

ГЛАВА 3.2.

СИНДРОМ ГИЙЕНА – БАРРЕ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Д.А. Гришина

ФГБНУ «Научный центр неврологии»
Москва, Россия

Эпидемиология синдрома Гийена – Барре

Синдром Гийена – Барре (СГБ) в настоящее время является самой частой причиной острых периферических параличей во многих странах мира, в том числе и в России. Эта нозология входит в число первых семи приоритетных научно-исследовательских направлений в мировой неврологии и включена в европейский перечень орфанных болезней (Govoni V., Granieri E., 2010). Ежегодно в мире СГБ переносят в среднем 1,5–2 человека на 100000 населения в год (Hughes R.A., Rees J., 1997). По приблизительным подсчетам, в России ежегодно заболевают СГБ не менее 2700 человек, в Москве – около 200 пациентов. Заболеваемость в российской популяции, как показали последние исследования ФГБНУ НЦН, согласуется с общемировыми и составляет 1,8 на 100000 человек в стандартном регионе Российской Федерации – Ярославской области (таб. 1) (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2013; Супонева Н.А. и др., 2013).

Таблица 1. Результаты эпидемиологического исследования СГБ в городах РФ (Супонева Н.А. и др., 2013)

Город/регион	Число новых случаев СГБ (чел)	Численность населения	Заболеваемость СГБ чел. на 100000 населения [доверительный интервал]
Брянская область	16	1278000	1,3 [0,8–2]
Ставропольский край	37	2786084	1,3 [1–1,8]
Ярославский регион	24	1272485	1,8 [1,3–2,8]
Волгоград	12	1021244	1,2 [0,7–2,1]
Пенза	6	517137	1,2 [0,5–2,5]
Самара	4	1165 025	0,3 [0,1–0,9]
Сургут	3	306703	1,0 [0,4–2,9]
Ханты-Мансийск	2	79410	2,5 [0,8–9,1]
Челябинск	12	1130273	1,0 [0,6–1,9]
Элиста	2	103053	1,9 [0,6–7]

СГБ – одно из самых тяжелых заболеваний периферической нервной системы, требующее в каждом пятом случае проведения полномасштабных реабилитационных мероприятий, включая искусственную вентиляцию легких. В то же время, данное заболевание характеризуется монофазным самоограничивающимся течением и в подавляющем большинстве случаев при правильной терапевтической тактике – благоприятным прогнозом (Hughes R.A., 2005).

Этиология и патогенез СГБ

В настоящее время практически полностью раскрыт патогенетический механизм развития СГБ. Многочисленные исследования продемонстрировали, что СГБ является дисиммунной полиневропатией, которая может быть спровоцирована различными инфекционными агентами (бактериями, вирусами), а также вакцинацией, оперативными вмешательствами, травмами, стрессом, физической нагрузкой, переохлаждением и т.д. При этом в каждом третьем случае данное заболевание возникает на фоне полного здоровья (Пирадов М.А., Супонева Н.А., 2007).

В большинстве случаев за 1–3 недели до развития СГБ отмечаются признаки того или иного инфекционного заболевания (ОРВИ, грипп, гайморит, бронхит, пневмония, ангина, корь, паротит, краснуха, лимфаденит, сальпингофорит, диарея и другие). Доказано, что основными провоцирующими агентами считаются *Campylobacter jejuni*, цитомегаловирус, *Mycoplasma pneumoniae*, вирусы Epstein – Barr, ЕСНО, Коксаки, гриппа А, гриппа В и герпеса (Jacobs В.С., 1998; Супонева Н.А. и др., 2009).

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*) – грамтрицательная спиралевидная бактерия, которая является одной из ведущих причин развития диареи бактериальной этиологии во всем мире. *C. jejuni* распространена повсеместно. Заражение происходит перорально при употреблении загрязненной воды или зараженного мяса птиц. Первое упоминание о взаимосвязи *C. jejuni* с СГБ датируется 1982 годом, когда появились единичные сообщения о развитии аутоиммунной полиневропатии на фоне острого кампилобактериоза (Molnar G. et al., 1982). Но только спустя ещё 10 лет появились достоверные факты, доказывающих роль *C. jejuni* в развитии СГБ.

