

СУПОНЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА,
ПАТОМОРФОЗ, ФАКТОРЫ РИСКА**

Специальности: 14.01.11 – Нервные болезни

14.03.03 – Патологическая физиология

Автореферат
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАМН

Пирадов Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Никитин Сергей Сергеевич

Официальные оппоненты:

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, кафедра нервных болезней лечебного факультета Государственного образовательного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор

Левин Олег Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии Государственного образовательного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования», заведующий кафедрой

Карганов Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, профессор, лаборатория полисистемных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН, заведующий лабораторией

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «10» декабря 2013 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2013 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность темы. Синдром Гийена-Барре (СГБ) – одно из самых тяжелых заболеваний периферической нервной системы, требующее в каждом пятом случае проведения полномасштабных реанимационных мероприятий, включая искусственную вентиляцию легких (Пирадов, 2003). При этом СГБ обладает рядом уникальных свойств: являясь приобретённым аутоиммунным заболеванием, он характеризуется монофазным самоограничивающимся течением и благоприятным прогнозом при правильном лечении. В этой связи СГБ должно уделяться особое внимание врачей, исследователей и организаторов здравоохранения.

СГБ входит в число первых семи приоритетных научно-исследовательских направлений в мировой неврологии, включён в европейский перечень орфанных болезней: заболеваемость на планете составляет в среднем 1,1 – 1,8 человек на 100 000 населения (McGrogan et al., 2009), однако официальные эпидемиологические данные по России до сих пор отсутствуют, что сдерживает проведение эффективных организационных решений в отечественном здравоохранении.

Ведущим в клинической картине СГБ является синдром острого вялого тетрапареза (ОВТ), причинами которого могут выступать и другие заболевания. Установка точного диагноза в кратчайшие сроки во многих случаях является залогом выздоровления. Однако до сих пор адаптированный для российской популяции дифференциально-диагностический алгоритм обследования данной категории больных не разработан.

За последние 20 лет выделены три основные формы СГБ (Hughes, Cornblath, 2005): острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП), моторная и моторно-сенсорная аксональные нейропатии (ОМАН и ОМСАН). В Европе и странах Северной Америки в большинстве случаев встречается ОВДП (80-90%), тогда как в странах

Азиатско-тихоокеанского региона существенную долю занимают аксональные формы - вплоть до 40% (Kuwabara, 2004). Данные о том, какие формы СГБ наиболее часто встречаются у жителей Москвы и прилегающих к ней областей, где сосредоточена значительная часть населения России, в настоящее время, отсутствуют.

Как показывает опыт работы, за последние десятилетия патологический процесс при СГБ претерпел ряд изменений (Пирадов, Супонева, 2011). Однако в настоящее время нет чёткого представления о том, как именно изменился характер течения этого заболевания. Анализ причин наблюдаемого за последние десятилетия патоморфоза СГБ также является одной из наиболее важных, но все еще нерешенных проблем.

Стратегия и тактика лечения при СГБ базируются на данных мета-анализов, которые продемонстрировали эффективность монотерапии плазмаферезом или внутривенным иммуноглобулином (van der Meche' et al., 1992; Bril et al., 1996; Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre' Syndrome Trial Group, 1997; Diener et al., 2001). Объективной информации о том, позволяет ли современная оснащённость отечественных клиник выполнять эти рекомендации, и на каком уровне в целом осуществляется медицинская помощь пациентам с СГБ в нашей стране, в настоящее время нет. Известно, что во многих учреждениях для лечения СГБ применяется плазмаферез в небольших объемах, с удалением в среднем 0,5-1л плазмы за один сеанс, показавший свою эффективность по сравнению с плацебо (Tharakan et al., 1990), однако сравнение с высокообъёмным плазмаферезом до сих пор никем не проводилось.

Патофизиология восстановления и остаточных явлений при СГБ требует отдельного изучения, поскольку до сих пор нет ясного представления о том, что лежит в их основе при ОВДП, а что при аксональных формах.

Не менее актуально уточнение значимости известных (Koningsveld, 2007, Walqaard, 2011; Petzold, 2009) и поиск новых предикторов неблагоприятного течения и исхода синдрома Гийена-Барре. Все эти проблемы требуют самого

пристального внимания, так как затрагивают основные теоретические и практические аспекты исследуемого заболевания.

Цель работы. Исследование эпидемиологии, клиники, патоморфоза и факторов риска тяжёлых форм СГБ.

Задачи.

1. Исследование эпидемиологии СГБ в отдельных городах и регионах страны.
2. Разработка дифференциально-диагностического алгоритма для острых вялых параличей.
3. Исследование причин патоморфоза СГБ в последнее десятилетие.
4. Оценка эффективности патогенетической терапии при разных формах и степени тяжести заболевания.
5. Комплексный анализ возможностей областных, региональных и московских ЛПУ при оказании диагностической и лечебной помощи с оценкой ее качества у больных с СГБ.
6. Раскрытие патофизиологических механизмов восстановления двигательных функций при разных формах СГБ и определение причин остаточных парезов в отдаленном периоде заболевания.
7. Определение клинических, нейрофизиологических и иммунологических предикторов неблагоприятного течения и исхода заболевания.

Научная новизна.

1. Показана необходимость включения синдрома Гийена-Барре в российский перечень редких (орфанных) болезней.
2. Установлены лидирующие позиции синдрома Гийена-Барре в структуре причин острых вялых параличей в российской популяции.
3. Выделены такие причины патоморфоза СГБ, как изменение спектра триггерных факторов, возрастание доли аксональных форм, улучшение тактики ведения больных в виде проведения патогенетической терапии в большинстве случаев и отказа от кортикостероидов.

4. Показано, что при любых тяжёлых и аксональных формах СГБ достоверно эффективен только плазмаферез в объеме не менее 120 мл/кг.
5. Продемонстрирована необходимость в нейрофизиологическом мониторинге этой категории больных в течение первого года от начала заболевания. Показана высокая прогностическая значимость этого исследования в отношении острого и восстановительного периода.
6. Выявлены иммунологические и дополнены клинические факторы риска. Наиболее информативным нейрофизиологическим предиктором является значение амплитуды М-ответа локтевого нерва, полученное в первые 2 недели от начала заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Заболеваемость СГБ в России сопоставима с мировыми эпидемиологическими данными. Синдром Гийена-Барре может и должен быть включен в российский перечень редких (орфанных) болезней, учитывая его благоприятный прогноз при правильно организованном лечении.
2. Среди всех причин, вызывающих развитие острого вялого тетрапареза, синдром Гийена-Барре занимает лидирующие позиции.
3. Причинами патоморфоза являются: достоверное изменение спектра основных триггерных факторов, запускающих аутоиммунный процесс при СГБ; изменение тактики ведения таких больных. Установлено изменение характера течения СГБ за последнее десятилетие: форма ОВДП стала протекать достоверно легче. Утяжеление произошло за счет роста доли аксональных форм в структуре заболевания.
4. Патогенетическая терапия как в полном, так и редуцированном объеме, улучшает состояние больных с СГБ. Однако при таких жизнеугрожающих и инвалидизирующих состояниях как ОМАН/ОМСАН и тяжёлые формы ОВДП лечение достоверно эффективно только в полном объеме.

5. Более чем у половины пациентов, обследованных в первые 2 недели от начала заболевания, к концу первого месяца регистрируется отрицательная динамика ЭМГ-параметров. ЭМГ-исследование при любой форме СГБ может выявить признаки как аксоно-, так и миелінопатии. Только псевдо- и полифазия М-ответов является патогномичным признаком формы ОВДП.
6. Как при ОВДП, так и при ОМАН/ОМСАН патофизиология замедления восстановления двигательных функций всецело определяется степенью вовлечения в патологический процесс аксонального стержня. Поэтому наиболее информативным ЭМГ-параметром являются амплитуда дистального М-ответа и выраженность спонтанной активности.

Практическая значимость.

Разработанный дифференциально-диагностический алгоритм для острых вялых параличей дает возможность практикующим врачам оптимизировать диагностический поиск, ускоряет постановку окончательного диагноза и сокращает сроки до начала проведения эффективной патогенетической терапии.

Результаты анализа особенностей течения и ответа на патогенетическое лечение позволяют дифференцированно подходить к данной категории больных, а также обеспечить адекватный объем терапии при аксональных и тяжёлых формах СГБ с целью создания условий для наиболее эффективного восстановления утраченных функций и профилактики резидуальных явлений.

Анализ качества медицинской помощи СГБ даёт объективное представление о состоянии этой проблемы в России и позволяет организаторам здравоохранения оптимизировать пути решения для преодоления имеющихся трудностей, а также наиболее рационально подходить к тем возможностям, которые есть в настоящее время в каждом из исследованных регионов.

Информация о сроках восстановления ходьбы, динамике регресса двигательных нарушений дает возможность персонализировать программу реабилитации пациентов с СГБ, принимать решения о продлении нетрудоспособности или присвоении группы инвалидности, назначать комплекс адекватной медикаментозной и восстановительной терапии, обосновывать продолжительность проводимого лечения.

Выявленный перечень предикторов неблагоприятного течения и исходов следует использовать для оптимизации лечебной тактики при данном заболевании, а также при учете возможных и необходимых финансовых затрат.

Реализация результатов работы. Алгоритм дифференциальной диагностики ОВТ, учет факторов риска внедрены в практическую работу научно-консультативного, неврологических и реанимационного отделений ФГБУ «НЦН» РАМН. Основные научно-практические положения диссертации используются в процессе обучения ординаторов, аспирантов, а также при проведении выездных школ, мастер-классов и на научно-практических конференциях в различных регионах Российской Федерации.

Апробация диссертации. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1,2,3,4,5,6 неврологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории профилактики нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и гемостаза ФГБУ «НЦН» РАМН 12.07.2013 г. Материалы диссертации представлены и обсуждены на научных конференциях ФГБУ «НЦН» РАМН (2009, 2011, 2012 гг.); заседании Московского Общества неврологов (2010), научно-практической конференции «Нейроиммунология» (Санкт-Петербург, 2011), I Учредительной конференции Общества специалистов по нервно-мышечным болезням «Актуальные вопросы

диагностики и лечения нервно-мышечных болезней» (2012), конференции «Эндокринные и неэндокринные аутоиммунные заболевания: интеграция и междисциплинарный подход» (2012); российских конференциях «Человек и лекарство» (2010, 2012), Всероссийских Конгрессах «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2009, 2011), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), «Функциональная диагностика – 2012» (Москва), Межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2012), региональной конференции «Внутривенная иммунотерапия в неврологии и ревматологии. Теоретические аспекты, отечественный опыт применения» (Ярославль, 2013), «Нейрофизиологические исследования в клинике» (Москва, 2013); международном курсе по ЭМГ (Словения, 2007), международных конгрессах «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (Москва, 2013), «Основные направления фармакотерапии в неврологии» (Судак, 2013), Meeting of The PNS (Франция, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 2 монографии, 10 глав в книгах и руководствах, 46 статей и тезисов, в том числе 17 в журналах, включенных в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук»,. Получен патент на изобретение, поданы 2 заявки.

Вклад автора в проведённое исследование: лично автором сформулирована идея, составлен план, выбраны методы, проводились социологические, клинические и нейрофизиологические исследования, проспективное наблюдение, анализ медицинской документации, статистический анализ и интерпретация результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации, доклады,

осуществлено внедрение результатов работы в практику и образовательную деятельность.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 305 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 7 глав, отражающих результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, научной новизны, теоретической и практической значимости, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы (16 отечественных и 354 зарубежных источников). Работа содержит 58 таблиц и 34 рисунка.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол №3/13 от 24.03.2013 года.

Материалы и методы исследования.

Для расчёта и анализа заболеваемости собирались сведения (метод социологический – анкетирование) о числе новых случаев СГБ, установленных по критериям ВОЗ (1999) за отчётный период (2010 год) из лечебно-профилактических учреждений 29 городов и областей страны. Число случаев СГБ в городе/области умножалось на 100 тысяч и делилось на численность населения (сведения взяты из предварительных итогов Всероссийской переписи населения 2010 года, опубликованных на сайте www.perepis-2010.ru).

Всего в исследование было включено 422 пациента и 32 человека контрольной группы. Для оценки патоморфоза СГБ исследовано 287 пациентов с установленным диагнозом заболевания (146 мужчин, 141 женщина, в возрасте от 12 до 79 лет, средний возраст 43 ± 16 лет, стандартная ошибка средней 0,98). Пациенты разделены на 2 группы: основная - заболели в период с 2000 по 2010 годы. (187 человек) и группа сравнения – до 2000 года (100 человек). Форма СГБ устанавливалась согласно международным электрофизиологическим критериям R.Hadden (1999) с последующим

анализом ЭМГ-протоколов в динамике в случаях, когда форму при первичном обследовании установить было трудно.

Для создания алгоритма дифференциальной диагностики синдрома ОВТ в исследование включены 135 пациентов, обратившихся в поликлинику НЦН РАМН в период с 2004 по 2008 годы. Критерии включения: остро (до 4 недель) развившаяся мышечная слабость в конечностях не уточнённого генеза. Критерии исключения: снижение уровня бодрствования, наличие пирамидной симптоматики (расширение рефлексогенных зон, клонусы, симптом Бабинского), соматическая патология в стадии декомпенсации. Метод исследования – ретроспективный (анализ медицинской документации). В группу контроля вошли 32 здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту.

1. Клиническое исследование в остром периоде. Анализ триггерных факторов, сезонности, тяжести заболевания в острый период (Североамериканская шкала двигательных нарушений – САШ, 1985) проведены всем больным основной группы. Те же сведения получены при анализе медицинской документации пациентов группы сравнения. Оценка неврологического статуса (шкалы NIS и MRC sum score) и инвалидизации (шкалы INCAT и R-ODS, индекс Бартель) до и после курса патогенетической терапии выполнены всем больным основной группы. Оценивались необходимость и продолжительность ИВЛ и зондового кормления. Сравнивались значения клинической оценки неврологического дефицита по шести шкалам неврологического статуса и инвалидизации до и после проведённого лечения, продолжительности периода восстановления ходьбы с опорой (III стадия по САШ). Проведенное лечение считалось эффективным, если уже на фоне терапии или сразу после было зафиксировано улучшение неврологического статуса, с коротким (< 2 недель) периодом плато или его отсутствием. Эффект был классифицирован как недостаточный, если

проведённое лечение позволило предотвратить нарастание симптоматики, но по окончании терапии улучшения не наступало, а продолжительность периода плато была >2 недель. Терапия считалась неэффективной, если состояние больного продолжало ухудшаться несмотря на лечение.

Для оценки эффективности патогенетической терапии пациенты также были разделены на подгруппы в зависимости от объёма медицинской помощи: получившие лечение в «редуцированном» (37 человек) и «полном» (109 человек) объёме. В первом случае проводился плазмаферез с удалением плазмы не более 70 мл/кг веса на курс лечения. Терапия была оказана в полном объёме при удалении за курс программного плазмафереза не менее 120 мл/кг веса или внутривенной иммунотерапии в дозе 2 г/кг веса (объединены в одну группу в связи с равной эффективностью этих двух методов иммунотерапии по данным международных клинических исследований Hughes et al., 1993). Эффективность патогенетической терапии изучалась в основной группе и в группе сравнения, а также отдельно при ОВДП и ОМАН/ОМСАН. Исследование проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии (заведующий – член-корр. РАМН М.А.Пирадов) и научно-консультативном отделении ФГБУ «НЦН» РАМН (заведующий – к.м.н. В.В.Шведков).

2. Иммунологическое исследование проведено 91 больному основной группы. В остром периоде СГБ (до 4 недель от начала) до курса специфической терапии в сыворотке у всех больных определялись суммарные аутоантитела (IgM+G) к ганглиозидам asialo-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением диагностических наборов GanglioCombi EIA (BUHLMANN, Швейцария). Ответ считался позитивным при уровне аутоантител к ганглиозидам больного по отношению к уровню антиганглиозидных антител стандарта >30%. В этот же период обследовалась сыворотка больных

методом ИФА на содержание антител классов IgA и IgG к *Campylobacter jejuni* (MIKROGEN diagnostic, Германия) и CMV (БИОХИММАК). Ответ считался позитивным при уровне показателя оптической плотности $>0,24$ и $>0,20$ соответственно. Исследование осуществлялось в лаборатории гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБУ «НЦН» РАМН (зав.лабораторией – проф. В.Г.Ионова, исполнители – к.м.н. А.А. Шабалина и врач-лаборант М.В.Костырева), лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ МГМСУ (зав.лабораторией – проф. И.П.Балмасова), лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «РДКБ» Минздрава РФ (зав.лабораторией – д.м.н. Л.А.Грачева, исполнитель – врач-лаборант Л.П.Быкова), лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по Молекулярной медицине СпбГМУ им. акад. И.П.Павлова (зав.лабораторией – к.м.н. С.В.Лапин).

3. Нейрофизиологическое исследование проведено в остром периоде СГБ всем больным основной и группы сравнения в лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН (зав.лабораторией – проф. В.В.Гнездицкий, исполнители – Н.А.Супонева, Э.В.Павлов, Н.Г.Савицкая, Д.А.Гришина). Комплексное ЭМГ исследование проводилось с использованием стандартных встроенных программ на электромиографах Viking Select (фирма Nicolet, США) и Keypoint Clinical System (фирма Medtronic, США) по стандартной методике (Kimura, 2001; Касаткина, Гильванова, 2010; Николаев, 2011). Пациенты основной группы были обследованы в остром периоде дважды (при поступлении в стационар до 2 недель от начала заболевания и к концу острого периода – 1 месяц от начала заболевания). Исследовались двигательные порции *n.n. medianus*, *ulnaris*, *peroneus* и *tibialis*. При стимуляционной ЭМГ оценивались характеристики М-ответов (латентность дистального М-ответа, амплитуда негативной фазы, наличие блоков проведения (БП), дисперсии и псевдо/полифазии М-ответа),

значения скоростей проведения возбуждения по моторным волокнам (СРВ) на дистальных участках. За нормативные значения принимались международные нормы (De Lisa, 1994). БП диагностировался по международным критериям R.Olney (AAN, 1999), дисперсия М-ответа - при увеличении длительности негативной фазы на 30% и более. При игольчатой ЭМГ m.tibialis anterior оценивалось наличие и выраженность спонтанной активности мышечных волокон. Совокупная выраженность потенциалов фибрилляций (ПФ) и положительных острых волн (ПОВ) ранжировалась по степени: лёгкая (единичные ПОВ/ПФ в одной-двух точках вкола), средняя (ПФ/ПОВ в двух-трёх точках) и выраженная (ПФ, ПОВ в более чем трёх точках вкола).

4. Оценка качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с СГБ в России, проведена социологическим методом.

5. Проспективное клинико-нейрофизиологическое наблюдение. Пациенты основной группы в последующем были осмотрены каждые 3 месяца в течение первого года (180 человек), затем каждые 6 месяцев при сохранении остаточных явлений. Срок наблюдения составил в среднем 3 года, максимум – 10 лет. Отслеживались сроки восстановления ходьбы с и без опоры, изучены остаточные двигательные нарушения (мышечная сила в ногах по шкале MRC sum score) через 1 год и более от начала СГБ. Оценивалась динамика изменений электрофизиологических показателей, фиксировались сроки нормализации и исчезновения патологических электрофизиологических феноменов.

6. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 6.0. (Statsoft Inc, USA). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. После теста на нормальность

распределения (тест Shapiro-Wilks W) количественные данные были представлены в виде среднего арифметического и стандартного квадратического отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха ($Me [Me25\%; Me75\%]$). Ассоциация качественных показателей оценивалась с помощью критерия χ^2 Pearson, χ^2 Pearson с поправкой Yets, точного критерия Fisher. Если распределение количественных данных отличалось от нормального, использовались методы непараметрической статистики. Группы сравнивались с помощью Mann-Witney U теста (гипотеза о различиях между группами принималась при $p < 0,05$). Взаимосвязь разных параметров оценивалась с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Spearman (R)). С помощью Receiver Operator Characteristic (ROC) анализа пакета программ MedCalc 12.2.1 (MedCalc Software, Бельгия) определялись пороговые значения ЭМГ-показателей. Учитывались модели с $AUC > 0,7$ при оптимальных значениях чувствительности и специфичности. Для установления зависимости исходов сразу от нескольких предикторов использовались методы нелинейной регрессии.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Эпидемиология синдрома Гийена-Барре в Российской Федерации.

Из 29 включенных в исследование городов и регионов в расчёты были включены 10 (35%), предоставивших сведения обо всех новых случаях СГБ, зарегистрированных в 2010 году. Таким образом, нами была исследована популяция в 9 659 414 человек. Заболеваемость СГБ составила от 0,3 до 2,5 на 100 000 (табл.1). Наиболее точно отражают общую ситуацию в стране данные по Ярославскому региону (1,8 на 100 000), т.к. его основные демографические показатели (численность и состав населения, общие

показатели воспроизводства) соответствуют средним по России (Росстат 2010). Таким образом, заболеваемость СГБ в России не отличается от таковой по всему миру (McGrogan et al., 2009).

Таблица. 1. Результаты эпидемиологического исследования.

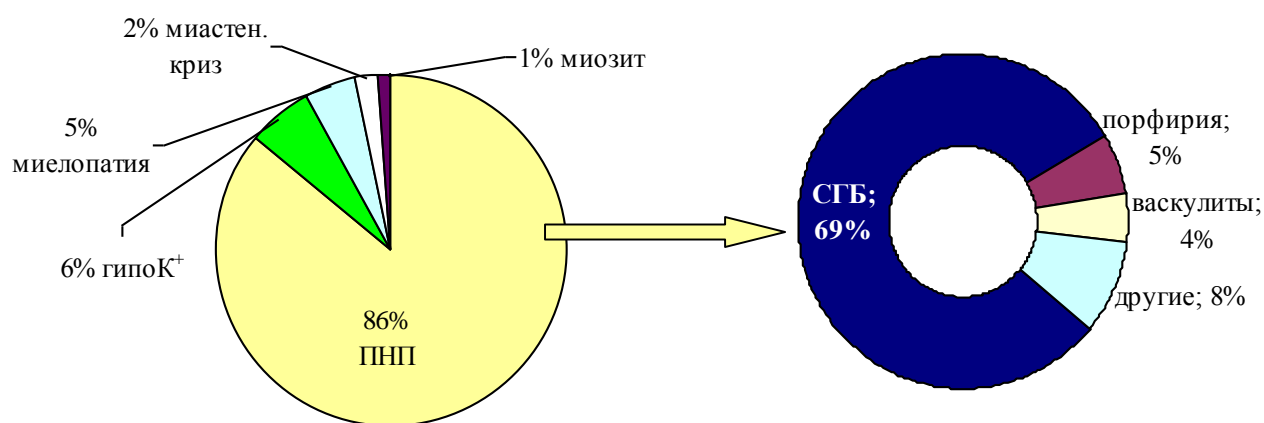
Город/регион	Число новых случаев СГБ, чел.	Численность населения	Заболеваемость СГБ чел. на 100 000 населения [доверительный интервал]
Брянская область	16	1 278 000	1,3 [0,8-2]
Ставропольский край	37	2 786 084	1,3 [1-1,8]
Ярославский регион	24	1 272 485	1,8 [1,3-2,8]
Волгоград	12	1 021 244	1,2 [0,7-2,1]
Пенза	6	517 137	1,2 [0,5-2,5]
Самара	4	1 165 025	0,3 [0,1-0,9]
Сургут	3	306 703	1,0 [0,4-2,9]
Ханты-Мансийск	2	79 410	2,5 [0,8-9,1]
Челябинск	12	1 130 273	1,0 [0,6-1,9]
Элиста	2	103 053	1,9 [0,6-7]

2. Дифференциальная диагностика синдрома острого вялого тетрапареза.

Анализ 135 случаев ОВТ показал, что самой частой его причиной являются полинейропатии (86%, 116 человек), значительно реже – гипокалиемия (6%), острая цервикальная миелопатия (1-7е сутки заболевания) (5%), кризовый дебют миастении (2%), тимогенный миозит (1%). Среди полинейропатий первое место занимает СГБ (69%, 93 человека), на последующих – порфирия (5%), васкулиты (4%) и другие (8%) (рисунок 1).

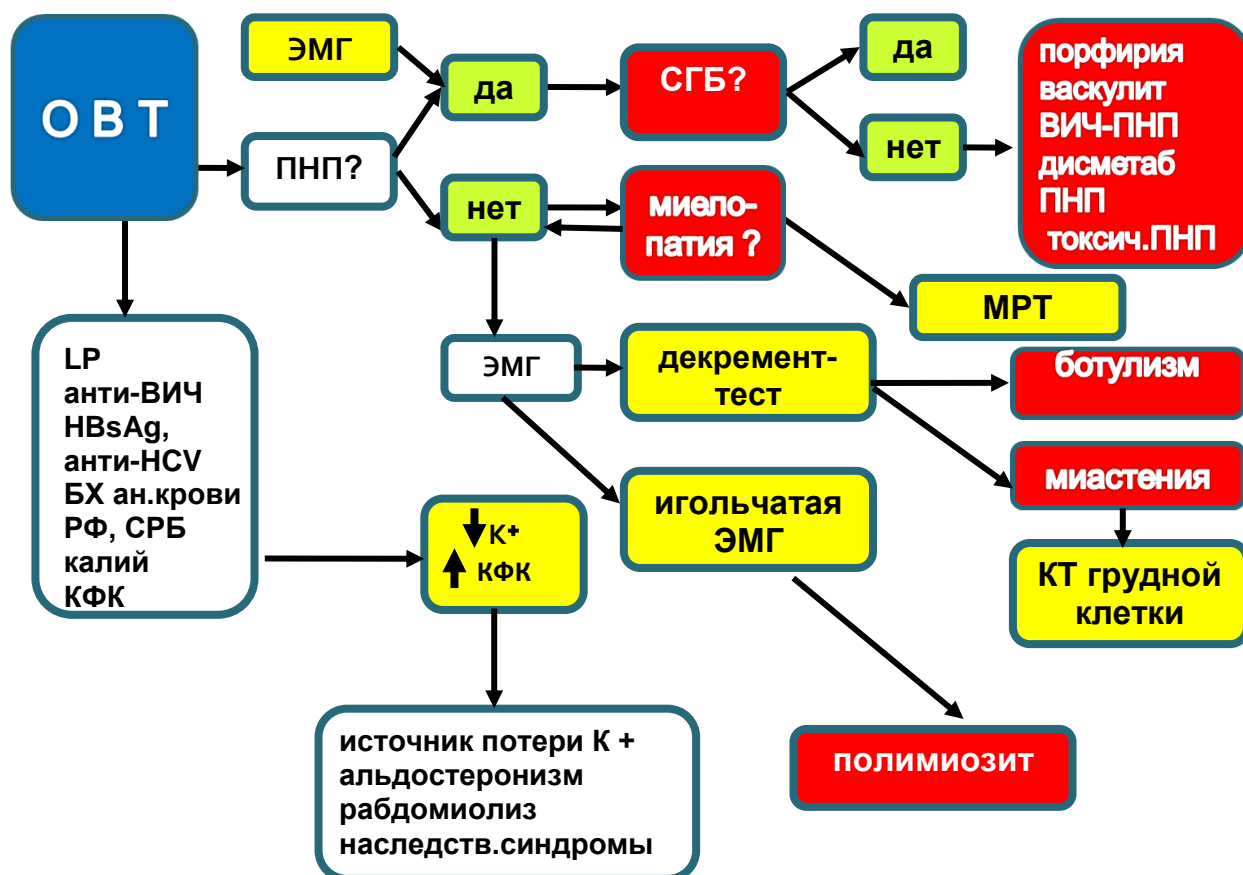
Более детальный анализ позволил выделить причины, не позволившие лечащим врачам установить точный диагноз до обращения в НЦН РАМН. Ошибки были связаны с невозможностью проведения ЭМГ-исследования, а также его недостаточная информативность; отсутствием МР-томографа с величиной электромагнитной индукции >1 Т для исключения очагового поражения спинного мозга; невозможностью проведения в стационаре необходимых лабораторных и инструментальных тестов (качественная реакция мочи на порфибилиноген, спинальная ангиография).

Рисунок 1. Структура причин ОВТ.



Во многих случаях были выявлены дефекты сбора анамнеза и отсутствие чёткого представления о тактике обследования пациентов с данным видом патологии. Последнее обстоятельство послужило основанием для разработки нами алгоритма дифференциальной диагностики ОВТ (рис. 2), который с 2009 по 2012 гг. был внедрён в практику консультирования сотрудниками НЦН РАМН всех пациентов с ОВТ, в том числе с подозрением на СГБ. В результате внедрения алгоритма дифференциальной диагностики ОВТ сократилась доля ошибочных диагнозов, как по уровню поражения, так и по этиологии ОВТ, с 30% (40 случаев из 135) до 3% (4 случая из 190) ($p=0,00001$, Mann-Witney).

Рисунок 2. Дифференциально-диагностический алгоритм для ОБТ.

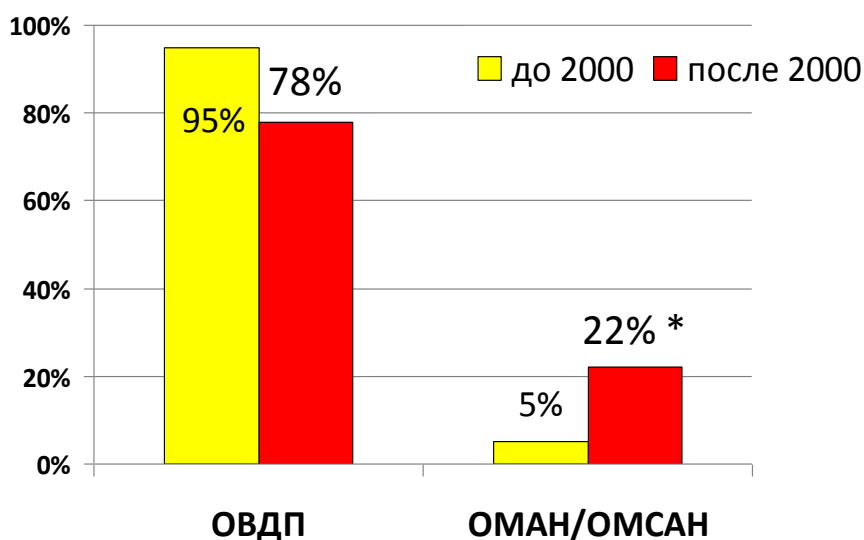


3. Исследование патоморфоза синдрома Гийена-Барре.

Проведён анализ основных клинико-анамнестических характеристик СГБ в основной и группе сравнения. При том, что литературные данные указывают на преобладание мужского пола при этом заболевании (McGrogan et al., 2009), соотношение по полу в основной группе (после 2000г) было 1:1 (92 мужчины и 96 женщин), также как и в группе сравнения (50 и 50 соответственно, $p=0,79$ Pearson Chi-square), что видимо можно рассматривать как гендерную особенность нашей страны. Возраст пациентов основной группы оказался достоверно старше - 47 лет [33; 58], чем в группе сравнения 36 лет [23; 50] ($p=0,00002$, Mann-Whitney U-Test). Вероятнее всего это

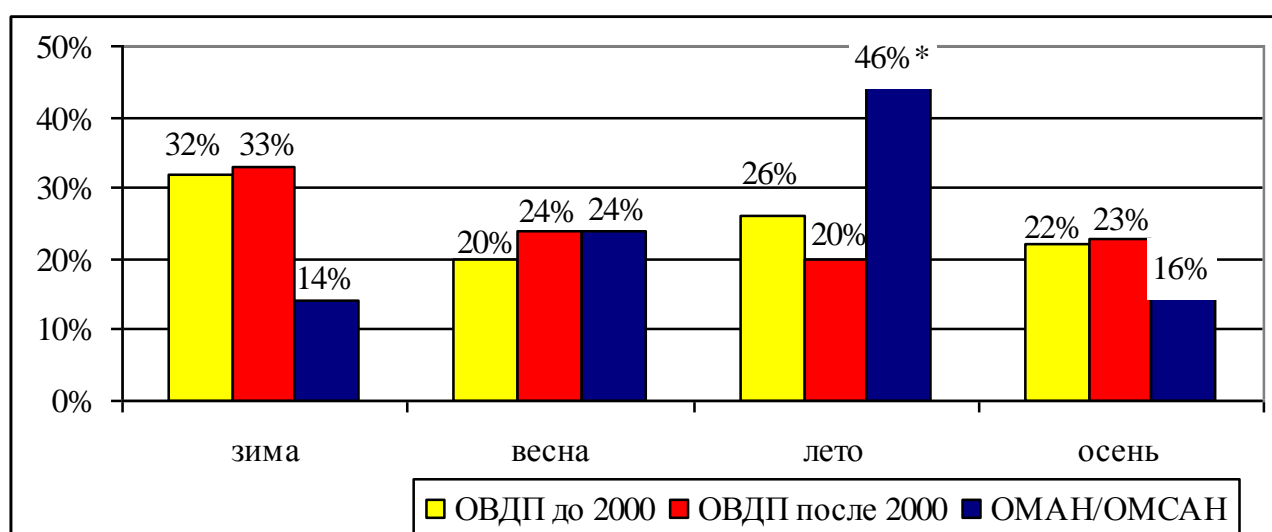
связано с постарением населения во всём мире, в том числе и в России (Демографический ежегодник России, 2010).

Рисунок 3. Структура СГБ до (n=187) и после (n=100) 2000 года.* p<0,05



За последнее десятилетие изменилась структура СГБ: достоверно увеличилась доля аксональных форм (p<0,05) (рисунок 3). В связи с этим другие сравнения проводились с учётом формы заболевания. Оказалось, что ОВДП как в период до, так и после 2000 г. возникает равномерно в течение всего года, тогда как частота ОМАН/ОМСАН в летний период увеличилась в 2 раза, p=0,005, Pearson Chi-square (рисунок 4).

Рисунок 4. Сезонная частота возникновения ОВДП и ОМАН/ОМСАН.



Показано, что за прошедшее десятилетие изменилась представленность триггерных факторов. Так, после 2000 г. в качестве таковых при ОВДП стали достоверно реже выступать ОРЗ (35% против 59%), причём СГБ несколько чаще стал развиваться без провоцирующих факторов (33% против 23%). Достоверно чаще, чем при ОВДП, формам ОМАН/ОМСАН предшествует диарея (36% против 12%, $p=0,00003$ Pearson Chi-square). Иммунологическое исследование пациентов основной группы в 33% случаев обнаружило доказательства острой кампилобактерной инфекции (антитела IgA к *C.jejuni*), которая в свою очередь достоверно коррелировала с предшествующей диареей ($R=0,3$, $p=0,0007$, Spearman).

