

На правах рукописи

ХОРОШУН АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ:
БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА
И РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Специальность 14.01.11 - нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении “Научный центр неврологии” Российской академии медицинских наук.

Научный руководитель:

член-корреспондент РАМН

Пирадов Михаил Александрович

Официальные оппоненты:

Румянцева Софья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии и рефлексотерапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор;

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, кафедра нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор.

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

Защита состоится «2» октября 2012 года в 10.00 на заседании Диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ “НЦН” РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ “НЦН” РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80.

Автореферат разослан «30» августа 2012 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Синдром Гийена-Барре (СГБ) традиционно относят к самоограничивающимся заболеваниям, характеризующимся, в большинстве случаев, спонтанным восстановлением. Распространенность составляет 1-2 случая на 100 000 населения в год. Несмотря на хороший прогноз для выздоровления в целом, у части пациентов присутствуют те или иные остаточные явления, препятствующие возвращению к обычной профессиональной деятельности (Пирадов М.А., 2003). Известно, что чем тяжелее протекает заболевание в фазе нарастания неврологической симптоматики, тем дольше длится период восстановления. Принято считать, что наилучшим прогнозом обладают демиелинизирующие формы СГБ, тогда как аксональные, особенно острая моторно-сенсорная аксональная невропатия, характеризуются более длительным и подчас неполным восстановлением. Данные электронейромиографии позволяют судить о преимущественно демиелинизирующем, либо аксональном варианте заболевания и таким образом прогнозировать в общих чертах динамику развития и течения полинейропатии.

В последние два десятилетия у пациентов с СГБ отмечается вариабельность течения заболевания и его исходов, несмотря на своевременно проводимую специфическую терапию (плазмаферез или иммуноглобулины класса G) (Пирадов М.А., Супонева Н.А., 2011, Khan F. et al., 2010, Walgaard C., 2011). В связи с этим возникает необходимость в создании системы прогнозирования состояния больных на протяжении года от момента появления первых клинических симптомов (Jacobs V.C., 2009). Подобная система, основанная на клинических чертах заболевания, впервые появилась четыре года назад. Согласно ей предикторами плохого восстановления являются три фактора: возраст больных, предшествующая диарея и степень тяжести по шкале нетрудоспособности для пациентов с СГБ (GBS disability score) ≥ 3 стадии через 2 недели после поступления в

стационар (Van Koningsveld et al., 2007). Очевидно, что существующие критерии неблагоприятного прогноза не всегда точны и требуют более детальных дополнений.

В последнее время в мире все большее внимание уделяется определению различных биомаркеров, тропных к нейронам, либо глиальным элементам, показавших в ряде исследований свою эффективность в качестве прогностических критериев. Вместе с тем, существуют лишь единичные работы, связанные с исследованием таких маркеров в качестве предикторов тяжелого течения СГБ.

В 2006г. опубликовано исследование по определению тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных с синдромом Гийена-Барре, согласно которому уровень данного маркера был достоверно выше у пациентов с худшим восстановлением в течение 6 месяцев и коррелировал с оценкой по функциональной шкале R. Hughes (Jin K. et al., 2006). В 2008г. группой итальянских ученых был сделан вывод о том, что повышенный уровень сывороточного глиофибрилярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein (GFAP)) свидетельствует в пользу аксонального варианта заболевания и является неблагоприятным прогностическим фактором (Notturmo F. et al., 2008). В одном из последних исследований определялось содержание в цереброспинальной жидкости двух аксональных биомаркеров (нейрофиламент (NfH) и тау) и двух глиальных (S100B и GFAP), в результате чего была выявлена взаимосвязь между повышением уровня NfH выше 0.73 нг/мл (а также тау-протеина) и затяжным течением заболевания, подразумевавшим невозможность передвигаться через 6 месяцев от начала СГБ (Petzold A. et al., 2009).

Тем не менее, на данный момент не существует однозначных биохимических прогностических критериев затяжного течения СГБ с неполным восстановлением. Комплексное исследование содержания всех выше указанных биомаркеров в крови и цереброспинальной жидкости не проводилось, равно как и сопоставление их концентраций в указанных

биологических средах. Не было попыток прогнозирования глубины максимального неврологического дефицита, в частности грубых бульбарных расстройств, потребности в проведении искусственной вентиляции легких, в зависимости от уровня указанных биомаркеров в стадии начальных проявлений заболевания.

На настоящий момент не вызывает сомнений тот факт, что при переходе СГБ в фазу восстановления одним из ключевых моментов является правильно спланированная нейрореабилитация, в частности физические упражнения (Nicholas R. et al., 2000). Интенсивность подобной реабилитации должна быть строго дозированной, а подходы к ее назначению дифференцированными для пациентов с разными формами синдрома Гийена-Барре (Пирадов М.А., Супонева Н.А., 2011). В случае тяжелого течения заболевания, сопровождающегося значительным снижением мышечной силы и развитием витальных нарушений, активные упражнения становятся невозможны. В этом случае требуется поиск оптимальных решений для осуществления пассивных тренировок в условиях отделений реанимации.

Несмотря на осознание важности проведения адекватной реабилитации у пациентов с СГБ, требующей в ряде случаев специальных тренировочных комплексов, четкие рекомендации по ведению больных с заведомо плохим прогнозом для восстановления не определены, равно как и не разработаны программы роботизированной реабилитации для пациентов с СГБ в целом.

Целью настоящей работы явилось определение прогностической значимости биомаркеров тау-протеина, тяжелых цепей нейрофиламента и глиофибрилярного кислого протеина в развитии и течении синдрома Гийена-Барре, а также разработка реабилитационных алгоритмов при тяжелых формах этого заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить количественно содержание биомаркеров NfH, tau, GFAP в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови в ранние сроки синдрома Гийена-Барре.

2. Определить уровень биомаркеров в сыворотке крови и ликворе, позволяющий прогнозировать необходимость перевода больных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и зондовое кормление.
3. Исследовать перспективы использования данных биомаркеров для прогнозирования длительности ИВЛ.
4. Сопоставить содержание маркеров NfH, tau, GFAP в сыворотке крови и ликворе с динамикой восстановления утраченных функций по данным клинического обследования.
5. Определить эффективные реабилитационные мероприятия для больных с тяжелыми формами синдрома Гийена-Барре.

Научная новизна.

Впервые проведено комплексное исследование содержания биомаркеров тяжелых цепей нейрофиламента, тау-протеина и глиофибриллярного кислого протеина в сыворотке крови у пациентов с синдромом Гийена-Барре, а также сопоставление концентрации указанных маркеров в сыворотке и цереброспинальной жидкости.