Многочисленные серологические, иммунологические, морфологические, микробиологические и другие исследования к настоящему времени позволили достоверно установить, что развитие СГБ после инфицирования *C. jejuni* происходит по механизму «молекулярной мимикрии», обусловленной схожестью антигенов структурных компонентов периферических нервов человека с антигенами данного возбудителя. Было установлено, что *C. jejuni* экспрессирует липоолигосахариды и другие ядерные антигены, которые подобны найденным в периферических нервах ганглиозидам. Таким образом, СГБ развивается вследствие образования специфических аутоантител к липоолигоса-

харидам *C. jejuni*, которые также перекрестно атакуют миелиновую оболочку и/или аксональные стержни периферических нервов человека. В дальнейшем в патологический процесс включаются макрофаги, которые проникают в периаксональные пространства, приводя к повреждению и дегенерации аксонов. Патоморфологические исследования СГБ обнаруживают лимфоцитарную и макрофагальную инфильтрацию в эндоневрии с отложением Ig класса М и компонентов комплемента. Лимфоцитарные инфильтраты в основном представлены Т-клетками, активированными хемокинами и молекулами клеточной адгезии, продуцирующими металлопротеазы, разрушающие белки эндоневрия. Макрофаги являются основными антигенпрезентирующими клетками, что подтверждается увеличением экспрессии NFκB и провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-1β). Роль В-клеток в патогенезе СГБ четко определена и состоит в продукции аутоантител к ганглиозидам периферических нервов и активации комплемента. Установлено, что острый кампилобактериоз в большинстве случаев предшествует развитию аксональных форм СГБ, нежели ОВДП (Hughes R.A., 1999, 2004).

Цитомегаловирус (ЦМВ) является наиболее распространенным вирусным триггером СГБ. В ряде исследований показано, что его распространенность у пациентов с данным заболеванием колеблется от 10% до 22%. При этом особо подчеркивается взаимосвязь ЦМВ-инфекции с вовлечением в патологический процесс при СГБ черепных нервов. Некоторые авторы отмечают наличие положительных корреляций между ЦМВ-обусловленным СГБ и высоким уровнем сывороточных антител к ганглиозиду GM2 (Jacobs В.С., 1997).

Опубликован ряд работ, свидетельствующих о значимости в развитии СГБ и других инфекционных агентов, таких как вирус Эпштейна – Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, гемофильная палочка; вирусы ветряной оспы, гриппа, простого герпеса, аденовируса, ВИЧ и т.д. Так, в одном крупном исследовании был проведен серологический анализ на 16 инфекционных агентов у 154 пациентов с СГБ и у такого же количества пациентов с другой неинфекционной патологией нервной системы (Jacobs В.С., 1998). В результате многофакторного анализа авторами было показано, что у пациентов с СГБ значительно чаще выявлялись инфекции, обусловленные *C. jejuni* (32%), ЦМВ (13%), вирусом Эпштейна – Барр (10%) и *Mycoplasma pneumoniae* (5%) по сравнению с группой контроля.

При этом инфекции, вызванные гемофильной палочкой, аденовирусом, вирусом парагриппа 1, гриппа А и В, простого герпеса, а также ветряной оспы с одинаковой частотой выявлялись как у пациентов с СГБ, так и в контрольной группе (около 1%). Также было показано, что антитела к *C. jejuni* коррелировали с антителами к ганглиозидам GM1 и GD1b, а также с тяжелой моторной формой СГБ; ЦМВ инфекция оказалась связана с антителами к ганглиозидам GM2 и развитием тяжелого течения заболевания. Другие же

инфекции связей со специфическими антителами к ганглиозидам и неблагоприятным течением заболевания не продемонстрировали. В последние годы стали появляться сообщения и о связи вирусов лихорадки Западного Нила, Коксаки и Зика с развитием СГБ (Jacobs V.C., 1998; Uncini A. et al., 2016).

Последнее время активно проводятся исследования по установлению предрасположенности к СГБ, а также выявлению иммуногенетических факторов, повышающих вероятность развития данного заболевания у каждого конкретного человека (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2013; Супонева Н.А., 2013). Многочисленные работы были посвящены установлению связи между возникновением СГБ и определенным типом HLA главного комплекса гистосовместимости, однако достоверных данных ни в одном из них получено не было. Сообщается также, что предрасположенность к развитию СГБ может быть связана с полиморфизмом генов CD1E и CD1a, однако также без четких доказательств. Между тем, последние исследования китайских ученых демонстрируют взаимосвязь FcRL3 с развитием данного заболевания, что также подтверждается опубликованными ранее работами. Fc рецептор-подобный белок 3 кодируется геном FCRL3 и играет важную роль в регуляции иммунной системы. Мутации в этом гене были показаны также при ревматоидном артрите, аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, системной крайней волчанке и др. В этом же году был проведен мета-анализ литературных данных по значимости различных генов-кандидатов, повышающих вероятность развития СГБ (источники – PubMed, Embase и Cochrane Library по май 2011 года) (Wu L. et al., 2012). Авторам дополнительно удалось установить, что TNF- α 308 полиморфизм в значительной степени связан с риском развития СГБ, тогда как значимой связи между Fc γ RIIA R/H, Fc γ RIIIA F/V, Fc γ RIIIB NA1/NA2, CD1a 1/2 и CD1E 1/2 полиморфизмами и восприимчивостью к развитию СГБ выявлено не было. Таким образом, все ещё нет четких данных о значении иммуногенетических факторов в развитии СГБ, и исследования этого вопроса продолжаются.

Классификация и гетерогенность СГБ

В течение почти полувека с момента первого описания (Guillain G. et al., 1916) СГБ рассматривался как нозология, не имеющая форм и разновидностей. Однако по мере изучения особенностей патоморфологической картины, установления механизмов и компонентов патогенеза, внедрения нейрофизиологических методов исследования стало понятно, что на самом деле это – гетерогенная группа острых дисиммунных полиневропатий, отличающихся по клиническим, нейрофизиологическим, патоморфологическим и иным характеристикам.

В настоящее время в зависимости от точки приложения аутоиммунной атаки выделяют три основные формы СГБ – острую воспалительную демие-

линизирующую полиневропатию (ОВДП, 70–80% случаев в мире, а в Европе и Северной Америке до 95%), острую моторную аксональную невропатию (ОМАН, 10–15% в мире) и острую моторно-сенсорную аксональную невропатию (ОМСАН, до 5%). Две последние часто объединяют в одну группу аксональных форм, т.к. считается, что они являются разной степенью проявления одного и того же патологического состояния. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в Японии, Китае и Южной Америке аксональные формы развиваются гораздо чаще, чем в Европе – до 30–47% от всех случаев СГБ. Другие формы СГБ (синдром Миллера Фишера, острая пандизавтономия, фаринго-цервико-брахиальная форма и др.) встречаются крайне редко (Van der Meche F.G. et al., 2001; Kuwabara S., 2004). Представленность разных форм в российской популяции соответствует таковой в западных странах (таб. 2). Важно подчеркнуть, что тактика лечения пациента от формы СГБ не зависит.

Таблица 2. Формы СГБ и частота их встречаемости в России, США и странах Европы (Пирадов М.А., Супонева Н.А., 2011)

Форма синдрома Гийена – Барре	Частота встречаемости
1. Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП)	65–90%
2. Острая моторная аксональная невропатия (ОМАН)	5–10%
3. Острая моторно-сенсорная аксональная невропатия (ОМСАН)	5–8%
4. Синдром Миллера Фишера	2–3%
5. Паралитическая форма	2–3%
6. Сенсорная форма	< 1%
7. Фаринго-цервико-брахиальная форма	< 1%
8. Острая пандизавтономия	< 1%

По данным ФГБНУ НЦН, в течение последних 10–15 лет в России достоверно увеличилась доля аксональных форм ($p < 0,05$) – ОМАН и ОМСАН – которые отличаются более тяжёлым течением, замедленным регрессом и более выраженными остаточными явлениями (рис. 1).

Мужчины и женщины заболевают одинаково часто, в любом возрасте и в любое время года. Отмечено увеличение случаев СГБ во время эпидемий респираторных инфекций. При этом по данным ФГБНУ НЦН, случаи ОВДП регистрируются равномерно в течение всего года, тогда как наибольшее число заболевших аксональными формами СГБ приходится на весенне-летний период (Супонева Н.А. и др., 2010). Последнее может быть обусловлено сезон-

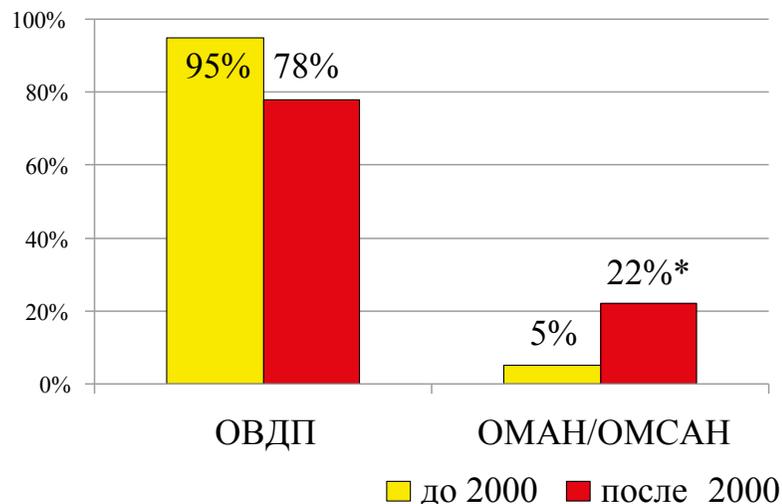


Рис. 1. Структура СГБ до ($n = 187$) и после ($n = 100$) 2000 года ($*p < 0,05$) (Супонева Н.А., 2013)

ным ростом числа гастроинтерстициальных инфекций, вызванных *S. Jejuni*, в теплый период года.

СГБ также классифицируют по тяжести состояния в зависимости от степени выраженности двигательного дефицита, вовлечения краниальных нервов и дыхательной мускулатуры. СГБ легкой степени тяжести характеризуется отсутствием или минимальной выраженностью двигательных нарушений, не вызывающих существенных затруднений при ходьбе и ограничение самообслуживания. При СГБ средней степени тяжести отмечается нарушение ходьбы, ограничивающее больного в передвижении, требующее посторонней помощи или опоры. При *тяжёлой форме* заболевания пациент прикован к постели и требует постоянного ухода, часто наблюдается вовлечение черепных нервов и бульбарные нарушения разной выраженности. У каждого четвертого-пятого больного с СГБ развивается *крайне тяжёлая степень* заболевания, при которой требуется проведение искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Существуют несколько шкал оценки тяжести состояния пациентов с СГБ в остром периоде. Общепринятой международной шкалой является Guillain – Barré Syndrome Disability Score (Hughes R., 2010), известная в нашей стране как Североамериканская шкала тяжести двигательного дефицита при СГБ (таб. 3).

Таблица 3. Guillain – Barré Syndrome Disability Score (Hughes R., 2010)

Стадия	Критерии
0	Отсутствие двигательных нарушений
1	Минимальные двигательные нарушения, не влияющие на работоспособность
2	Умеренные двигательные нарушения, при которых возможно пройти 10 м и более без поддержки или опоры, и имеются значительные ограничения мелкой моторики рук
3	Умеренные двигательные нарушения, при которых для ходьбы и передвижения необходимы поддержка или опора
4	Грубые двигательные нарушения, тетраплегия, невозможность ходьбы с опорой или поддержкой, прикованность к кровати или инвалидному креслу
5	Необходимость в ИВЛ

Особенности клинической картины СГБ

Клинический симптомокомплекс при классическом варианте заболевания характеризуется симметричным нарастанием двигательных и/или чувствительных полиневритических нарушений «по восходящему типу»: сначала захватывая дистальные, а затем более проксимальные отделы конечностей, с возможным последующим нарушением функции черепных нервов (чаще вовлекаются глазодвигательные и лицевые нервы, а также каудальная группа черепных нервов с развитием бульбарного синдрома), возможно поражение аксиальной мускулатуры (мышц шеи, спины и брюшного пресса) и диафрагмы. Реже может наблюдаться «нисходящий» тип распространения неврологических симптомов (начиная с верхних конечностей и черепных нервов), незначительная асимметрия неврологических нарушений, «проксимальный» тип мышечной слабости. Все это не исключает диагноз СГБ, а лишь является проявлением особых, более редких разновидностей этой болезни. В некоторых случаях возникает только нижний вялый паразетез (паразететическая форма СГБ), реже – офтальмоплегия с атаксией и чувствительными нарушениями (синдром Миллера Фишера) (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2011).

Клиническая картина в развернутой стадии заболевания складывается из двигательных, чувствительных, вегетативных нарушений (в любом их сочетании), а также сухожильной гипо-/арефлексии и болевого синдрома. Двигательные нарушения проявляются слабостью мышц нижних и верхних конечностей (различной степени выраженности вялые пара- или тетрапарезы), нарушением функции черепных нервов (глазодвигательные расстройства, диплопия, слабость жевательных мышц и лицевой мускулатуры, дисфагия, дисфония, назолалия, ограничение объема движения языка и легкая дизар-

трия, слабость мышц шеи), поражением мускулатуры туловища (трудности при поворотах в постели, невозможность прогнуть спину), мышц брюшного пресса и диафрагмы (ослабление кашлевого толчка, снижение жизненной емкости легких, дыхательная недостаточность). *Чувствительные нарушения* характеризуются преимущественным снижением глубоких видов чувствительности (вибрационная, мышечно-суставная), чем поверхностных. Гипо- или гипералгезия распространяются по полиневритическому типу («носки», «гольфы», «перчатки»); мышечно-суставное чувство может быть снижено или отсутствовать не только в пальцах, но и в более крупных суставах конечностей (тазобедренные, коленные, голеностопные, плечевые, лучезапястные, локтевые); вибрационная чувствительность снижается или отсутствует при измерении ее на ногтевых ложах, лодыжках, коленных чашечках, тыльной стороне запястий, локтевом отростке локтевой кости, а в наиболее тяжелых случаях может снижаться даже с уровня передних верхних остей подвздошных костей. Следует отметить, что в некоторых случаях (при ОМАН) чувствительных расстройств может не наблюдаться вовсе, сухожильные рефлексы могут оставаться сохраненными, а клиническая картина СГБ складывается только из признаков моторной полиневропатии. Вегетативные нарушения проявляются дисфункцией сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеиспускания и т.д. В литературе описана острая пандизавтономия как отдельная форма СГБ, при которой отмечается изолированная вегетативная дисфункция без других характерных клинических симптомов заболевания, что обуславливает значительные трудности в диагностике. Для СГБ характерна сухожильная гипо- или арефлексия. Сухожильные рефлексы не вызываются, снижены или угасают в течение первых же дней заболевания. Часто отмечается болевой синдром. Боли ноющего, стреляющего характера бывают спонтанными, локализуясь в руках, ногах, позвоночнике. Они также могут вызываться при пальпации мышц, надавливании в области нервных стволов, и особенно при проверке симптомов натяжения (Ласега, Нери, Кернига). Боль может стать первым симптомом СГБ, или присоединиться позднее, на этапе развернутой клинической картины. В остром периоде СГБ боль является ноцицептивной и может сохраняться в течение всего периода восстановления. (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2011).

Формы ОВДП и ОМСАН в остром периоде заболевания клинически могут быть неразличимы. Только с помощью электронейромиографического исследования возможно дифференцировать демиелинизирующую и аксональные формы СГБ. ОМАН, как уже было сказано, характеризуется отсутствием или минимальными чувствительными нарушениями. При парапаретической форме СГБ верхние конечности не вовлекаются в патологический процесс, и наблюдается только нижний вялый парапарез. Для синдрома Миллера Фишера характерны двусторонняя относительно симметричная слабость глазодви-

гательных мышц и птоз; координаторная и статическая атаксия; а также сухожильная арефлексия, появляющаяся к концу первой недели заболевания. Чувствительные нарушения в конечностях выражены слабо или отсутствуют, иногда возникает орофарингеальная слабость. Мозжечковая дизартрия и пирамидная симптоматика отсутствуют. В дальнейшем к этим симптомам может присоединиться умеренной выраженности периферический тетрапарез. Сенсорная форма СГБ проявляется только расстройствами поверхностной и глубокой чувствительности и сухожильной арефлексией, иногда сопровождающимися нейропатическим болевым синдромом. При этой форме слабости в конечностях и бульбарных расстройствах не возникает. При фаринго-цервико-брахиальной форме СГБ уже в дебюте наблюдается бульбарный синдром, слабость мышц шеи, верхнего плечевого пояса и рук. Нарушение чувствительности, отсутствие сухожильных рефлексов может отмечаться только на руках, при этом никаких изменений в нижних конечностях не наблюдается (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2011).

Особенности течения СГБ

СГБ – одно из немногих аутоиммунных заболеваний, отличающихся монофазным, самоограничивающим течением, при котором даже в отсутствии патогенетической терапии возможно спонтанное постепенное восстановление. Монофазный тип течения, при котором после периода нарастания симптоматики длительностью не более 4 недель наступает стабилизация и последующий регресс неврологического дефицита, отмечается при СГБ наиболее часто (рис. 2).



Рис. 2. Монофазный, «классический» тип течения СГБ

Как показывает практика, в ряде случаев у пациентов с СГБ отмечается нетипичное течение заболевания. Так, несмотря на раннее начало специфиче-

ской терапии и проведении её в достаточном объеме, по данным различных авторов в 10–30% случаев могут наблюдаться: продолжающееся ухудшение и прогрессирование симптоматики вплоть до развития жизнеугрожающих нарушений, длительная затянувшаяся стабилизация состояния (до 2 недель и более), а также волнообразное течение (флюктуация симптоматики), при котором на фоне патогенетической терапии наступают временные стабилизация и/или постепенный регресс неврологического дефицита с последующим повторным ухудшением (при этом длительность нарастания симптоматики с учетом временного улучшения не должна превышать 8 недель) (Hughes R.A., Rees J., 1997).

Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагностика СГБ базируется на критериях ВОЗ 1993 года (таб. 4), включающих в себя оценку клинической картины заболевания и результатов анализа спинномозговой жидкости (Hughes R.A., 2005).

Таблица 4. Диагностические критерии синдрома Гийена – Барре (ВОЗ, 1993)

А. Признаки, <u>необходимые</u> для постановки диагноза СГБ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Прогрессирующая мышечная слабость в ногах и/или руках 2. Отсутствие или угасание сухожильных рефлексов в первые дни заболевания
Б. Признаки, <u>поддерживающие</u> диагноз
<ol style="list-style-type: none"> 1. Симптомы прогрессируют в течение нескольких дней, но прекращают нарастать к концу 4-й недели от начала заболевания 2. Относительная симметричность поражения: симметричность редко бывает абсолютной, но обычно если одна конечность поражается, то противоположная также вовлекается в процесс 3. Чувствительные нарушения по полиневритическому типу 4. Черепные нервы: особенно характерно поражение лицевого нерва 5. Восстановление: обычно начинается через 2–4 недели после прекращения нарастания заболевания, но иногда может задерживаться на несколько месяцев 6. Вегетативные нарушения: тахикардия, аритмии, постуральная гипотензия, гипертензия, вазомоторные симптомы 7. Отсутствие лихорадки в начале заболевания (у некоторых больных наблюдается лихорадка в начале заболевания из-за интеркуррентных инфекций). Лихорадка не исключает синдром Гийена – Барре, но ставит вопрос о возможности другого заболевания 8. Повышение белка в ликворе при нормальном цитозе, белково-клеточная диссоциация (наблюдаются со второй недели заболевания) 9. Электронейромиографические признаки демиелинизации и/или аксонального повреждения периферических нервов

В. Признаки, вызывающие сомнения в диагнозе

1. