. На основании выявленных на МРТ изменений и жалоб неврологом поликлиники был выставлен предварительный диагноз вертеброгенной люмбоишиалгии. Назначенная по месту жительства терапия включала сирдалуд в дозе 8 мг/сут, метилпреднизолон 12 мг в течение 3 дней с последующим снижением дозы до полной отмены. При приеме 12 и 8 мг метилпреднизолона отмечала улучшение состояния, скованность в ногах уменьшилась, однако при снижении дозы до 4 мг вновь отметила нарастание симптомов. Из сопут-

ствующих заболеваний стоит отметить гипертоническую болезнь 2 ст., риск 2, диффузный многоузловой зоб 2 ст., эутиреоз. Пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение для дообследования и уточнения диагноза.

Неврологический статус при поступлении. Сознание ясное. Менингеальных знаков не определяется. Зрачки равные, фотореакция сохранена. Зрение и слух не нарушены. Нистагма нет. Движения глазных яблок не ограничены. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Глотание сохранено. Речь в норме. Симптомов орального автоматизма нет. Мышечная сила сохранена. Сухожильные рефлексы с рук и ног d=s, высокие. Патологические стопные и кистевые знаки отрицательны. Клонусов стоп и коленных чашечек не выявляется. Тонус мышц повышен в нижних конечностях по спастическому типу. Походка спастическая. Чувствительность не нарушена. В пробе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. Нарушение функции тазовых органов нет.

Показатели общего анализа крови (Hb 119 г/л; эр. $4{,}37 \cdot 10^{12}$ /л; л. $11{,}5 \cdot 10^{9}$ /л, СОЭ 6 мм/ч), глюкоза крови 4,67 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза 8,2 Е/л, аланинаминотрансфераза 19,5 Е/л, общий билирубин 8,0 мкмоль/л, креатинин 70,0 мкмоль/л, мочевина 3,7 ммоль/л были в пределах нормы. Отмечалось повышение креатинфосфокиназы (524 Е/л при норме до 170 Е/л) и лактатдегидрогеназы (332,8 Е/л при норме до 180 Е/л). Электролиты крови, натрий, калий, кальций, магний, хлориды в пределах референсных значений. Антинуклеарные антитела в сыворотке крови не обнаружены.

Проведено исследование ЦСЖ: цитоз 0, белок 0,2 г/л, глюкоза 3,8 ммоль/л.

По данным электрокардиографии регистрировался синусовый, регулярный ритм с частотой сердечных сокращений 83 удара в 1 мин. Нормальное положение электрической оси сердца.

По данным МРТ головного мозга, 1,5 Тл, в режимах T1, T2, T2-FLAIR, DWI изменений МР-сигнала в интракраниальных структурах суб- и супратенториальной локализации не выявлено, дифференциация сигнала между серым и белым веществом не нарушена, конвекситальные субарахноидальные пространства не расширены, периваскулярные пространства умеренно расширены. Очаговых изменений вещества головного мозга нет.

На МРТ грудного отдела позвоночника выявлены дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника, протрузия диска Th_7—Th_8, спондилез, спондилоартроз, гемангиома тела Th_{11} позвонка. Очаговых изменений спинного мозга нет.

Проведенный онкологический поиск, включающий ультразвуковое исследование щитовидной, молочных желез, брюшной полости, малого таза, рентгенографию легких, фиброгастродуоденоскопию, новообразований не обнаружил.

Стимуляционная электронейромиография не выявила нарушения проведения по периферическим нервам рук и ног.

По данным игольчатой электромиографии с передней большеберцовой мышцы слева и четырехглавой мышцы бедра справа регистрировалась постоянная мышечная активность — расслабить мышцы не удалось, потенциалы двигательных единиц нормальной длительности и амплитуды. В исследованных мышцах нижних конечностей патологической перестройки потенциалов двигательных единиц, денервационной спонтанной активности не выявлено, однако регистрировалась постоянная мышечная активность. Наблюдались резкие потенциалы вкола иглы в мышцы нижних конечностей — повышенный стартл-рефлекс. В мышцах верхних конечностей данных изменений не выявлено **(см. рисунок)**. На основании электромиографической картины заподозрен СРЧ.

Диагноз был подтвержден обнаружением повышенного титра антител к GAD в сыворотке крови и ЦСЖ. Результат определения антител IgG к GAD в сыворотке крови >10 000 МЕ/мл (норма <10 МЕ/мл), антител IgG к GAD в ЦСЖ 902,59 МЕ/мл (при норме <5 МЕ/мл)

Пациентке было проведено комплексное лечение, включающее внутривенное введение дексаметазона по пульсовой схеме: 16 мг — 16 мг — 12 мг —12 мг — 8 мг — 8 мг — 4 мг — 4 мг, пентоксифиллина 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 100 мг, цианокобаламина 100 мг, тизани-



Электромиография пациентки *P.*, 44 лет. Регистрируются спонтанные потенциалы активности в мышцах нижних конечностей после вкола иглы.

Electromyography of the patient *R.*, 44 years old. Spontaneous potentials of activity in the muscles of the lower extremities after needle injection are recorded.

дина 4 мг/сут. Выполнено 7 сеансов плазмафереза, объем удаленной плазмы 1200 мл за 1 сеанс. На фоне проведенного лечения отмечала положительную динамику в виде уменьшения мышечного тонуса в ногах, однако при нагрузке, громких звуках, нервном напряжении вновь возникала скованность в ногах. В качестве базисной терапии назначены метилпреднизолон в дозе 8 мг, баклофен 30 мг/сут.

Прослежен катамнез на протяжении 8 мес. Пациентка продолжает работать гинекологом, ходьба не затруднена, мышечная скованность возникает эпизодически на фоне психоэмоциональных нагрузок.

Обсуждение

Впервые критерии для диагностики СРЧ были предложены M. Dalacas [22]. В 2022 г. критерии были пересмотрены S. Newsome, T. Johnson [23].

Большие критерии диагностики СРЧ:

1) характерная клиническая картина;
2) наличие триггеров, таких как резкие громкие звуки, эмоциональный стресс, тактильные раздражители, холод;
3) наличие высокого титра сывороточных аутоантител к GAD-65, рецептору глицина или амфифизину;
4) исключение других альтернативных заболеваний и состояний.

Малые критерии:

1) наличие аутоантител в ЦСЖ к GAD-65, рецептору глицина или амфифизину;
2) оликоклональные антитела в ЦСЖ;
3) регистрация по данным электромиографии одновременного сокращения мышц-агонистов и антагонистов и/или постоянная активность двигательных единиц в пораженных мышцах (паравертебральной/абдоминальной мускулатуры и/или мышц ног или рук);
4) положительный ответ на бензодиазепины на ранних стадиях заболевания.

Достоверный диагноз можно выставить, либо если соблюдаются все большие и малые критерии, либо имеется наличие трех больших критериев (обязательно должны включать сывороточные аутоантитела и исключение альтернативных диагнозов) и как минимум двух малых [23]. Вероятный диагноз выставляется при наличии трех больших критериев и как минимум двух малых. Выявление трех и менее больших критериев и менее двух малых соответствует возможному диагнозу [23].

В нашем наблюдении у пациентки имеются четыре больших критерия (характерные клинические проявления, повышение мышечного тонуса при резких громких звуках, эмоциональном стрессе, высокий титр сывороточных антител к GAD-65, исключены альтернативные диагнозы), а также два малых критерия (высокий титр антител к GAD-65 в ЦСЖ, регистрация по данным игольчатой электромиографии постоянной активности двигательных единиц в мышцах ног), что соответствует критериям достоверного диагноза СРЧ.

Дифференциальный диагноз проводился с заболеваниями спинного мозга на уровне шейного утолщения (травма, сирингомиелия, инсульт в бассейне передней спинальной артерии), нейромиотонией, первичным боковым склерозом, болезнью Паркинсона, первичнопрогрессирующим рассеянным склерозом, генерализованной или фокальной мышечной дистонией, наследственной спастической параплегией, аутоиммунным энцефалитом, злокачественным нейролептическим синдромом, столбняком, функциональным неврологическим расстройством [4, 23].

У пациентки не было выявлено основных диагностических критериев болезни Паркинсона, таких как гипокинезия, тремор покоя [18]. Спазмы туловища и конечностей, наблюдаемые при СРЧ, могут имитировать клинические проявления столбняка. В пользу СРЧ говорит отсутствие тризма и лицевых спазмов, а также уменьшение ригидности при приеме бензодиазепинов [18]. Отсутствие в анамнезе данных за травму или контакт открытой раны с землей исключило диагноз столбняка. Для нейромиотонии характерно повышение мышечного тонуса постоянного характера, даже во время сна. Это отличает нейромиотонию от СРЧ, при котором мышечные спазмы появляются при воздействии определенных триггеров. Для нейромиотонии характерны крупные фасцикуляции и миокимии, миотонические феномены, отсутствующие при СРЧ [17].

Дифференциальный диагноз СРЧ включает заболевания с поражением верхнего мотонейрона и кортикоспинальных путей, такие как первичный боковой склероз, наследственная спастическая параплегия, первично-прогрессирующий рассеянный склероз. Для данных нозологий характерны симптомы поражения пирамидного пути — высокие сухожильные рефлексы, клонусы, патологические стопные и кистевые рефлексы, что не наблюдается при СРЧ. При первично-прогрессирующем рассеянном склерозе по данным МРТ обнаруживаются очаги демиелинизации в спинном и головном мозге, а также олигоклональный иммуноглобулин G в ЦСЖ. При СРЧ нейровизуализационная картина без патологических находок.

Трудна дифференциальная диагностика СРЧ с функциональными расстройствами. Так, ряд исследователей отмечают, что симптоматику при СРЧ нередко трактуют как проявление тревожно-депрессивных расстройств, что задерживает диагностику СРЧ на несколько лет [5, 24]. В основе дифференциального диагноза с функциональными расстройствами ходьбы лежит раннее появление болезненных спазмов и скованности при СРЧ с последующим присоединением аффективных расстройств вследствие значительного нарушения походки и снижения качества жизни. По данным разных авторов, относительный риск любого психического сопутствующего заболевания при СРЧ выше, чем в общей популяции. Так, тревога наблюдается у 56% больных СРЧ, депрессия — у 45% [5, 25].

В настоящее время не существует клинических рекомендаций, регламентирующих лечение СРЧ. В качестве стартовой терапии СРЧ рекомендовано назначение иммунокорригирующей и симптоматической терапии. С целью мышечной релаксации назначаются диазепам, баклофен, габапентин. Подчеркивается высокая эффективность бензодиазепинов для снятия болезненных спазмов при СРЧ. Однако со временем могут возникнуть толерантность и зависимость от бензодиазепиновых препаратов, что ограничивает их длительное назначение. Возможно применение ботулинического токсина типа А для пациентов с частичным фенотипом СРЧ, при котором спазмы наблюдаются в одной конечности, если другие методы лечения были неэффективны [21, 23]. Нашей пациентке был назначен диазепам, однако при приеме препарата отмечались повышенная сонливость, снижение концентрации внимания, что мешало выполнению профессиональной деятельности. Препарат был отменен.

Иммунокорригирующая терапия направлена на снижение концентрации аутоантител в крови. Доказано, что внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) является наиболее эффективным методом лечения СРЧ, способствуя клиническому улучшению на срок до 1 года после стандартного курса из пяти сеансов [23, 26]. Также к 1-й линии терапии СРЧ относят плазмаферез [23]. Рандомизированных исследований по данному методу лечения не проводилось, однако в ряде работ была показана его эффективность [19]. Плазмаферез используется при неполном ответе на терапию бензодеазепинами и ВВИГ, а также при возникновении кризовых состояний [23]. Терапия ВВИГ была рекомендована пациентке, но в связи с достижением положительного клинического эффекта после проведения плазмафереза от проведения терапии ВВИГ она отказалась.

Неоднозначно отношение к применению глюкокортикостероидных препаратов (ГКС) в лечении СРЧ. Так, S. Newsome и T. Johnson [23] относят ГКС к 1-й линии терапии СРЧ, однако отмечают, что стоит избегать длительного применения данной терапии из-за повышенного риска ГКС-индуцированной гипергликемии. С другой стороны, M. Dalakas и соавт. не рекомендуют применение ГКС, что связано с ухудшением течения СРЧ на фоне гипергликемии [21]. Пациентке на фоне приема метилпреднизолона на протяжении 8 мес проводился контроль уровня глюкозы крови 1 раз в 2 нед, гипергликемия не была выявлена.

При недостаточном ответе на терапию 1-й линии следует рассмотреть переход на иммуносупрессивную терапию 2-й линии препаратом ритуксимаб. M. Dalakas и соавт. [20] провели двойное слепое рандомизированное исследование, в котором сравнивался эффект ритуксимаба с плацебо у пациентов с СРЧ. Назначение ритуксимаба не продемонстрировало статистически значимых различий с группой плацебо во всей когорте пациентов, однако в подгруппе пациентов с тяжелыми нарушениями ходьбы наблюдалось значительное клиническое улучшение после терапии ритуксимабом [20]. К немедикаментозным методам лечения СРЧ относят лечебную гимнастику, массаж, физиотерапевтические воздействия ультразвуком, аквaтерапию, рефлексотерапию. Немедикаментозные методы используют только в комплексе с медикаментозной терапией [23].

Заключение

СРЧ в настоящее время является относительно редким аутоиммунным заболеванием нервной системы. Информированность неврологов об этой патологии недостаточна. Заболевание сопровождается мучительными болями и спазмами мышц, приводит к нарушению ходьбы, трудоспособности, значительно снижает качество жизни. Между тем своевременная постановка диагноза и раннее начало терапии позволяют достигнуть улучшения функционального состояния и качества жизни пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Helfgott SM. Stiff-man syndrome: from the bedside to the bench. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1312-1320. https://doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1312::AID-ANR2>3.0.CO;2-W
2. Shaw PJ. Stiff-man syndrome and its variants. *Lancet.* 1999;353(9147):86-87. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)76151-1
3. Muranova A, Shanina E. *Stiff Person Syndrome*. 2023 Feb 1; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. (In Engl.).
4. Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, et al. Stiff person syndrome. *Practical Neurology.* 2011;11(5):272-282. https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000071
5. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2010;67(4):470-478. https://doi.org/10.1002/ana.21917
6. Clardy SL, Lennon VA, Dalmau J, et al. Childhood Onset of Stiff-Man Syndrome. *JAMA Neurology.* 2013;70(12):1531. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4442
7. Ciccotto G, Blaya M, Kelley RE. Stiff Person Syndrome. *Neurologic Clinics.* 2013;31(1):319-328. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.005
8. El-Abassi R, Soliman MY, Villemarette-Pittman N, et al. SPS: Understanding the complexity. *Journal of the Neurological Sciences.* 2019;404:137-149. https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.06.021
9. Baizabal-Carvallo JF. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Journal of Autoimmunity.* 2019;101:35-47. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.04.007
10. Tsiortou P, Alexopoulos H, Dalakas MC. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2021;14:17562864211003486. https://doi.org/10.1177/17562864211003486
11. Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, et al. Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology.* 2006;67(6):1068-1070. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237558.83349.d0
12. Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(6):645-654. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325275
13. Dalakas MC. Stiff-person Syndrome and GAD Antibody-spectrum Disorders: GABAergic Neuronal Excitability, Immunopathogenesis and Update on Antibody Therapies. *Neurotherapeutics.* 2022;19(3):832-847. https://doi.org/10.1007/s13311-022-01188-w
14. Hinson SR, Lopez-Chiriboga AS, Bower JH, et al. Glycine receptor modulating antibody predicting treatable stiff-person spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(2):e438. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000438
15. Balint B, Bhatia KP. Stiff person syndrome and other immune-mediated movement disorders — new insights. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(4):496-506. https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000351
16. Ortiz JF, Ghani MR, Morillo Cox Á, et al. Stiff-Person Syndrome: A Treatment Update and New Directions. *Cureus.* 2020;12(12):e11995. https://doi.org/10.7759/cureus.11995
17. Chia NH, McKeon A, Dalakas MC, et al. Stiff person spectrum disorder diagnosis, misdiagnosis, and suggested diagnostic criteria. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(7):1083-1094. https://doi.org/10.1002/acn3.51791
18. Helfgott SM. *Stiff-person syndrome.* Accessed March 16, 2023. https://www.uptodate.com/contents/stiff-person-syndrome.
19. Albahra S, Yates SG, Joseph D, et al. Role of plasma exchange in stiff person syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(3):310-312. https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.03.015

20. Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome. *Ann Neurol.* 2017;82(2):271-277. https://doi.org/10.1002/ana.25002

21. Nasri A, Gharbi A, Ouali U, et al. Psychiatric Symptoms in Stiff-Person Syndrome: A Systematic Review and a Report of Two Cases. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2023;64(2):183-191. https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2022.07.005

22. Werner C, Pauli M, Doose S, et al. Human autoantibodies to amphiphysin induce defective presynaptic vesicle dynamics and composition. *Brain.* 2016;139(Pt 2):365-379. https://doi.org/10.1093/brain/awv324

23. Newsome SD, Johnson T. Stiff person syndrome spectrum disorders; more than meets the eye. *J Neuroimmunol.* 2022;369:577915. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2022.577915

24. Caffrey D, Finn CT, Song SM, et al. Stiff-Person Syndrome and Psychiatric Comorbidities: A Systematic Review. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2021;62(1):3-13. https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.08.005

25. Краснов М.Ю., Павлов Э.В., Ершова М.В. и др. Спектр неврологических синдромов, ассоциированных с антителами к глутаматдекарбоксилазе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(4):47-41. Ссылка активна на 24.01.24.
Krasnov MYu, Pavlov EV, Ershova MV, et al. The range of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii.* 2015;9(4):47-41. Accessed January 24, 2024. (In Russ.).
https://cyberleninka.ru/article/n/spektr-nevrologicheskih-sindromov-assotsiirovannyh-s-antitelami-k-glutamatdekarboksilaze

26. Супонева Н.А., Пирадов М.А. *Внутривенная терапия в неврологии.* М.: Горячая линия-Телдеком; 2013.
Suponeva NA, Piradov MA. *Vnutrivennaya terapia v nevrologii.* M.: Goryachaya liniya-Teldekom; 2013. (In Russ.).

Поступила 29.01.2024
Received 29.01.2024
Принята к печати 03.02.2024
Accepted 03.02.2024