Подробно был исследован спектр аутоантител к ганглиозидам периферических нервов, представляющим собой мишень для аутоиммунной атаки при СГБ. Оказалось, что положительные результаты этого теста были выявлены чаще при аксональных формах: у 19 пациентов (76%) с ОМАН/ОМСАН против 36 (51%) с ОВДП ($p=0,005$, Mann-Witney). При обеих формах присутствовал практически весь спектр аутоантител, однако анти-GD1b были выявлены в 2 раза чаще при аксональных формах (44% против 20% случаев при ОВДП, различие не достоверно) (таблица 2).

Корреляционный анализ выявил достоверную связь между антителами IgA к *C.jejuni* и анти-GM1 аутоантителами ($R=0,4$, $p=0,0007$, Spearman), и в свою очередь между последними и аксональными формами ($R=0,45$, $p=0,004$, Spearman).

По данным литературы известно, что при ОМАН/ОМСАН аутоиммунный процесс по механизму молекулярной мимикрии запускает *Campylobacter jejuni*, а повреждение структур периферических нервов происходит посредством синтеза аутоантител с последующим формированием циркулирующих иммунных комплексов (Hees et al., 1995; Willison, 2005; Shahrizaila, Yuki, 2011). В нашей работе также была

подтверждена роль *S.jejuni* и аутоантител к ганглиозиду GM1 в патогенезе аксональных форм СГБ в российской популяции.

Таблица 2. Спектр аутоантител к ганглиозидам у пациентов основной группы (n=95).

Аутоантитела к ганглиозидам	ОВДП % (чел.), n=70	ОМАН/ОМСАН % (чел.), n=25
Тест отрицательный	49 (34)	24 (6)*
asialo-GM1	20 (14)	24 (6)
GM1	31 (22)	44 (11)
GM2	10 (7)	8 (2)
GD1a	11 (8)	20 (5)
GD1b	20 (14)	44 (11)
GQ1b	4 (3)	0

* p=0,0005

Тяжесть течения заболевания также претерпела изменения за прошедшее десятилетие. Так, в период до 2000 года 99% больных с ОВДП (94 из 95 случаев) соответствовали тяжёлой форме СГБ (IV и V стадии по САШ), тогда как после 2000 года только 61% были обездвижены и/или нуждались в проведении ИВЛ, а 39% (56 из 145 случаев) были лёгкой или средней тяжести (p=0,00001, Pearson Chi-square). При этом пациенты с ОМАН/ОМСАН оставались неизменно тяжёлыми: 100% и 94% соответственно, достоверно тяжелее ОВДП основной группы (p=0,0004, Pearson Chi-square).

Главными характеристиками тяжёлых форм СГБ являются нарушения жизненно важных функций. За последнее десятилетие необходимость в проведении ИВЛ пациентам с ОВДП сократилась в 3,6 раза (с 54% до 15%, p=0,00001, Pearson Chi-square), продолжительность ИВЛ в 2 раза (медиана 27 суток до 2000 г, 15 суток – после 2000 г, p=0,0045, Mann-Witney),

необходимость в установке назогастрального зонда возникает в 3 раза реже (20% против 62%, $p=0,00001$, Pearson Chi-square). В отличие от ОВДП, при аксональных формах ИВЛ проводится в 2 раза чаще (33% против 15%, $p=0,0001$, Pearson Chi-square), а продолжительность респираторной поддержки – в 6 раз больше (медиана 90 суток против 15 суток, $p=0,000001$, Mann-Witney) (таблица 3).

Таблица 3. Течение СГБ в зависимости от формы и временного периода.

Форма СГБ, период	ОВДП		ОМАН/ОМСАН	
	до 2000 г	после 2000 г	до 2000 г	после 2000 г
Характеристики тяжести				
Лёгкие и средней тяжести формы	1%	39%*	0	4%
Тяжёлые формы	99%*	61%	100%	96%**
ИВЛ, %	54%*	15%	28%	33%**
ИВЛ, сутки	27*	15	78	90**
Ме [25%;75%]	[18; 42]	[10;21]	[60;90]	46;102]
Зондовое питание, %	62%*	20%	40%	38%**
Зондовое питание, сутки	9	9	10	5
Ме [25%;75%]	[5; 13]	[6; 12]	[2; 15]	[3; 11]

$p<0,05$ при сравнении * - ОВДП до и после 2000 года, ** - ОМАН/ОМСАН и ОВДП основной группы

Таким образом, можно утверждать, что за прошедшее десятилетие течение демиелинизирующей формы СГБ стало более лёгким. Это можно объяснить изменением спектра триггерных факторов для ОВДП, что в свою очередь повлекло за собой смену мишеней аутоиммунной атаки и изменение отдельных звеньев патогенеза при данном заболевании. Среди других причин также следует учитывать принципиальное изменение тактики ведения больных с СГБ в нашей стране, произошедшее с конца 1990-х годов - широкое применение плазмафереза и сведение к минимуму ошибочного назначения стероидов. Среди пациентов до 2000 года пероральный

преднизолон получали более половины, после 2000 года – ни в одном случае это лечение не назначалось.

Суммарная доля пациентов с нетипичными вариантами течения СГБ (рецидив, ХВДП с острым началом, волнообразное течение) в период после 2000 года осталась такой же, как и до 2000 года (20% и 22% соответственно, $p=0,367$ Pearson Chi-square), однако частота этих вариантов несколько изменилась (таблица 4). Важно подчеркнуть, что несмотря на значительное увеличение доли тяжелых аксональных форм в последние годы, летальность снизилась в 2 раза – с 7% до 3% ($p=0,03$).

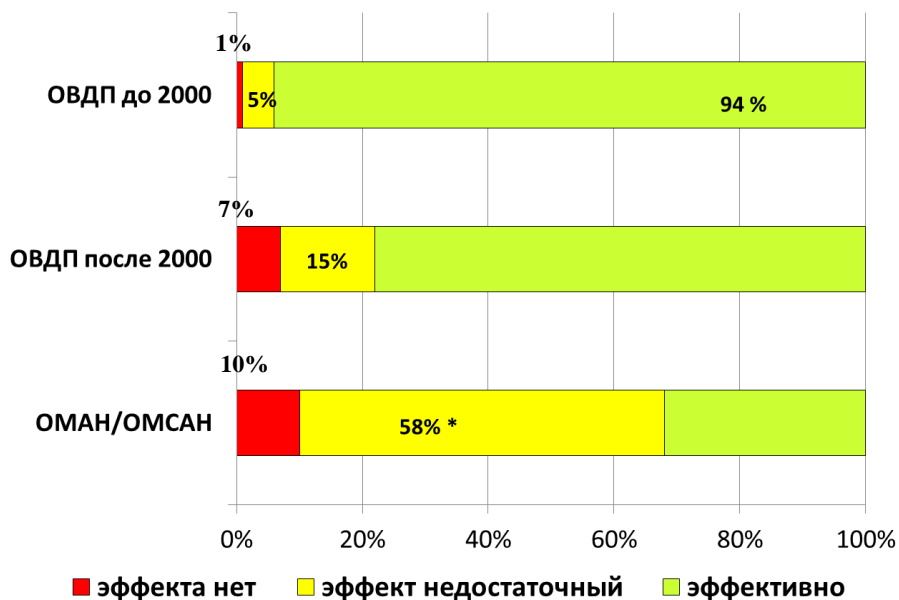
Таблица 4. Нетипичные варианты течения СГБ в основной и группе сравнения (%), чел.), * $p<0,05$.

Группы пациентов, % (чел.)	Типичное течение	Рецидив СГБ	ХВДП с острым началом	Волнообразное течение	Смерть
После 2000 г, n=165	80% (132)	6% (9)	4% (7)	7% (12)	3% (5)
До 2000 г, n=96	78% (75)	3% (3)	2% (2)	10% (9)	7%* (7)

В рамках исследования патоморфоза СГБ проведена оценка эффективности патогенетической терапии у пациентов основной группы и группы сравнения. До 2000 у 99% пациентов с ОВДП лечение было эффективно, после 2000 года – у 93%. При ОМАН/ОМСАН после 2000 года эффект отмечен в 90% случаев. Это положение подтверждается результатами сравнения неврологического статуса по шкалам NIS и MRC sum score, тяжести двигательного дефицита по САШ и степени инвалидизации по шкалам INCAT, R-ODS и индексу Бартель до и после лечения: по всем шести шкалам показатели пациентов с ОВДП и ОМАН/ОМСАН основной группы достоверно улучшились ($p<0,05$).

Таким образом, патогенетическая терапия при СГБ вне зависимости от формы в большинстве случаев остается эффективной, однако качество ответа на проведенное лечение отличается. Так, лечение было недостаточно эффективно, когда нарастание симптоматики прекратилось, но пациент длительно оставался в стабильном состоянии без явного улучшения, что отмечено в 5% случаев ОВДП до 2000 года, и в 15% случаев – после 2000 года (различия не достоверны, $p=1$ Fisher). При ОМАН/ОМСАН недостаточный эффект патогенетической терапии наблюдался в 3,9 раз чаще - у 58% больных ($p=0,0001$, Pearson Chi-square) (рисунок 5).

Рисунок 5. Оценка эффективности патогенетической терапии.



4. Эффективность плазмафереза в полном и редуцированном объеме.

В основной группе 105 человек (76%) были пролечены высокообъемным плазмаферезом (объем удаленной плазмы не менее 120 мл/кг) или внутривенной иммунотерапией в дозе 2 г/кг за курс. Плазмаферез в редуцированном объеме (объем удаленной плазмы не более 70 мл/кг веса за курс) получили 32 человека (24%). В одних случаях выбор иммунотерапии, а

не плазмафереза был связан с недостаточной оснащённостью больниц г.Москвы аппаратурой для проведения плазмафереза, в других – с ограничениями со стороны самого больного (соматическая патология, осложнения в виде тромбоцитопении и проч.). Было проведено сравнение эффективности плазмафереза в полном и редуцированном объёме у трёх категорий больных: с тяжёлыми формами СГБ (104 человек на IV и V стадии по САШ, без учёта формы заболевания), и отдельно по формам – при ОВДП (111 человек) и ОМАН/ОМСАН (41 человек) без учёта тяжести заболевания.

Из 104 пациентов с тяжёлыми формами СГБ (обездвиженные и нуждающиеся в ИВЛ пациенты с ОВДП и ОМАН/ОМСАН) получили лечение в полном объёме 80% (83 человека), 20% (21 человек) – в редуцированном. Исходное состояние больных по всем исследуемым шкалам было одинаково, кроме того, что мышечная сила в проксимальных и дистальных отделах ног у получивших полный объём лечения была достоверно меньше. После плазмафереза в редуцированном объёме состояние больных достоверное улучшилось по всем шкалам, кроме шкалы инвалидизации R-ODS. При этом лечение в полном объёме улучшило показатели по всем шкалам без исключения. После лечения неврологический статус, тяжесть, инвалидизация и сроки восстановления ходьбы с опорой в группах с разным лечением не отличались (таблица 5). Таким образом, пациенты с исходно более грубыми парезами в ногах после патогенетической терапии в полном объёме по своему состоянию и срокам восстановления ходьбы приравнялись к тем, что были исходно легче и получили лечение в редуцированном объёме. Этот факт даёт основание утверждать, что патогенетическая терапия в полном объёме при тяжёлых формах СГБ более эффективна.

Из 111 больных с формой ОВДП 29 человек (26%) получили терапию в редуцированном объёме, 82 (74%) – в полном. Результаты сравнительного анализа показали, что пациенты, получившие терапию в полном объёме,

исходно были тяжелее по параметрам: общий балл, сила в проксимальных отделах рук, сила в проксимальных и дистальных отделах ног (по шкале NIS), сила в руках, ногах и суммарный балл по MRC sum score, инвалидизация в руках и общий балл по шкале INCAT и индексу Бартель. Состояние больных как после редуцированного, так и после полного плазмафереза достоверно улучшилось по всем анализируемым параметрам. После лечения пациенты стали сопоставимы по мышечной силе в руках (шкала NIS) и, что особенно важно, по шкалам инвалидизации INCAT, Бартель и R-ODS (таблица 5). Иными словами, исходно более тяжёлые больные с ОВДП, получив полный объём патогенетической терапии, приблизились к состоянию пациентов, которые были исходно более лёгкими и пролечены в редуцированном объёме. Это даёт основание утверждать, что патогенетическая терапия ОВДП в полном объёме эффективнее, чем в редуцированном.

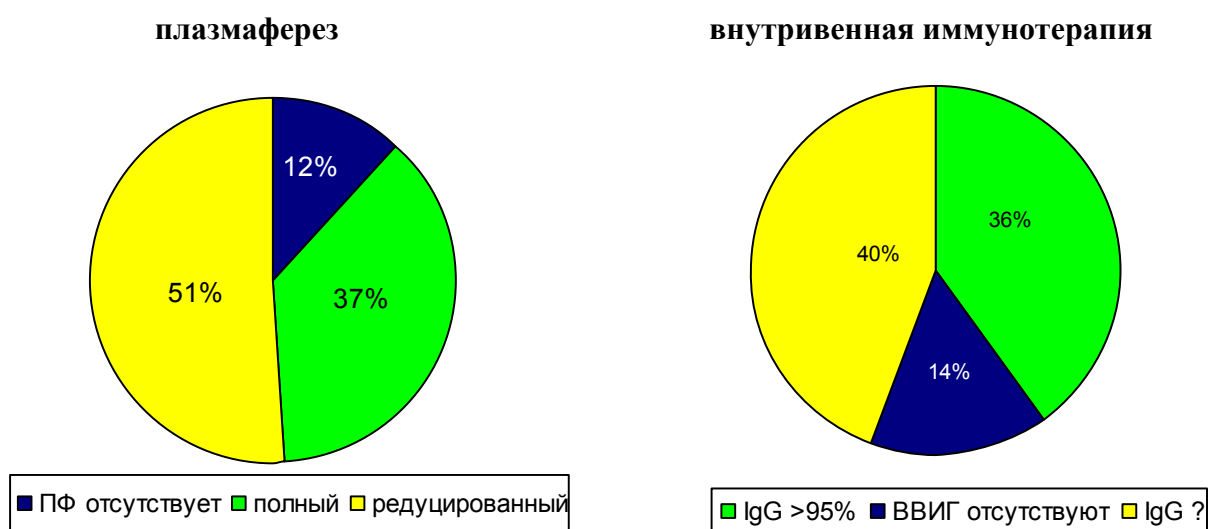
Состояние больных с аксональными формами до лечения как в полном, так и в редуцированном объёме было идентичным. После терапии в группе пациентов, получивших её в полном объёме, достоверно улучшились показатели по всем шкалам неврологического статуса и инвалидизации. Напротив, после лечения в редуцированном объёме положительный результат хотя и был зафиксирован (суммарный балл по шкалам NIS и MRC sum score), однако ни тяжесть (по САШ), ни инвалидизация этих больных достоверно не изменились. Таким образом, при аксональных формах СГБ, характеризующихся наиболее тяжёлым течением, максимально возможного эффекта можно добиться проведением патогенетической терапии только в полном объёме (таблица 5).

5. Качество медицинской помощи, оказываемой при СГБ в России.

Анализ оснащённости российских больниц показал, что из 49 учреждений (центральных и областных), располагающихся в 29 городах и

регионах страны, 94% оборудованы магнитно-резонансным томографом и миографом, т.е. имеются все возможности для установки диагноза СГБ, уточнения формы и проведения дифференциальной диагностики. Имеют в своём составе реанимационное отделение с возможностью проведения длительной ИВЛ (более 1 мес.) 92% клиник. Приоритеты в лечении СГБ отдаются плазмаферезу, аппаратура для проведения которого имеется в 88% больниц (43), однако более чем в половине из них (25) плазмаферез проводится только в редуцированном объёме. В большинстве ЛПУ (88%) есть опыт применения внутривенной иммунотерапии, но при этом в каждой второй больнице выбор падает на лекарственные препараты, содержащие основное действующее вещество (Ig класса G) в следовых или неизвестных количествах («иммуноглобулин человеческий нормальный» Нижегородской ОСП, Габриглобин и др.) (рисунок 6).

Рисунок 6. Характеристика патогенетической терапии при СГБ в России.



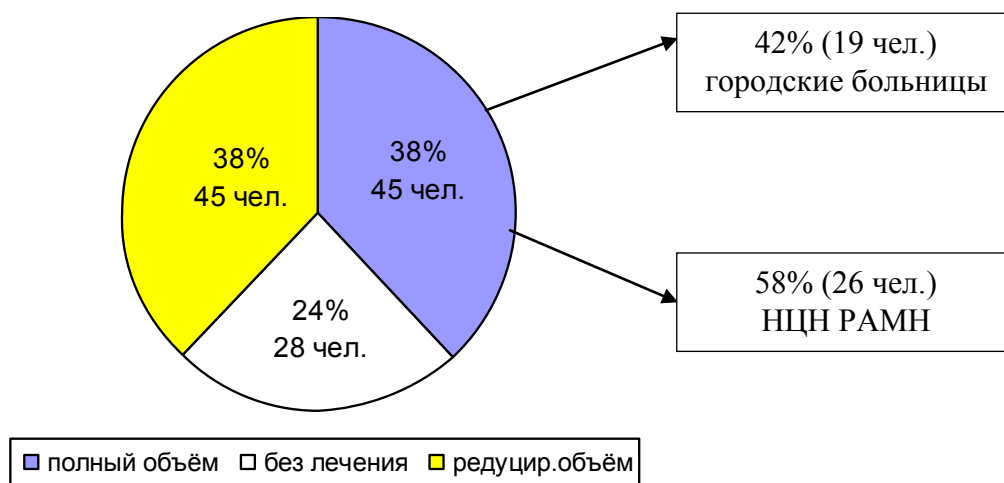
В стандартном регионе страны – Ярославской области, – из 9 больниц, принимающих на госпитализацию больных с СГБ, только 4 оснащены МР-томографом и электромиографом, причём за счёт бюджетных средств нейровизуализация проводится во всех больницах, а электромиография –

только в одной, т.е. данный метод диагностики малодоступен в этом регионе. Оказалось, что в Ярославском регионе всем взрослым пациентам с СГБ в 4 ЛПУ проводится плазмаферез, но только в редуцированном объёме. Детям с СГБ лечение осуществляется полноценно.

Анализ данных в Москве показал, что оснащённость муниципальных ЛПУ не достаточна для диагностики и лечения больных с СГБ: лишь треть из них (11 из 39) оснащены электромиографом, и только 8 больниц могут оказывать помощь больным с тяжёлыми формами СГБ, имея аппаратуру для длительной ИВЛ и высокообъёмного плазмафереза).

Не могут оказывать помощь больным с СГБ 44% больниц г.Москвы (сведения даны по состоянию на конец 2010 года). Однако оказалось, что в эти клиники больные с СГБ госпитализируются довольно часто, и наоборот, ресурсы больниц, оснащённых надлежащим образом, используются недостаточно. Анализируя сведения о 118 москвичах, заболевших в 2010 году синдромом Гийена-Барре, оказалось, что 110 из них были госпитализированы в больницы г.Москвы, 8 – обратились сразу в НЦН РАМН. В результате в полном объёме патогенетическая терапия была выполнена только 45 пациентам (38%), в том числе 9 детям, при этом трём четвертям взрослых (26 из 36, 72%) лечение проводилось в конечном счете в стенах ФГБУ «НЦН» РАМН (рисунок 7).

Рисунок 7. Объем помощи 118 пациентам с СГБ в Москве (2010 год).



Примерно такое же число больных получили терапию в неполном объёме – 45 из 118 (38%), а в каждом четвёртом-пятом случае СГБ в Москве – 24% (28 из 118) - патогенетическая терапия не была проведена вовсе (рис.6). Таким образом, следует констатировать, что качество медицинской помощи больным с СГБ в России, на примере Ярославского региона и Москвы, находится на недостаточно высоком уровне.

6. Патофизиология СГБ в остром периоде и при восстановлении.

Анализ информативности результатов ЭМГ, полученных в первые 2 недели от начала СГБ, показал, что у половины Больных основной группы (49 человек, 53%) при повторном обследовании к концу 1 месяца были зафиксированы отрицательные изменения анализируемых параметров, одновременно представляющие собой максимальную степень их выраженности за весь период болезни. Сравнение значений ЭМГ-параметров локтевого и малоберцового, против ожидания, не выявило достоверной разницы между ОМАН/ОМСАН и ОВДП (таблица 6). Таким образом, было показано, что даже к концу месяца от начала СГБ вне зависимости от его формы у большинства пациентов присутствуют изменения, характерные как для миелинопатии, так и для аксонопатии.

В этой связи необходимо особо подчеркнуть, что для установления формы заболевания было необходимо динамическое ЭМГ-исследование во время острого и восстановительного периодов и комплексная оценка протоколов, что подтверждается мнением и зарубежных исследователей (Uncini et al., 2010; Kokobun et al., 2013).

Таблица 5. Эффективность патогенетической терапии при СГБ: плазмаферез в полном и редуцированном объёме.

Категории больных с СГБ	тяжёлые СГБ			ОВДП			ОМАН/ОМСАН		
	ДО лечения	ПОСЛЕ лечения		ДО лечения	ПОСЛЕ лечения		ДО лечения	ПОСЛЕ лечения	
	РО vs ПО	РО n=21	ПО n=83	РО vs ПО	РО, n=29	ПО, n=82	РО vs ПО	РО, n=16	ПО, n=25
NIS общий балл		▲	●		▲	● #		▲	● #
....проксимальные отделы рук		▲	●		▲	●		▲	●
....дистальные отделы рук		▲	●		▲	●		▲	●
....проксимальные отделы ног	*		●		▲	● #		▲	● #
....дистальные отделы ног	*	▲	●	*	▲	● #	*	▲	● #
....мышечная сила в руках и ногах	*	▲	●	*	▲	● #	*	▲	● #
INCAT сумма баллов		▲	●	*	▲	●	*	▲	●
....в руках		▲	●		▲	●		▲	●
....в ногах		▲	●		▲	●		▲	●
САШ , стадия		▲	●		▲	●		▲	●
MRC , сумма баллов		▲	●		▲	● #		▲	● #
... в руках		▲	●		▲	●		▲	●
....в ногах		▲	●		▲	● #		▲	● #
Индекс Бартель		▲	●		▲	●		▲	●
R-ODS			●		▲	●		▲	●

РО – редуцированный объём, ПО – полный объём, vs – в сравнении

$p < 0,05$ при сравнении пациентов до лечения (*), состояния больных до и после лечения в редуцированном объёме (▲),

до и после лечения в полном объёме (●), состояния после лечения редуцированным и полным объёмом (#)

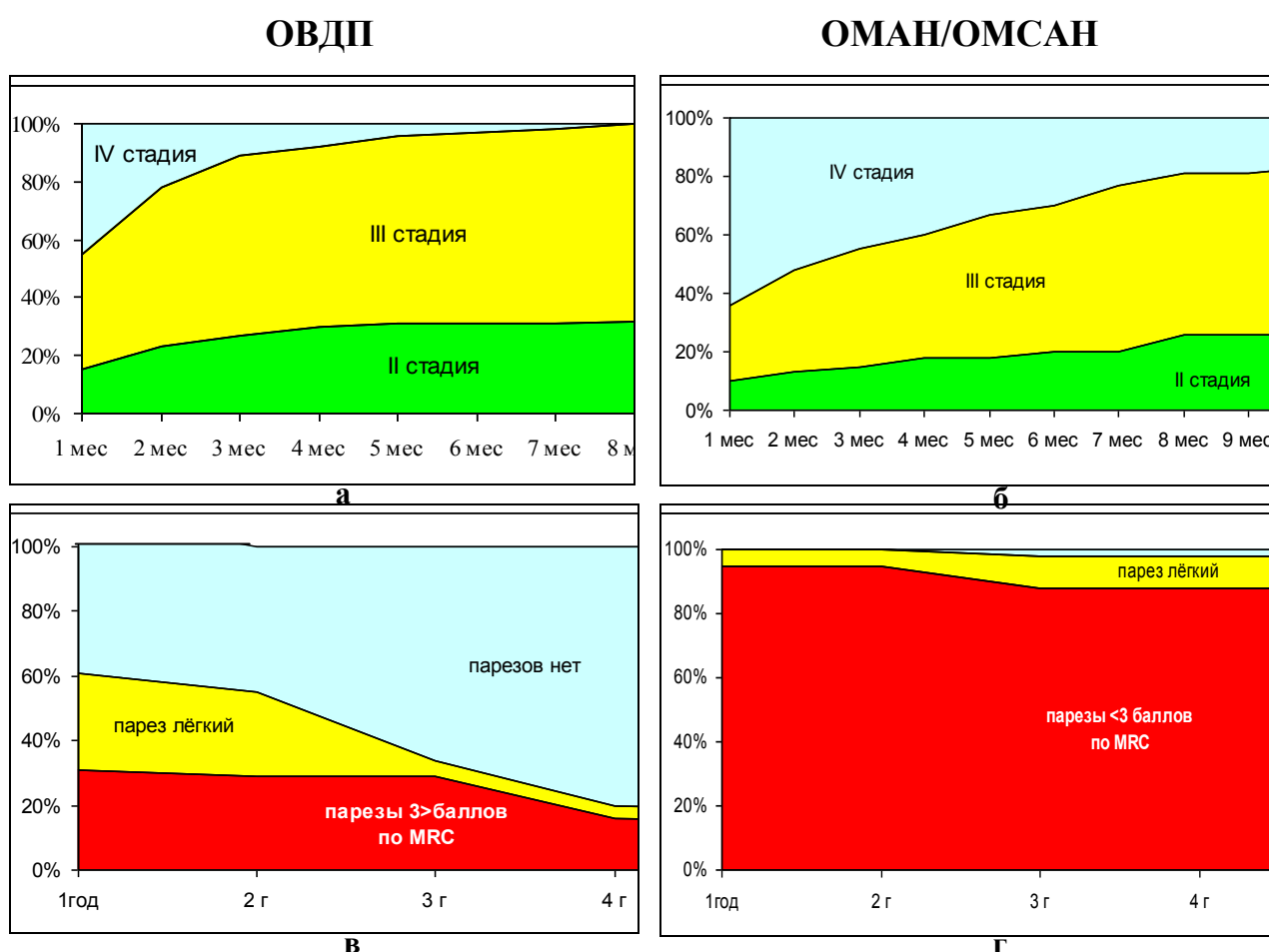
Таблица 6. Результаты ЭМГ-исследования к концу месяца от начала заболевания у больных с ОВДП и ОМАН/ОМСАН (n.ulnaris).

Форма/ ЭМГ-параметры	ОВДП, n=66	ОМАН/ОМСАН, n=27
Срок исследования, сутки от начала СГБ	10 [9; 22]	7 [7; 15]
Локтевой нерв		
Латентность дистального М-ответа, мс	4 [3,4-5,3] (норма до 3,5мс)	3,4 [3; 3,] (норма до 3,5)
Амплитуда дистального М-ответа, мВ	0,8 [0,2; 2,1] (норма свыше 6,0)	0,4 [0; 0,9] (норма свыше 3,5)
СРВ, м/с	32 [22; 39], (норма свыше 50 м/с)	39 [38; 43] (норма свыше 40)
Доля пациентов с БП, %	30%	18%
Полифазия М-ответа	48%	0%

Как и в работах Ogawa et al. 2009, Kokobun et al. 2012, в нашей выборке были пациенты с аксональными формами с блоками проведения, раньше считавшимися обязательной характеристикой ОВДП (Hadden, 1999). У трети пациентов основной группы было выявлено отсутствие возбудимости по малоберцовым нервам, из них в 52% случаев (13 человек) в дальнейшем была диагностирована аксональная форма СГБ, в остальных – ОВДП. Анализ протоколов стимуляционной ЭМГ демонстрирует, что единственной характеристикой, отличавшей ОВДП от ОМАН/ОМСАН, являлось наличие псевдо- и/или полифазии М-ответа. Но основным признаком ОМАН/ОМСАН было наличие спонтанной активности в мышцах (100% случаев), однако надо отметить, что и при ОВДП она встречалась нередко – в 59% случаев, при этом основное отличие между формами было в её характеристиках. При ОВДП ПФ/ПОВ лёгкой или умеренной степени появлялись в среднем на 20 [11; 30] сутки заболевания и при этом достигали своего максимума к 1 месяцу. При ОМАН/ОМСАН спонтанная активность выявлялась раньше – на 14 [10; 18] сутки ($p=0,003$) и всегда имела большую выраженность ($p=0,047$, Mann-Witney). Аксональные формы характеризовались максимальной выраженностью спонтанной активности в 80% случаев (при ОВДП – 50%)

($p=0,0004$). Таким образом, результаты нашего исследования показали, что для установления формы ОМАН/ОМСАН необходимы два электрофизиологических признака: наличие денервационной активности в поражённых мышцах и отсутствие псевдо-/полифазии М-ответов.

Рисунок 8. Динамика восстановления двигательных функций при разных формах СГБ* (а,б) и резидуальный двигательный дефицит при СГБ (в,г) (% пациентов).



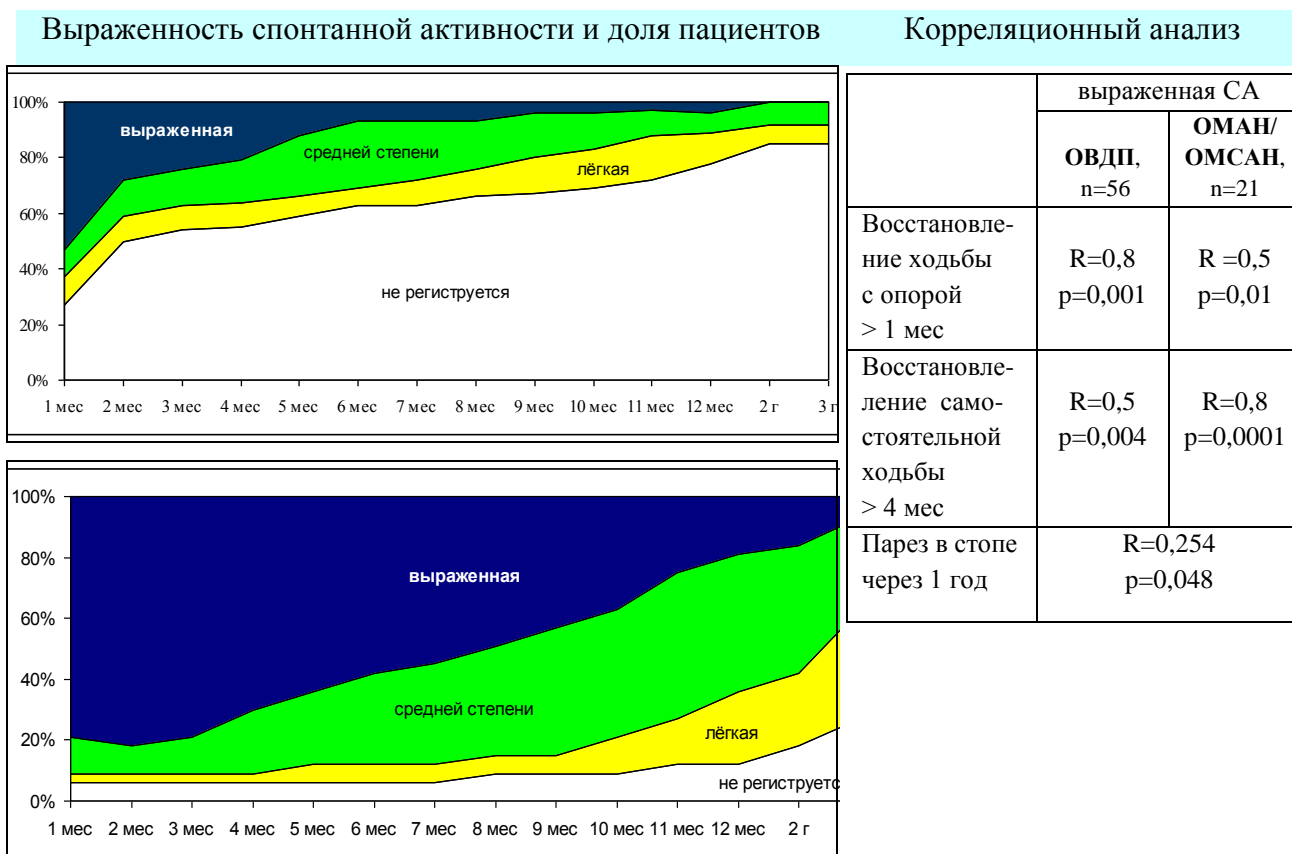
* Стадии двигательных нарушений по САШ: IV – ходьба невозможна, III – ходьба с опорой, II – ходьба без опоры на расстояние 10 м.

Перспективное наблюдение за пациентами выявило достоверные отличия между формами в характеристиках восстановительного периода: ходьба с опорой при ОВДП (III стадия по САШ) ($n=79$) в среднем

восстанавливалась через 30 дней [17; 60] от начала болезни, тогда как при аксональных формах (n=24) – через 105 дней [34; 189] (до 1,5 лет) (p=0,003, Mann-Witney). Темп восстановления самостоятельной ходьбы (II стадия по САШ) при ОМАН/ОМСАН достоверно медленнее, резидуальный двигательный дефицит выражен в большей степени (рисунок 8).

Учитывая, что единственным патофизиологическим критерием, отличающим ОМАН/ОМСАН от ОВДП, является спонтанная активность, была прослежена динамика её выраженности в сопоставлении с клиническими характеристиками восстановительного периода (рисунок 9). Оказалось, что при ОМАН/ОМСАН спонтанная активность сохраняется достоверно дольше, чем при ОВДП: через 6 месяцев она сохраняется в 95% случаев и имеет максимальную выраженность у 65% пациентов, тогда как при ОВДП – у 40% и 10% больных соответственно.

Рисунок 9. Анализ спонтанной активности в m.tibialis anterior при затяжном восстановительном периоде ОМАН/ОМСАН и ОВДП.



Выявлена сильная корреляция между выраженностью спонтанной активностью, замедленным темпом восстановления ходьбы и стойким парезом в стопе через 1 год от начала болезни (рисунок 9). В свою очередь с выраженной спонтанной активностью в *m.tibialis anterior* оказались связаны следующие патологические нейрофизиологические изменения, регистрируемые при обеих формах СГБ: сниженное значение амплитуды М-ответа малоберцового нерва к концу 1 года заболевания ($R=0,8$), персистирующий БП (>6 месяцев) ($R=0,6$), невозбудимость нерва в остром периоде ($R=0,6$). Таким образом, независимо от формы СГБ замедленный темп восстановления и остаточные явления определяются исключительно выраженным аксональным повреждением, индикатором которого является регистрация спонтанной активности, выраженной степени, в остром периоде.

7. Предикторы неблагоприятного течения и исхода при СГБ.

Основываясь на данных литературы и собственных наблюдениях в качестве потенциальных предикторов были взяты в анализ 15 клинических, 7 иммунологических и 16 электромиографических параметров. Проведён корреляционный анализ с 11 характеристиками неблагоприятного течения и исхода СГБ. Достоверно установлены 5 клинических и 3 иммунологических предиктора (табл.9). ROC-анализ ЭМГ-параметров от острого периода (до 2 недель от начала СГБ) показал, что латентности дистального М-ответа, БП и СРВ прогностической значимостью при СГБ не обладают. Напротив, амплитуда дистального М-ответа показала хорошие прогностические возможности (таблица 7).

Таблица 7. Пороговые значения амплитуды М-ответов двигательных нервов (при оптимальных значениях чувствительности и специфичности, ROC-анализ).

Характеристики СГБ/ Амплитуда М-ответа	Срединный	Локтевой	Малобер- цовый	Больше- берцовый
Тяжёлая форма (4 стадия по САШ)	$\leq 2,8$	$\leq 3,2$	$\leq 1,7$	$\leq 2,1$
Необходимость в ИВЛ	-	$\leq 0,7$	-	-
Резистентность к лечению	-	$\leq 0,7$	-	-
Восстановление ходьбы с опорой >3 мес	$\leq 1,3$	$\leq 0,7$	≤ 0	$\leq 0,3$
Остаточный парез ≤ 3 баллов в стопах через 1 год СГБ	$\leq 1,1$	$\leq 0,7$	-	$\leq 0,9$

В целом проведенное исследование показало, что электромиография является не только методом диагностики СГБ, но также с успехом может использоваться в прогнозировании течения этого заболевания на самых ранних этапах.

Таблица 8. Клинические и иммунологические предикторы неблагоприятного течения и исхода СГБ (R, Spearman).

Предикторы / характеристики неблагоприятного течения и исхода СГБ	≥60 лет	Диарея	Тетрапарез за 7 дней	ИВЛ	Резистентность к лечению	Недостаточный эффект лечения	Анти-GD1a	Анти-GM1	С. Jejuni IgA
Тяжёлая форма	0,3								
Необходимость в ИВЛ	0,2		0,3						
ИВЛ > 30 суток			0,2				0,3		0,3
Резистентность к лечению	0,2								
Недостаточный эффект терапии		0,2		0,2					
Восстановление ходьбы с опорой > 3 месяцев				0,4	0,2	0,5	0,3		
Отсутствие ходьбы через 6 месяцев от начала СГБ	0,2		0,2	0,3	0,2	0,2			
Необходимость в посторонней помощи через 6 месяцев	0,3		0,2	0,5	0,2	0,5			
Отсутствие ходьбы через 1 год от начала СГБ	0,2			0,2	0,3				
Необходимость в посторонней помощи через 1 год	0,2			0,4	0,2	0,3		0,3	
Резидуальные парезы через 1 год от начала СГБ	0,3		0,2	0,2		0,6			

ВЫВОДЫ

1. Впервые определена заболеваемость синдромом Гийена-Барре в России на примере популяции в 9 659 414 человек (жители трёх Субъектов Федерации и 7 городов страны), которая варьирует от 0,34 до 2,5 на 100 000 населения в год. В стандартном регионе страны — Ярославской области, демографические показатели которой отражают общую картину по всей России, заболеваемость составляет 1,8 на 100 000 населения.
2. Впервые установлена структура причин острого вялого тетрапареза в российской популяции: СГБ - 69%, гипокалиемия - 6%, острая порфирия – 5%, острая цервикальная миелопатия (1-7-е сутки) - 5%, васкулиты 4%, другие причины – 11%.
3. Впервые разработанный алгоритм дифференциальной диагностики острого вялого тетрапареза, включающий современный комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования, позволяет резко снизить частоту ошибочных диагнозов с 30% до 3%.
4. Установлен факт патоморфоза синдрома Гийена-Барре за последние 10 лет: достоверно увеличился возраст начала болезни (в среднем с 36 лет до 47 лет, $p=0,00002$); изменилась общая структура заболевания (в 4 раза возросла доля аксональных форм, достигнув 22%, $p=0,00004$); в 2 раза снизилась триггерная роль острых респираторных инфекций при ОВДП, $p=0,00001$; сама ОВДП стала протекать достоверно легче (встречаемость её тяжёлых форм уменьшилась на 38%, $p=0,00001$); в 3 раза реже стали развиваться бульбарные нарушения, $p=0,0002$, и дыхательная недостаточность, $p=0,00001$; в 2 раза сократилась продолжительность ИВЛ (в среднем с 27 до 15 суток, $p=0,0003$); тяжесть СГБ в основном стали определять аксональные формы.
5. Патофизиологически аксональные формы СГБ характеризуются наличием денервационной активности в мышцах и отсутствием псевдо-/полифазии М-ответа, регистрируемых при обязательном динамическом ЭМГ-

исследовании. Доказана ассоциация предшествующей диареи, вызванной *Campylobacter jejuni*, с наличием аутоантител к ганглиозиду GM1 ($p=0,0001$) и аксональными формами СГБ ($p=0,005$). Это подтверждает единые патогенетические механизмы развития ОМАН/ОМСАН в мире, в том числе в России.

6. Патогенетическая терапия плазмаферезом в ранние сроки заболевания как в редуцированном, так и в полном объеме в 90% случаев определяет улучшение состояния больных с СГБ. При ОМАН/ОМСАН и тяжёлых формах ОВДП только полный объем патогенетической терапии достоверно уменьшает неврологический дефицит и снижает степень инвалидизации.
7. Для оказания качественной медицинской помощи при СГБ необходимо оснащение отечественных клиник аппаратурой для высокообъемного плазмафереза или проведение внутривенной иммунотерапии с использованием препаратов, содержащих Ig G не менее 95%, что выполняется пока лишь в половине стационаров.
8. Замедленный регресс и резидуальные парезы при СГБ определяются исключительно повреждением аксонального стержня вне зависимости от формы заболевания. Различия между формами СГБ касаются качественных характеристик спонтанной активности: в остром периоде при ОМАН/ОМСАН она встречается в 100% и имеет максимальную выраженность в 80% случаев, а при ОВДП – у 70% и 50% больных соответственно; через 6 месяцев при ОМАН/ОМСАН спонтанная активность сохраняется в 95% и имеет максимальную выраженность в 65% случаев, тогда как при ОВДП – у 40% и 10% больных соответственно.
9. Прогноз для СГБ наиболее точно определяется при комплексной оценке результатов клинических, иммунологических и нейрофизиологических исследований. Неблагоприятное течение и исход ассоциированы с возрастом старше 60 лет, предшествующей диареей, необходимостью в

ИВЛ, развитием грубого тетрапареза в течение 7 дней от начала болезни, неэффективностью патогенетической терапии, позитивными тестами на антитела IgA к *C.jejuni* и аутоантитела к GM1 и GD1a ганглиозидам, а также выявленными пороговыми значениями амплитуды М-ответов, где максимальной информативностью обладает локтевой нерв.

10. Своевременная диагностика и правильно организованная медицинская помощь позволяют снизить летальность при синдроме Гийена-Барре, включая его аксональные формы, до 3 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении в стационар пациента с клиникой острого вялого тетрапареза следует в первую очередь подозревать СГБ. Для дифференциальной диагностики рекомендуется использовать предложенный алгоритм и перечень обследований.
2. Всем больным с подозрением на СГБ требуется проведение стимуляционной ЭМГ в первые 2 недели от начала заболевания с обязательным исследованием как минимум трёх двигательных нервов — локтевого, малоберцового и большеберцового. При выявлении амплитуды М-ответа локтевого нерва $<3,2$ мВ, большеберцового нерва $<2,1$ мВ, пациента следует расценивать как угрожаемого по развитию тяжёлой формы, при значениях амплитуды $<0,7$ мВ и $0,9$ мВ соответственно — угрожаемого по развитию дыхательной недостаточности.
3. Игольчатую ЭМГ с оценкой спонтанной активности целесообразно проводить через 1 месяц от начала заболевания. Наличие в этот период спонтанной активности выраженной степени в *m.tibialis anterior* может свидетельствовать о возможности неполного регресса пареза этой мышцы. В таких случаях рекомендуется как можно раньше начинать

проведение реабилитационных мероприятий, направленных на предотвращение развития контрактур и атрофии мышц стоп.

4. Всем пациентам с аксональными и тяжёлыми формами ОВДП необходимо обеспечить проведение патогенетической терапии исключительно в полном объёме — плазмаферез с удалением плазмы не менее 120 мл/кг веса пациента на курс лечения, внутривенный иммуноглобулин человека с содержанием IgG >95% в курсовой дозе 2 г/кг.
5. При ОВДП лёгкой и средней степени тяжести допустимо проводить плазмаферез в редуцированном объёме (70 мл/кг на курс лечения). Во всех случаях СГБ следует воздержаться от назначения кортикостероидов,
6. При обследовании пациента с СГБ рекомендуется исследование на антитела к ганглиозидам GM1 и GD1a. В случае предшествующей диареи – исследование антител класса IgA к C.jejuni. Положительные тесты будут свидетельствовать о возможности неблагоприятного течения острого периода заболевания.
7. Пациенты, имеющие факторы риска неблагоприятного течения и исхода заболевания (возраст старше 60 лет, диарея в преморбидном периоде, развитие глубокого тетрапареза в течение 7 дней от начала заболевания, наличие аутоантител к ганглиозиду GD1a или ганглиозиду GM1, а также имеющие пороговые значения амплитуды М-ответов по локтевому и большеберцовому нервам) нуждаются в пребывании в многопрофильном медицинском учреждении, оснащённом нейрореанимационным отделением с возможностью проведения длительной ИВЛ, программного плазмафереза в полном объёме и/или внутривенной иммунотерапии в курсовой дозе 2 г/кг веса пациента.
8. В течение первого года от начала заболевания восстановительное лечение и реабилитация пациентов с СГБ должны проводиться максимально интенсивно, с применением методов, улучшающих трофику мышц, способствующих ремиелинизации и реиннервации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М. : Медпресс, 2011. 200 с.
2. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М. : Горячая линия телеком, 2013. 320 с.
3. Супонева Н.А., Никитин С.С. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия // В кн. Хронические нейроинфекции. / Под ред. И.А.Завалишина, Н.Н.Спирина, А.Н.Бойко, С.С.Никитина М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 29 с.
4. Супонева Н.А. Мультифокальная моторная нейропатия // В кн. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. / Под ред. С.С.Никитина.. М. : АБВ-ПРЕСС. 2012. Том 1. 20 с.
5. Супонева Н.А. Парепротейнемические демиелинизирующие полинейропатии // В кн. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. / Под ред. С.С.Никитина. М. : АБВ-ПРЕСС. 2012. Том 1. 14 с.
6. Супонева Н.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия // В кн. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. Том 1. / Под ред. С.С.Никитина. М. : АБВ-ПРЕСС. 2012. 11 с.
7. Супонева Н.А. Стандартное исследование цереброспинальной жидкости // В кн. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. Том 1. / Под ред. С.С.Никитина. М. : АБВ-ПРЕСС. 2012. 15 с.
8. Супонева Н.А. Миастения // В кн. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. 2012. XIII выпуск. 8 с.
9. Супонева Н.А. Полиневропатия // В кн. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. 2012. XIII выпуск. 10 с.
10. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Мультифокальная моторная нейропатия // В кн. Аутоиммунные заболевания нервной системы / Под ред. И.А.Завалишина, М.А.Пирадова. – 30 с. (в печати)
11. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия // Аутоиммунные заболевания нервной системы / Под ред. И.А.Завалишина, М.А.Пирадова. - 39 с. (в печати)
12. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре. // В кн. Аутоиммунные заболевания нервной системы / Под ред. И.А.Завалишина, М.А.Пирадова – 35 с. (в печати)
13. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Алферова В.П. Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата, содержащего корень солодки // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** 2008. № 1. С. 47-51.

14. Супонева Н.А., Комелькова Л.В., Жирнова И.Г., Пирадов М.А., Никитин С.С. Иммунологическое исследование острых и хронических приобретенных полиневропатий // **Аллергология и иммунология**. 2009. № 2. С. 265-266.
15. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий // **Врач**. 2009. № 9. С. 43-44.
16. Никитин С.С., Супонева Н.А., Грачева Л.А., Быкова Л.П. Антитела к ганглиозидам при острых и хронических аутоиммунных полиневропатиях // **Вестник Уральской медицинской академической науки**. 2009. № 2/1. С. 126-128.
17. Никитин С.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А., Павлов Э.В., Куренков А.Л. Синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом: проблемы дифференциальной диагностики // **Клиническая неврология**. 2009. № 2. С. 35-40.
18. Ющук Н.Д., Тимченко О.Л., Морозова Е.А., Балмасова И.П., Гультяев М.М., Говорун В.М., Зиганшин Р.Х., Икрянникова Л.Н., Ильина Е.Н., Климова Е.А., Манжеева С.В., Пирадов М.А., Супонева Н.А., Федькина Ю.А. Совершенствование алгоритма диагностики демиелинизирующих полиневропатий // **Лечащий врач**. 2009. №10. С.31-35.
19. Супонева Н.А., Никитин С.С. Хронические полиневропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями // **Врач**. 2010. № 9. С. 51-54.
20. Супонева Н.А., Никитин С.С., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В., Павлов Э.В. Моноклональная гаммапатия в структуре хронической сенсомоторной полиневропатии неясного генеза: лабораторная диагностика // **Врач**. 2010. № 11. С. 70-72.
21. Зиганшин Р.Х., Арапиди Г.П., Азаркин И.В., Балмасова И.П., Тимченко О.Л., Федькина Ю.А., Морозова Е.А., Пирадов М.А., Супонева Н.А., Ющук Н.Д., Говорун В.М. Протеомные технологии для выявления в сыворотке крови потенциальных биомаркеров аутоиммунных демиелинизирующих полиневропатий // **Биоорганическая химия**. 2011. № 1. С. 36-44.
22. Супонева Н.А., Жирнова И.Г., Комелькова Л.В., Пирадов М.А. Острые и хронические аутоиммунные полиневропатии: исследование гуморального и клеточного иммунитета // **Альманах клинической медицины**. 2011. № 24. С. 41-44.
23. Супонева Н.А., Савицкая Н.Г., Пирадов М.А., Гнездицкий В.В., Павлов Э.В. Сфера применения нейрофизиологических методов в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии // **Функциональная диагностика**. 2012. № 1. С. 85.
24. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. ЭНМГ в оценке прогноза течения и исхода синдрома Гийена-Барре // **Функциональная диагностика**. 2012. № 1. С.84
25. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм //

- Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** 2012. № 4. С. 18-25.
26. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. Синдром Гийена-Барре в городах Российской Федерации: эпидемиология, диагностические и терапевтические возможности региональных клиник // **Здравоохранение Российской Федерации.** 2013. № 1. 19-25.
27. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Тимченко О.Л., Грачёва Л.А., Быкова Л.П., Федькина Ю.А., Костырева М.В., Шабалина А.А., Гришина Д.А.. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена-Барре // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** 2013. № 1. С. 4-11.
28. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Буланова В.А., Баранова Н.С., Спирин Н.Н.. Синдром Гийена-Барре в Ярославском регионе: анализ возможностей оказания диагностической и лечебной помощи пациентам // **Журнал неврологии и психиатрии им.Корсакова.** 2013. № 4. С. 45-49.
29. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Гнедовская Е.В. Качество жизни и социальная адаптация пациентов после синдрома Гийена-Барре // **Журнал неврологии и психиатрии им.Корсакова.** 2013. № 8. С. 61-67.
30. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью // Академия неврологии и инсульта. Альманах 2007. № 2. С. 127-135.
31. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью // Атмосфера. Нервные болезни. 2007. № 1. С. 40-44.
32. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В. Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции // Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова. 2009. с.345.
33. Никитин С.С., Супонева Н.А., Грачева Л.А., Быкова Л.П., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Исследование антиганглиозидных аутоантител у больных с острой и хронической воспалительной полиневропатией // Нейроиммунология. 2009. № 1. С.76-77
34. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. О недостатках в профессиональной подготовке врачей в области диагностики воспалительных полиневропатий в России // Успехи современного естествознания. 2010. № 3. С. 51-52.
35. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 114-115.

36. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Особенности осмотра пациента, дифференциальная диагностика и самые частые причины острого вялого тетрапареза // Нервно-мышечные болезни. 2011. № 1. С. 5-12.
37. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Катамнестическое исследование синдрома Гийена-Барре (клиническая оценка) // Тезисы в сборнике: Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова. 2011. С. 242.
38. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Катамнестическое исследование синдрома Гийена-Барре (нейрофизиологическая оценка) // Тезисы в сборнике: Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова. 2011. С. 243.
39. Супонева Н.А. Лечение тяжёлых полиневропатий // Аннотированный доклад в сборнике: Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова. 2011. С.86-91.
40. Супонева Н.А. Болевой синдром у детей: возрастные особенности оценки, подходы к лечению // Практика педиатра. 2012. Сентябрь. С.34 – 36.
41. Супонева Н.А. Мультифокальная моторная нейропатия // В кн. Краткий справочник невролога. Приложение к клиническим рекомендациям EFNS. М. : АБВ-ПРЕСС. 2012. С. 157-160.
42. Супонева Н.А. Парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии // В кн. Краткий справочник невролога. Приложение к клиническим рекомендациям EFNS. М. : АБВ-ПРЕСС. 2012. С.161-168.
43. Мир-Касимов М.Ф., Ануфриева П.Л., Ключников С.А., Супонева Н.А., Иванова-Смоленская И.А., Гулевская Т.С. Клиническое наблюдение синдрома MERRF с летальным исходом // Атмосфера. Нервные болезни. 2012. № 4. С. 50-54.
44. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Анализ двигательных нарушений в отдаленном периоде синдрома Гийена-Барре // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием, Материалы съезда. 2012. С. 373.
45. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Клиническая оценка последствий синдрома Гийена-Барре в отдаленном периоде // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием, Материалы съезда. 2012. С. 373-374.
46. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Состояние периферического нейромоторного аппарата после аксональных форм синдрома Гийена-Барре на разных сроках давности заболевания // Материалы первой учредительной конференции РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» «Актуальные вопросы диагностики и лечения нервно-мышечных болезней». 2012. С.10.

47. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А.. Электрофизиологические критерии прогноза при синдроме Гийена-Барре // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 3. С. 33-43.
48. Савицкая Н.Г., Супонева Н.А., Остафийчук А.В., Янкевич Д.С. Возможности электромиографии в прогнозировании восстановления при идиопатической невропатии лицевого нерва // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 4. С. 36-42.
49. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. Качество медицинской помощи больным с синдромом Гийена-Барре в России // Материалы первой учредительной конференции РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» «Актуальные вопросы диагностики и лечения нервно-мышечных болезней». 2012. С. 41.
50. Вуйчик Н.Б., Супонева Н.А. Клинико-ультразвуковое исследование периферических нервов при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии // Сборник тезисов. V Всероссийская конференция «Функциональная диагностика». 2013. С. 90-91.
51. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Прогностическая роль электронейромиографии при синдроме Гийена-Барре // Тезисы к конференции «Нейрофизиологические исследования в клинике» памяти проф.Г.А.Щекутьева. 2013. С.31-32.
52. Супонева Н.А. Дифференциальная диагностика острых полинейропатий // Материалы XV Международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии» / Под ред. С.М.Кузнецовой. 2013. С.105-108.
53. Супонева Н.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия // Краткий справочник невролога. Приложение к клиническим рекомендациям EFNS. М. : АБВ-ПРЕСС. 2012. С.149-156.
54. Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре // Краткий справочник невролога. Приложение к клиническим рекомендациям EFNS. М. : АБВ-ПРЕСС. 2012. С.143-148.
55. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Пирадов М.А. Отдаленные неврологические последствия аксональных форм синдрома Гийена-Барре // Материалы первой учредительной конференции РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» «Актуальные вопросы диагностики и лечения нервно-мышечных болезней». 2012. С.40.
56. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Спиринов Н.Н., Буланова В.А., Баранова Н.С. Синдром Гийена-Барре: диагностические и терапевтические возможности муниципальных больничных учреждений Ярославского региона // Материалы первой учредительной конференции РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» «Актуальные вопросы диагностики и лечения нервно-мышечных болезней» 2012. С.42.
57. Супонева Н.А., Савицкая Н.Г., Пирадов М.А., Гнездицкий В.В., Павлов Э.В. Возможности применения электронейромиографии в условиях

отделения реанимации и интенсивной терапии // Материалы конференции «Нейрофизиологические исследования в клинике» памяти проф.Г.А.Щекутьева. 2013. С. 30-31.

58. Suponeva NA, Piradov MA, Grishina DA, Sergeev DV. Recovery, residual symptoms and quality of life after AIDP and axonal forms of Guillain-Barre syndrome in the Moscow region (Russian Federation) // Journal of the Peripheral Nervous System. 2013. № 18. P. 112.

Патенты

1. Пирадов М.А., Гришина Д.А., Супонева Н.А., Савицкая Н.Г., Павлов Э.В. Способ прогнозирования неблагоприятного исхода синдрома Гийена-Барре. Заявка на патент № 069368, рег.номер 2012143217, от 10.10.2012г.

2. Пирадов М.А., Гришина Д.А., Супонева Н.А., Савицкая Н.Г., Павлов Э.В. Способ прогнозирования неблагоприятного течения острого периода синдрома Гийена-Барре. Заявка на патент № 069367, рег.номер 2012143216, от 10.10.2012г. Положительное решение о выдаче патента от 17.07.2013 г.

3. Ющук Н.Д., Балмасова И.П., Тимченко О.Л., Морозова Е.А., Федькина Ю.А., Гультяев М.М., Пирадов М.А., Супонева Н.А. Способ дифференциальной диагностики форм синдрома Гийена-Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии с острым началом. Патент РФ № 2432113 от 27.10.2011 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – блок проведения возбуждения

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

КТ – компьютерная томография

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МРТ – магнитно-резонансный томограф

НЦН – научный центр неврологии

ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ОВТ – острый вялый тетрапарез

ОМАН – острая моторная аксональная нейропатия

ОМСАН – острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия

ОРЗ – острое респираторное заболевание

РО – редуцированный объём

ПО – полный объём

ПОВ – положительная острая волна

ПФ – потенциал фибрилляции

САШ – Североамериканская шкала двигательного дефицита при синдроме Гийена-Барре

СГБ – синдром Гийена-Барре

СРВ – скорость распространения возбуждения

ЭМГ – электромиография

CMV – цитомегаловирус

INCAT – INCAT Overall Disability Sum Score

MRC – Medical Research Council Scale for Muscle Strength

NIS – Neuropathy Impairment Score

R-ODS – Rasch-built Overall Disability Scale

ROC - Receiver Operator Characteristic