Впервые проанализирован уровень маркеров проксимального аксонального повреждения (NfH, tau, GFAP) у больных с СГБ в зависимости от наличия дыхательных и бульбарных нарушений, определены прогностические значения их концентраций, позволяющие уже в дебюте заболевания предвидеть развитие витальных нарушений. Доказана прямая взаимосвязь между длительностью ИВЛ и содержанием GFAP в сыворотке крови и ликворе, взятых при поступлении в стационар. Установлены прогностические значения концентрации GFAP и тау-протеина в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови, которые с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют предвидеть потребность больных с СГБ в проведении длительной ИВЛ с наложением трахеостомы. Определена концентрация NfH в сыворотке крови, позволяющая судить о степени нарушения ходьбы через 6 месяцев от начала СГБ.

Впервые проведена клиническая оценка эффекта роботизированной реабилитации с помощью систем Locomat и Erigo, а также подошвенного имитатора опорной нагрузки «Корвит» у пациентов с тяжелыми формами СГБ. Показана высокая эффективность подошвенной стимуляции с помощью аппарата «Корвит» в лечении нарушений чувствительности и болевого синдрома у пациентов с аксональными и демиелинизирующими формами СГБ, а также в уменьшении выраженности резидуальных сенсорных симптомов по прошествии 6 месяцев.

Практическая значимость.

Предложен новый метод обследования пациентов с синдромом Гийена-Барре в ранние сроки заболевания, позволяющий заблаговременно оценить тяжесть неврологических нарушений в стадии нарастания симптоматики, а также через 6 месяцев от начала СГБ. Своевременный прогноз течения заболевания позволит планировать тактику ведения больных с тяжелыми формами синдрома Гийена-Барре уже при поступлении в стационар.

Показана высокая прогностическая ценность определения маркеров проксимального аксонального повреждения в сыворотке крови, как более информативного и доступного метода по сравнению с исследованием ЦСЖ.

Установлены биохимические предикторы, предсказывающие необходимость перевода на зондовое кормление и ИВЛ, в том числе длительную, с наложением трахеостомы.

Разработана оригинальная схема реабилитации больных с СГБ с помощью подошвенного имитатора опорной нагрузки «Корвит».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Маркеры проксимального аксонального повреждения (тяжелые цепи нейрофиламента, тау-протеин и глиофибрилярный кислый белок) могут быть использованы в качестве предикторов тяжелого течения синдрома Гийена-Барре и реабилитационного прогноза. С помощью указанных биомаркеров можно прогнозировать вероятность перевода больных на ИВЛ, зондовое кормление, проведение трахеостомии.

2. Подошвенный имитатор опорной нагрузки «Корвит» является эффективным средством немедикаментозной коррекции нейропатического болевого синдрома и расстройств чувствительности у пациентов с синдромом Гийена-Барре в острой стадии, а также способствует уменьшению доли резидуальных сенсорных нарушений.

3. Реабилитация с применением роботизированных систем Locomat и Erigo у больных с тяжелыми формами синдрома Гийена-Барре не дает каких-либо особых преимуществ в восстановлении двигательного дефицита ни в ближайшем, ни в отдаленном периоде заболевания.

Диссертационное исследование «Синдром Гийена-Барре: биохимические маркеры прогноза и реабилитация» одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол № 14/09 от 23.12.09 г.

Апробация работы.

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников отделения реанимации и интенсивной терапии, 1, 2, 3, 5, 6 неврологических и научно-консультативного отделений, лабораторий клинической нейрофизиологии, гемореологии и нейроиммунологии ФГБУ «НЦН» РАМН 09.07.2012 г. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на II Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2011), конференции молодых ученых ФГБУ «НЦН» РАМН 26.01.2012, на X Всероссийском съезде неврологов (Нижний Новгород, 2012).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК. Заявлено 3 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, полученных результатов, обсуждения и выводов.

Работа иллюстрирована 22 таблицами и 17 рисунками. Библиография включает в себя 145 источников, из них 17 отечественных и 128 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты. В исследование включено 52 больных с синдромом Гийена-Барре в возрасте от 19 до 73 лет (Me=50 [LQ=33, UQ=61]), среди них 25 мужчин (48%) и 27 женщин (52%). Клиническое обследование больных с СГБ проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ФГБУ «НЦН» РАМН. Электронейромиографическое исследование проводилось в лаборатории клинической нейрофизиологии, а у больных, находящихся на ИВЛ, непосредственно в ОРИТ ФГБУ «НЦН» РАМН. Биохимические методы исследования осуществлялись в лаборатории гемореологии и гемостаза ФГБУ «НЦН» РАМН.

Методы.

Клинико-нейрофизиологическое обследование.

Всем больным при поступлении в ФГБУ «НЦН» РАМН проводился комплексный неврологический осмотр с оценкой по международным шкалам: Североамериканской Шкале двигательного дефицита (САШ), шкале Neuropathy Impairment Score (NIS), а также исследование шести мышечных групп, рекомендованных для функциональной оценки при СГБ (Kleyweg R.P. et al., 1991) по шкале Medical Research Council sumscore (MRC). Стадия заболевания по САШ характеризовала мобильность пациентов с СГБ от 0 (норма) до 5 стадии (потребность в проведении ИВЛ). Результат по шкале NIS представлял собой балльную оценку степени парезов, угнетения сухожильных рефлексов и чувствительных нарушений в диапазоне от 0 (норма) до 244 (максимальная выраженность симптомов полинейропатии). Результат по шкале MRC имел значения от 0 (тетраплегия) до 60 (норма) и был использован для оценки риска неполного восстановления по модифицированной шкале выхода при СГБ (mEGOS, табл. 1) у всех включенных в исследование пациентов.

Таблица 1.

Modified Erasmus GBS Outcome Scores (mEGOS)

| Прогностический фактор | Баллы |
|---|--------------|
| <i>Возраст начала заболевания</i> | |
| ≤ 40 лет | 0 |
| 41-60 лет | 1 |
| > 60 лет | 2 |
| <i>Предшествующая диарея</i> | |
| наличие | 0 |
| отсутствие | 1 |
| <i>Результат по MRC при поступлении</i> | |
| 51-60 | 0 |
| 41-50 | 2 |
| 31-40 | 4 |
| 0-30 | 6 |
| mEGOS | 0-9 |

Оценка по системе mEGOS ≥ 7 баллам считалась прогностически неблагоприятной.

Для верификации формы СГБ всем больным было проведено комплексное электронейромиографическое обследование (ЭНМГ) на приборах Keypoint Clinical System, Keypoint Net (Medtronic, USA) и Viking Select (Nicolet, USA). Исследовались дистальные латентности, амплитуды моторных и сенсорных ответов, скорости проведения, а также поздние ответы (F-волны) по основным длинным нервам рук и ног (срединному, локтевому, малоберцовому, большеберцовому, икроножному) по стандартной методике (Команцев В.Н., Заболотных В.А., 2001). В случае преобладания в неврологическом статусе проксимальных парезов дополнительно исследовались подкрыльцовый и/или бедренный нервы. В качестве нормы были использованы электронейромиографические

показатели, принятые в лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН (De Lisa, 1999). При подозрении на аксональную форму заболевания проводилась игольчатая ЭМГ дистальных и проксимальных мышц рук и ног. Выраженность спонтанной активности оценивалась по стандартной шкале (Kimura J., 1989). Нормы средней длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) определялись по Ludin (1980) с уточнением по Б.М. Гехту (1997).

Через 6 месяцев от начала заболевания все включенные в исследование пациенты были оценены по шкале САШ. Результат САШ ≥ 3 стадии приравнивался к неудовлетворительному восстановлению.

Биохимическое исследование.

У 35 больных с СГБ до начала патогенетической терапии были взяты образцы сыворотки крови и ликвора. Забор крови осуществлялся натошак из локтевой либо подключичной вены в вакуумные пробирки типа Vacuette с активатором свертывания. Сыворотку получали путем центрифугирования на лабораторной центрифуге ОПн-8УХЛ4.2 в течение 15 минут при 3000 оборотах в 1 минуту. Забор цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) осуществлялся в тот же день при проведении люмбальной пункции в соответствии со стандартизированным протоколом сбора и хранения ликвора (Teunissen С.Е., 2009). Образцы сыворотки и ЦСЖ замораживались в морозильной камере низкотемпературного холодильника SANYO MDF-U32V при температуре -58°C . Исследование NfH, tau, GFAP для всех больных проводилось одновременно в лаборатории гемореологии и гомеостаза ФГБУ «НЦН» РАМН с использованием реактивов R&D Systems (США, Канада) и Biovendor (Греция). Использовался принцип «Сэндвич» метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Измерения проводились на иммуноферментном микропланшетном ридере Victor 2 фирмы PerkinElmer (США) на длине волны 450 нм.

Все больные, участвовавшие в биохимических исследованиях, были рандомизированы на группы в соответствии с наличием либо отсутствием

интересующих симптомов (ИВЛ, в том числе, длительная, требующая наложения трахеостомы; бульбарные нарушения, выраженность двигательного дефицита по САШ по прошествии 6 месяцев). Между этими группами проводилось сравнение концентраций указанных биомаркеров в дебюте заболевания.

Реабилитация больных с СГБ.

47 больных с выраженным неврологическим дефицитом (счет по САШ при поступлении ≥ 3 ст.) были включены в исследование различных методов восстановительной терапии при СГБ. Рандомизация на группы проводилась в соответствии с результатом по системе реабилитационного прогноза mEGOS.

Стимуляция опорных зон стопы аппаратом «Корвит» (ООО «ЦАМ», Россия) была проведена 30 больным с СГБ (группа № 1) в возрасте от 19 до 73 лет (Me=53 [LQ=33, UQ=62]), среди которых было 13 (43%) мужчин и 17 (57%) женщин. Подошвенный имитатор применялся курсами по 10 ежедневных сеансов, с постепенным увеличением интенсивности и продолжительности стимуляции. Обязательным условием было отсутствие эмбологенных тромбозов вен нижних конечностей, что в каждом случае подтверждалось данными ультразвукового исследования. У пациентов, вынужденных принимать прегабалин, процедуры стимуляции начинались не ранее 7 суток от момента назначения препарата. Всем пациентам проводился комплексный неврологический осмотр до и после курса стимуляции, включая оценку по шкалам САШ, NIS, TSS, ВАШ. Вычислялась разница значений до и после курса стимуляции (Δ САШ, Δ NIS, Δ TSS, Δ ВАШ), полученные результаты сравнивались между основной группой № 1 и контрольной группой № 1к, которую составили 15 больных с СГБ, не получавших стимуляцию опорных зон стопы, обследованных по такой же схеме в аналогичные сроки заболевания.

Для оценки эффективности реабилитации с помощью роботизированной техники были выбраны 26 больных с тяжелым течением СГБ (максимальный результат по САШ 4-5 ст.) в возрасте от 19 до 71 года

(Me=53 [LQ=36, UQ=62]), не имевших противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем и получавших стандартный курс лечебного массажа и физкультуры. 21 больному (группа №2) проводилась вертикализация на аппарате Erigo (Hocoma, Швейцария), из них 18 пациентов (86%) на момент начала реабилитации были прикованы к постели и 3 человека (14%) уже могли сделать несколько шагов с опорой и поддержкой, однако имели выраженные ортостатические нарушения, затруднявшие передвижение с ходунками.

В группу контроля эффективности вертикализатора (группа № 2к) были выбраны 16 пациентов с СГБ, не занимавшихся на роботизированной технике, таким образом, что статистически достоверных отличий по системе реабилитационного прогноза mEGOS между двумя этими группами не было ($p=0,081$).

Курс занятий на системе «Locomat» (Hocoma, Швейцария) был пройден 13 больными с СГБ (группа №3) в возрасте от 19 до 68 лет (Me=57 [LQ=31, UQ=61]). Все пациенты данной группы приступали к занятиям на «Локомате» по достижении возможности ходьбы либо стояния с поддержкой (счет по САШ 2-4 ст.). Контрольную группу № 3к составили 18 больных с СГБ, не проходивших тренировки на вертикализаторе и «Локомате», с сопоставимым прогнозом по системе mEGOS ($p=0,125$).

Всем пациентам проводился неврологический осмотр с оценкой по шкалам САШ и NIS: для больных основных групп - до начала и после окончания курса терапии, а для больных контрольных групп - с двухнедельным интервалом в аналогичные сроки заболевания. Вычислялась разница результатов по указанным шкалам после курса занятий (Δ САШ, Δ NIS), значения которой в исследуемых группах № 2 и № 3 были сопоставлены с контрольными группами № 2к и № 3к. Также рассчитывалось относительное изменение медианы по шкале NIS как процентное соотношение разницы результатов до и после курса тренировок к исходной оценке до начала занятий в сравниваемых группах (%NIS).

Через 6 месяцев от начала заболевания всем включенным в исследование больным был проведен неврологический осмотр с оценкой по шкалам САШ, NIS.

Учитывая, что 8 больных получали последовательную реабилитацию с применением как вертикализатора, так и «Локомата», по прошествии полугода от начала СГБ было проведено сравнение не только между основными и контрольными группами, но также между больными, получавшими один либо два вида механотерапии.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica версия 7.0, MedCalc 12.1.4.0 (ROC-анализ). Использовались непараметрические методы анализа, описательная статистика с вычислением абсолютного и относительного количества больных, максимального и минимального значений в выборке, медианы, 25% и 75% квартилей. Данные представлены в виде (Me [LQ, UQ]). Для сопоставления двух зависимых групп по количественному признаку применялся критерий Уилкоксона. Для сравнения двух и трех независимых групп по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса соответственно. С целью анализа взаимосвязи двух признаков применялся метод ранговой корреляции Спирмена с построением двумерных графиков рассеяния объектов. Для оценки прогностической значимости биомаркеров, был проведен анализ содержания NfH, tau, GFAP в сыворотке крови и ликворе с помощью ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic curves). Для каждого значения концентрации биомаркера была построена ROC-кривая, по оси абсцисс которой отмечались значения «1-специфичность», а по оси ординат – чувствительность данного показателя. Выбор наиболее ценного показателя осуществлялся в соответствии с площадью под ROC-кривой (AUC). Достоверными считались показатели при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

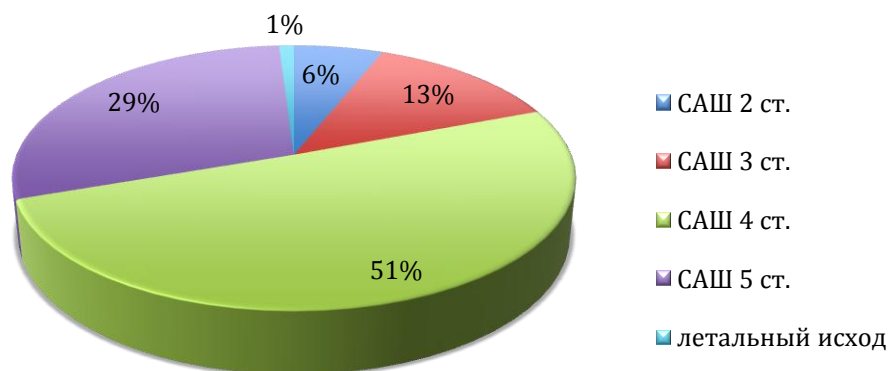
Клинико-нейрофизиологическая характеристика больных.

Среди обследованных нами больных, у 14 пациентов (27%) развитию неврологической симптоматики предшествовала диарея, у 34 (65%) – острое респираторное заболевание и у 4 человек (8%) СГБ развился на фоне полного благополучия.

При проведении комплексного неврологического осмотра с оценкой по международным шкалам результат по NIS у пациентов при поступлении находился в диапазоне от 28 до 199,5 баллов (Me=103 [LQ=63, UQ=130,5]). Счет по шкале MRC в первые сутки пребывания в стационаре имел значения от 0 до 60 баллов (Me=33 [LQ=24, UQ=46]). На основании балльной оценки возраста, предшествующей инфекции и результата MRC для всех больных был определен реабилитационный прогноз по системе mEGOS, числовое выражение которого находилось в диапазоне от 0 до 9 баллов (Me=5 [LQ=3, UQ=7]). Этот результат оказался неудовлетворительным (mEGOS \geq 7 баллов) у 14 пациентов (27%). Выраженность неврологического дефицита по САШ варьировала от 2 до 5 стадии (рис. 1), с преобладанием тяжелых двигательных нарушений (Me=4 [LQ=4, UQ=5]). У 11 больных (21%) неврологическая симптоматика продолжала прогрессировать после поступления в стационар.

Рисунок 1.

Максимальный двигательный дефицит по САШ у обследованных больных.



При проведении электронейромиографии нервов рук и ног у 38 больных (73%) выявлено первично-демиелинизирующее повреждение нервов, у 14 (27%) - первично-аксональное.

Результаты биохимического исследования.

Определение концентрации маркеров проксимального аксонального повреждения (NfH, tau, GFAP) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости было проведено у 35 больных с СГБ (табл. 2). Во всех случаях уровень каждого биомаркера в ликворе оказался выше его содержания в сыворотке.

Таблица 2.

Результаты исследования содержания маркеров проксимального аксонального повреждения у пациентов с СГБ.

| Биомаркер | Ликвор | Сыворотка |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| NfH (нг/мл) | Me=0,303 [LQ=0,092, UQ=1,900] | Me=0,074 [LQ=0,027, UQ=0,300] |
| Tau (пк/мл) | Me=250,5 [LQ=225,0, UQ=312,0] | Me=142,0 [LQ=100,0, UQ=178,0] |
| GFAP (пк/мл) | Me=0,376 [LQ=0,335, UQ=0,475] | Me=0,197 [LQ=0,170, UQ=0,220] |

Была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией NfH в ликворе и сыворотке крови и тяжестью неврологического дефицита при поступлении по шкале САШ ($R=0,424$ ($p=0,014$) и $R=0,467$ ($p=0,005$) соответственно).

В изучаемой выборке были проанализированы нарушения витальных функций. Уменьшение жизненной емкости легких наблюдалось у 29 больных (83%), но лишь 10 пациентам потребовалось проведение ИВЛ, продолжавшейся в наших наблюдениях от 7 до 286 суток (Me=42 [LQ=11, UQ=54]) (табл. 3).

Таблица 3.

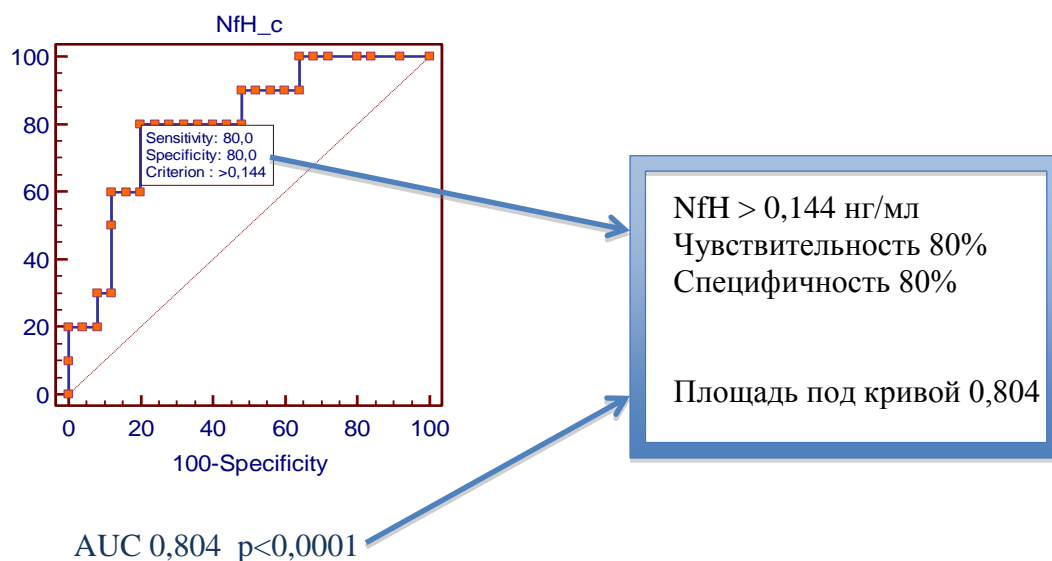
Потребность в ИВЛ у пациентов с СГБ.

| Без ИВЛ | ИВЛ <i>10 больных</i> | |
|-------------------|----------------------------------|--|
| | Длительная | Короткая |
| | С наложением трахеостомы | Без трахеостомы (назотрахеальная интубация) |
| | Me=53 [LQ=52, UQ=86] суток | Me=9,5 [LQ=7,5, UQ=13] суток |
| <i>25 больных</i> | <i>6 больных</i> | <i>4 больных</i> |

При анализе уровня биомаркеров в двух группах - пациентов, нуждавшихся в проведении ИВЛ, и больных, находившихся на самостоятельном дыхании, - были получены достоверные различия по уровню NfH как в ликворе, так и в сыворотке крови, взятых при поступлении, когда еще более чем у половины больных из группы с ИВЛ не успела развиться клиника дыхательной недостаточности. Мы впервые показали, что у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, концентрация тяжелых цепей нейрофиламента в ликворе и сыворотке крови на порядок выше, чем у больных без такой потребности. С помощью ROC-анализа был выбран оптимальный в плане чувствительности и специфичности уровень нейрофиламента сыворотки крови, равный 0,144 нг/мл, превышение которого позволяло бы прогнозировать развитие дыхательной недостаточности с потребностью в проведении ИВЛ (рис. 2).

Рисунок 2.

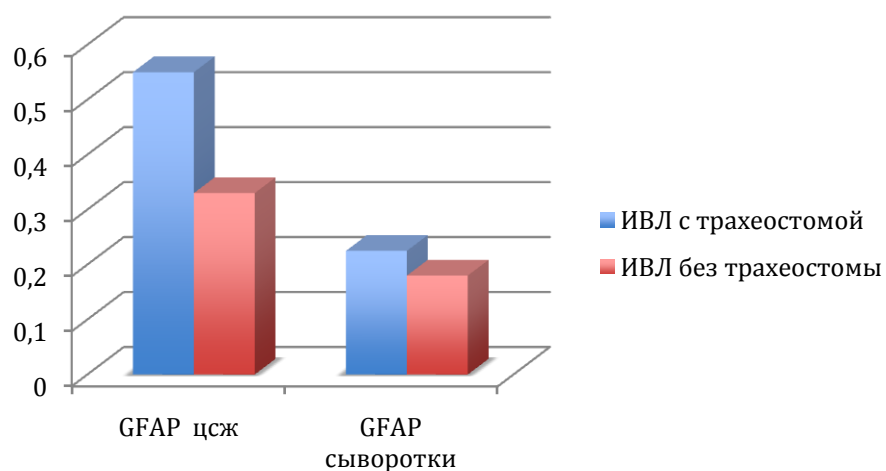
ROC-кривая, построенная для концентрации NfH в сыворотке крови у больных с СГБ, находящихся на ИВЛ.



Мы также провели анализ уровня биомаркеров в подгруппах больных с различной длительностью ИВЛ и выявили достоверные различия в концентрации тау-белка и глиофибрилярного кислого протеина, как в ликворе ($p=0,016$), так и сыворотке крови ($p=0,010$) (рис. 3).

Рисунок 3.

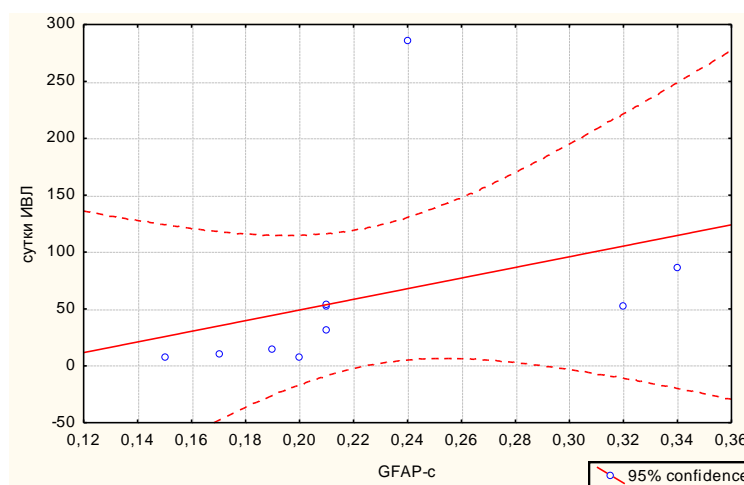
Концентрация GFAP (пк/мл) в ликворе и сыворотке крови у больных с различной длительностью ИВЛ.



При анализе корреляции между уровнем GFAP и длительностью ИВЛ нами была выявлена прямая взаимосвязь между концентрацией данного биомаркера в ликворе и сыворотке крови (рис. 4) и продолжительностью респираторной поддержки ($R=0,820$ ($p=0,007$) и $R=0,825$ ($p=0,003$) соответственно).

Рисунок 4.

График рассеяния объектов исследования при анализе взаимосвязи длительности ИВЛ и концентрации GFAP в сыворотке крови.



С помощью ROC-анализа нами были установлены предельные концентрации GFAP, а также tau-протеина, как в сыворотке крови, так и в цереброспинальной жидкости, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью предполагать потребность больного в длительной ИВЛ и наложении трахеостомы (табл. 4).

Таблица 4.

Прогнозирование длительной ИВЛ с наложением трахеостомы при СГБ.

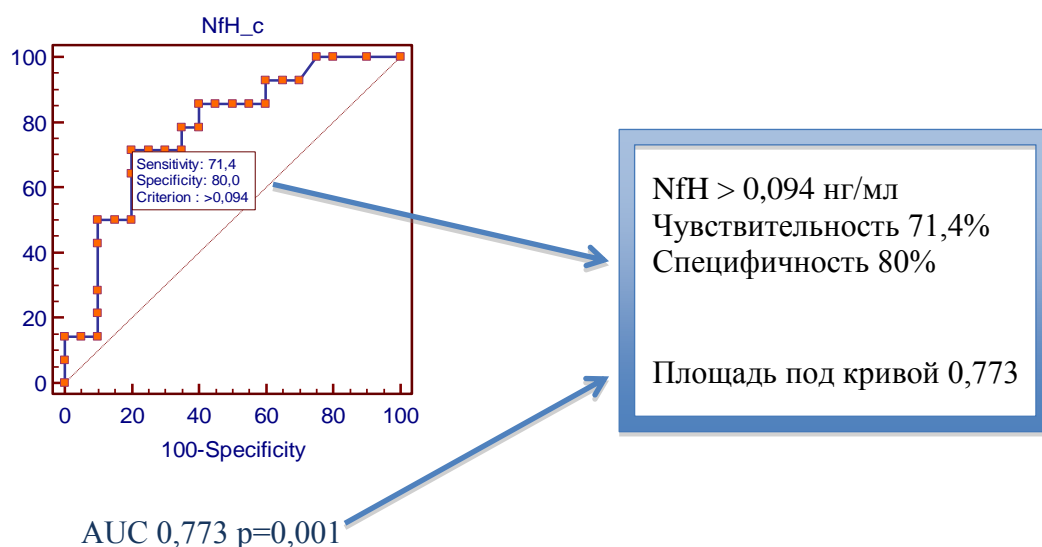
| Биомаркер | Концентрация (нк/мл) | Чувствительность % | Специфичность % | p |
|-----------|-------------------------|-----------------------|--------------------|--------|
| GFAP-цсж | >0,4 | 100 | 100 | 0.000 |
| GFAP-с | >0,2 | 100 | 100 | 0.000 |
| Тау-цсж | >286 | 80 | 100 | 0.0005 |
| Тау-с | >114 | 83.3 | 100 | 0.0044 |

Таким образом, нами впервые в мире показано, что анализ содержания маркеров проксимального аксонального повреждения в ликворе и сыворотке крови позволяет предвидеть вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры и судить о вероятной длительности ИВЛ у больных с различными формами СГБ.

Другим, не менее важным клиническим признаком тяжелого течения СГБ является бульбарный синдром, который в случае несвоевременной диагностики приводит к возникновению аспирационных осложнений. В исследованной нами выборке бульбарные нарушения отмечались у 20 больных (57%), среди них у 14 пациентов были показания к постановке назогастрального зонда. При анализе уровня биомаркеров в группах с зондовым и естественным кормлением, мы установили достоверно более высокую концентрацию NfH в сыворотке крови у пациентов, получавших зондовое питание, а с помощью ROC-анализа (рис. 5) был определен прогностический уровень нейрофиламента 0,094 нг/мл, превышение которого позволяло предвидеть развитие выраженных бульбарных нарушений у пациентов с СГБ.

Рисунок 5.

ROC-кривая, построенная для концентрации NfH сыворотки у больных с СГБ с выраженным бульбарным синдромом



По прошествии 6 месяцев от начала заболевания среди больных с известным уровнем биомаркеров была проведена оценка двигательных нарушений по Североамериканской шкале. 1 больной был исключен из исследования в связи с тяжелой соматической патологией, у 26 больных (76%) восстановилась возможность самостоятельного передвижения (группа А), 8 пациентов (24%) не могли пройти 5м без опоры и поддержки, что приравнивалось к неблагоприятному результату (группа В).

При оценке уровня биомаркеров в сыворотке крови и ликворе, взятых при поступлении в стационар в дебюте заболевания, были выявлены достоверные различия между двумя этими группами больных по нескольким показателям (табл. 5). Была выявлена прямая корреляция между уровнем GFAP ЦСЖ ($R=0,384$, $p=0,029$), GFAP сыворотки ($R=0,360$, $p=0,039$), NfH сыворотки ($R=0,503$, $p=0,003$) и степенью двигательных нарушений через 6 месяцев от начала СГБ, а также обратная корреляционная связь между результатом по САШ и соотношением $NfH_{ликв}/NfH_{сыв}$ ($R= -0,444$, $p=0,011$).

Таблица 5.

Прогнозирование нарушения самостоятельной ходьбы у больных с СГБ через 6 месяцев от начала заболевания.

| Биомаркер | Критическое значение | Чувствительность, % | Специфичность, % | p |
|-----------------------|----------------------|---------------------|------------------|---------|
| NfH сыворотки | >0,144нг/мл | 100 | 80,8 | <0,0001 |
| GFAP сыворотки | >0,205пк/мл | 76,9 | 87,5 | 0,019 |
| GFAP ЦСЖ | >0,395пк/мл | 70 | 100 | <0,0001 |
| $NfH_{ЦСЖ}/NfH_{сыв}$ | $\leq 4,94$ | 100 | 57,7 | 0,0001 |

Как видно из таблицы 5, нейрофиламент в сыворотке крови в качестве маркера реабилитационного прогноза обладает наиболее оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности.

Таким образом, в нашем исследовании показана возможность использования маркеров проксимального аксонального повреждения для прогнозирования течения синдрома Гийена-Барре в фазе нарастания неврологической симптоматики, а также темпов восстановления утраченных функций, таких как самостоятельное дыхание и ходьба. Согласно полученным нами данным, определение указанных биомаркеров именно в сыворотке крови является более чувствительным методом, что в совокупности с простотой получения материала, по сравнению с ЦСЖ, позволит широко применять данный вид исследования на практике.

Реабилитация больных с синдромом Гийена-Барре.

Стимуляция опорных зон стопы аппаратом «Корвит» была проведена 30 пациентам с синдромом Гийена-Барре (группа №1), среди которых 25 человек (83%) были прикованы к кровати и не могли самостоятельно повернуться с боку на бок, при этом девять больных (30%) нуждались в проведении ИВЛ (5 стадия по САШ). Пациенты основной группы до начала курса стимуляции были сопоставимы при оценке по шкалам САШ, NIS, TSS и ВАШ с больными из контрольной группы. В нашем исследовании нарушения чувствительности, включая нейропатический болевой синдром, были выявлены у всех пациентов, в том числе у больных с «чисто моторной» формой СГБ (ОМАН), установленной в соответствии с критериями нейрофизиологического обследования. Следует отметить, что нарушение проведения по чувствительным волокнам нервов нижних конечностей по данным электронейромиографии было выявлено только у 50% больных.

Результаты стимуляции опорных зон стопы аппаратом «Корвит» отражены в таблице 6. При проведении статистического анализа были выявлены достоверные различия после курса стимуляции между группами по

показателям, характеризующим сенсорные нарушения при СГБ, - Δ TSS ($p=0,00005$) и Δ ВАШ ($p=0,0004$), в то время как двигательный дефицит существенно не отличался по сравнению с контролем.

Таблица 6.

Клиническая характеристика больных с СГБ, участвовавших в оценке эффективности подошвенной стимуляции.

| Показатель | Основная группа № 1 n=30 | Контрольная группа № 1к n=15 |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Возраст | Me=53 [LQ=33, UQ=62] | Me=51 [LQ=44, UQ=58] |
| САШ до курса стимуляции | Me=4 [LQ=4, UQ=5] | Me=4 [LQ=4, UQ=4] |
| Δ САШ через 2 недели | Me=0 [LQ=0, UQ=1] | Me=1 [LQ=0, UQ=1] |
| NIS до курса стимуляции | Me=110,9 [LQ=85, UQ=148] | Me=111,5 [LQ=72, UQ=128] |
| Δ NIS через 2 недели | Me=16,2 [LQ=4,5, UQ=32] | Me=13 [LQ=2,5, UQ=36] |
| TSS до курса стимуляции | Me=5,82 [LQ=4,32, UQ=6,99] | Me=4,66 [LQ=2,66, UQ=6,32] |
| Δ TSS через 2 недели | Me=2,165 [LQ=1,0, UQ=2,66] | Me=0 [LQ=0, UQ=1,0] |
| ВАШ до курса стимуляции | Me=7 [LQ=4, UQ=8] | Me=6 [LQ=5, UQ=6] |
| Δ ВАШ через 2 недели | Me=3 [LQ=2, UQ=5] | Me=6 [LQ=5, UQ=6] |

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что у пациентов с “чисто моторной” формой СГБ, особенно в случае тяжелого течения, имеют место чувствительные нарушения в виде интенсивного и

стойкого болевого синдрома. Полученные нами данные согласуются в результатами последних зарубежных исследований болевого феномена у пациентов с СГБ (Ruts A. et al. 2008, 2010), вероятнее всего обусловленного поражением тонких волокон. Однако, в отличие от существующих работ, в нашем исследовании мы также продемонстрировали эффективный способ воздействия на чувствительные нарушения у больных с СГБ.

Следует отметить, что существенного изменения чувствительности верхних конечностей по результатам неврологического осмотра не происходило, что не позволяет говорить о спонтанном восстановлении и еще раз указывает на эффективность подошвенной стимуляции в коррекции сенсорных нарушений.

При оценке характера «сенсорных жалоб» через 6 месяцев от начала заболевания в группе больных, получавших подошвенную стимуляцию, остаточные нарушения чувствительности на ногах субъективно отмечали 12 больных (40%). Среди пациентов, не получавших стимуляцию аппаратом «Корвит», сенсорные расстройства были отмечены у существенно большего числа - 63% больных ($p=0,014$).

Вертикализация на аппарате Erigo (Носота, Швейцария) была проведена 21 пациенту с синдромом Гийена-Барре в возрасте от 19 до 71 года ($Me=53$ [$LQ=36$, $UQ=62$]), вошедшими в группу № 2. Контрольную группу № 2к составили 16 больных с СГБ в возрасте от 28 до 73 лет ($Me=52,5$ [$LQ=34,5$, $UQ=62,5$]), сопоставимых по прогностической системе mEGOS с пациентами группы № 2 ($p=0,083$) и не получавших реабилитацию с применением роботизированной техники. Группы также были сопоставимы при оценке по шкалам NIS ($p=0,055$) и САШ ($p=0,728$). В таблице 7 обобщены результаты неврологического тестирования после реабилитации с применением вертикализатора Erigo.

Таблица 7.

Клиническая оценка больных с СГБ после вертикализации на аппарате Erigo в сравнении с контролем.

| Характеристика | Группа № 2 n=21 | Группа № 2к n=16 | p |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------|
| САШ после вертикализации / 2 нед. | Me=3 [LQ=3, UQ=4] | Me=2,5 [LQ=2, UQ=4] | 0,185 |
| ΔСАШ | Me=1 [LQ=0, UQ=1] | Me=1 [LQ=0, UQ=1,5] | 0,185 |
| NIS после вертикализации / 2 нед. | Me=95,5 [LQ=58, UQ=126] | Me=39 [LQ=25, UQ=86] | 0,011 |
| ΔNIS | Me=13 [LQ=4,5, UQ=23] | Me=13,5 [LQ=6,25, UQ=35] | 0,838 |
| %NIS | - 13% | - 38% | - |

Из таблицы 7 видно, что достоверных отличий между больными, прошедшими полный курс вертикализации, и пациентами, получавшими только стандартную реабилитацию, по большинству показателей нет, а результат по шкале NIS и его относительное изменение (%NIS) даже лучше в группе больных, не занимавшихся на Erigo.

При оценке двигательного дефицита по шкалам САШ и NIS через 6 месяцев от начала СГБ у больных из групп №2 и 2к, достоверных различий также не наблюдалось ($p=0,165$ и $p=0,094$ соответственно).

В дополнение к проведенному анализу мы сравнили результаты оценки по указанным шкалам через 6 месяцев от начала заболевания отдельно у пациентов с неудовлетворительными показателями по системе mEGOS при поступлении. Среди больных, получавших вертикализацию на Erigo, неблагоприятный результат ($mEGOS \geq 7$ баллам) имели 8 человек (38%), в группе контроля таких пациентов оказалось четверо (25%). В этом случае

также не было выявлено достоверных отличий между группами по результатам САШ ($p=0,808$), Δ САШ ($p=0,933$), NIS ($p=1,000$).

Таким образом, реабилитация с применением вертикализатора Erigo не давала преимуществ в восстановлении двигательных функций ног у пациентов с различным реабилитационным потенциалом по сравнению со стандартными методиками и не способствовала улучшению ходьбы по прошествии полугода от начала заболевания.

Восстановительное лечение с применением «Локомата» получали 13 больных с СГБ в возрасте от 19 до 68 лет ($Me=57$ [LQ=31, UQ=61]), составивших группу № 3. Контрольную группу № 3к составили 18 больных с СГБ в возрасте от 25 до 73 лет ($Me=49$ [LQ=34, UQ=61]), сопоставимых с пациентами группы № 3 по прогностической системе mEGOS (U-критерий Манна-Уитни, $p=0,125$), а также по NIS ($p=0,967$), и не получавших реабилитацию с применением роботизированной техники. Результаты реабилитации больных с СГБ на «Локомате» обобщены в таблице 8.

Таблица 8.

Клиническая оценка больных с СГБ после реабилитации на «Локомате» в сравнении с контролем.

| Характеристика | Группа № 3 n=13 | Группа № 3к n=18 | p |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-------|
| САШ после «Локомата» / 2 нед. | Me=2 [LQ=2, UQ=3] | Me=2 [LQ=2, UQ=4] | 0,594 |
| Δ САШ | Me=0 [LQ=0, UQ=1] | Me=1 [LQ=0, UQ=2] | 0,115 |
| NIS после «Локомата» / 2 нед. | Me=52 [LQ=44, UQ=70] | Me=32 [LQ=24, UQ=44] | 0,180 |
| Δ NIS | Me=21,5 [LQ=7,125, UQ=31,75] | Me=12,5 [LQ=6,5, UQ=32] | 0,662 |
| %NIS | - 21% | - 45% | - |

Из таблицы 8 видно, что достоверных различий между группами после окончания двухнедельного курса реабилитации с применением «Локомата» и без него выявлено не было.

Через 6 месяцев от начала СГБ двигательный дефицит у больных, получивших в дополнение к реабилитации цикл занятий на «Локомате», и тех пациентов, которые занимались только лечебной физкультурой, достоверно не отличался.

Учитывая, что у части больных, включенных в исследование реабилитационных программ, проводились занятия как на вертикализаторе, так и на «Локомате» (табл. 9), мы проанализировали выраженность неврологического дефицита по шкалам САШ и NIS через 6 месяцев от начала СГБ следующим образом:

Таблица 9.

Клиническая оценка больных, участвовавших в исследовании эффективности роботизированных систем при СГБ, через 6 месяцев от начала заболевания.

| Показатель | Группа Erigo | Группа Locomat | Erigo + Locomat | p |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|-------|
| САШ через 6 мес. | Me=2 [LQ=2, UQ=4] | Me=1 [LQ=1, UQ=1] | Me=2 [LQ=1, UQ=2] | 0,093 |
| Δ САШ от макс. дефицита | Me=2 [LQ=1, UQ=3] | Me=3 [LQ=3, UQ=3] | Me=2,5 [LQ=2, UQ=3] | 0,054 |
| NIS через 6 мес. | Me=44,5 [LQ=24, UQ=103] | Me=12 [LQ=2, UQ=23] | Me=46 [LQ=28, UQ=75] | 0,424 |

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что занятия на «Локомате», вертикализаторе, а также их последовательная комбинация не дают видимых преимуществ в восстановлении двигательных функций у больных с тяжелыми формами СГБ.

ВЫВОДЫ

1. При тяжелых формах синдрома Гийена-Барре установлена прогностическая значимость биомаркеров аксонального повреждения (тяжелые цепи нейрофиламента – NfH, тау-протеин - tau) и белка астроцитарного ряда (глиофибрилярный кислый протеин - GFAP). Указанные биомаркеры позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью уже в дебюте заболевания прогнозировать развитие тяжелого течения синдрома Гийена-Барре, требующего проведения ИВЛ и зондового кормления.
2. Установлена достоверная прогностическая взаимосвязь уровней тау-протеина и глиофибрилярного кислого белка с длительностью ИВЛ и необходимостью раннего наложения трахеостомы.
3. Наиболее значимым для ранней оценки и прогноза течения синдрома Гийена-Барре является определение тяжелых цепей нейрофиламента в сыворотке крови, которое позволяет не только предвидеть развитие дыхательных и бульбарных нарушений, но и неспособность к самостоятельной ходьбе через 6 месяцев от начала заболевания.
4. Стимуляция опорных зон стопы аппаратом «Корвит» у больных с синдромом Гийена-Барре является эффективным средством коррекции сенсорных нарушений как в остром, так и в отдаленном периодах заболевания.
5. Реабилитация с применением роботизированных систем Locomat и Erigo не оказывает достоверного влияния на восстановление ходьбы у пациентов с тяжелыми формами синдрома Гийена-Барре и не уменьшает доли резидуальных симптомов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение биомаркеров NfH, GFAP и tau рекомендуется проводить всем пациентам с синдромом Гийена-Барре при поступлении в стационар, что дает возможность прогнозировать развитие дыхательной недостаточности и выраженного бульбарного синдрома. Анализ содержания указанных маркеров в сыворотке крови является более чувствительным методом, что в совокупности с простотой получения материала, по сравнению с ЦСЖ, позволит широко применять данный вид исследования на практике.
2. Уровень тяжелых цепей нейрофиламента в сыворотке крови, превышающий 0,144 нг/мл, свидетельствует в пользу тяжелого течения заболевания с развитием дыхательной недостаточности, требующей проведения ИВЛ. Концентрация NfH в сыворотке крови более 0,094 нг/мл позволяет прогнозировать нарастание бульбарного синдрома с развитием угрозы аспирации, что требует проведения зондового кормления.
3. При наличии у больного показаний к интубации трахеи целесообразно определение уровня тау-протеина и GFAP в сыворотке крови и ликворе для планирования респираторной поддержки больным с СГБ. В случае увеличения содержания глиофибриллярного кислого протеина в сыворотке крови и ликворе более 0,2 и 0,4 пк/мл соответственно, а также тау-протеина в сыворотке и ЦСЖ более 114 и 286 пк/мл, требуется решение вопроса о способе проведения ИВЛ в пользу раннего наложения трахеостомы.
4. Рекомендуется определение концентрации NfH и GFAP в сыворотке крови и ликворе с целью прогнозирования восстановительного потенциала у больных с синдромом Гийена-Барре для усиления реабилитационных мероприятий. Уровень NfH более 0,144 нг/мл при уменьшении соотношения его концентраций в ликворе и сыворотке $\leq 4,94$, а также содержание GFAP в сыворотке крови и ЦСЖ более 205 и 395 пк/мл соответственно, ассоциированы с неудовлетворительным

восстановлением двигательных функций.

5. При наличии в клинической картине синдрома Гийена-Барре нарушений поверхностной и глубокой чувствительности, особенно выраженного болевого синдрома, рекомендуется применение подошвенного имитатора опорной нагрузки по разработанной нами схеме.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

1. Хорошун А.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. «Новые технологии нейрореабилитации: стимулятор опорной нагрузки при синдроме Гийена-Барре». *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2012, т.6, №1, с. 20-24.
2. Пирадов М.А., Городецкий В.М., Рябинкина Ю.В., Галстян Г.М., Хорошун А.А. «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и гепарин-индуцированная тромбоцитопения у больного с острой воспалительной полиневропатией (синдромом Гийена-Барре)». *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2012, т.6, №1, с. 41-45.
3. Кунцевич Г.И., Вуйцик Н.Б., Супонева Н.А., Хорошун А.А., Пирадов М.А. «Ультразвуковая картина периферических нервов при острой воспалительной демиелинизирующей форме синдрома Гийена-Барре». *Сборник материалов VI межрегионарной научно-практической конференции «Сердечно-сосудистая патология как междисциплинарная проблема: вопросы и пути решения»*, 2010г., с. 89-90.
4. Хорошун А.А., Пирадов М.А.. «Применение подошвенного стимулятора опорной нагрузки у пациентов с синдромом Гийена-Барре». *Сборник материалов III международного конгресса «Нейрореабилитация-2011»*, с. 182-183.
5. Хорошун А.А., Пирадов М.А.. «Применение подошвенного имитатора опорной нагрузки у пациентов с тяжелыми формами синдрома Гийена-

Барре». Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» 2011, с. 244.

6. Хорошун А.А., Пирадов М.А. «Реабилитация пациентов с тяжелыми формами синдрома Гийена-Барре с применением вертикализатора Erigo (Носома)». Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» 2011, с. 250.
7. Пирадов М.А., Ионова В.Г., Хорошун А.А., Шабалина А.А., Костырева М.В.. «Раннее прогнозирование исходов тяжелых форм синдрома Гийена-Барре». Материалы X Всероссийского съезда неврологов, Н.Новгород, 2012, с. 399.

Заявленные патенты на изобретения:

1. Хорошун А.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. «Способ лечения нарушений чувствительности при синдроме Гийена-Барре» - на стадии проведения экспертизы по существу с 26.03.12. Регистрационный номер заявки 2012106482.
2. Пирадов М.А., Хорошун А.А., Шабалина А.А., Костырева М.В.. «Способ прогнозирования развития нарушений витальных функций при тяжелой форме синдрома Гийена-Барре» - на стадии проведения экспертизы по существу. Регистрационный номер заявки 2012117507.
3. Пирадов М.А., Хорошун А.А., Ионова В.Г., Шабалина А.А., Костырева М.В. «Способ прогнозирования длительности проведения искусственной вентиляции легких у больных с тяжелой формой синдрома Гийена-Барре» - на стадии проведения экспертизы по существу. Регистрационный номер заявки 2012117508.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

GFAP – gliofibrillary acidic protein

mEGOS – modified Erasmus GBS Outcome Score

MRC – Medical Research Council

NfH – neurofilament heavy chains

NIS – Neuropathy Impairment Score

TSS – Total Symptom Score

ВАШ – Визуальная Аналоговая Шкала

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ОМАН – острая моторная аксональная невропатия

САШ – Североамериканская шкала

СГБ – синдром Гийена-Барре

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭМГ – электромиография

ЭНМГ – электронейромиография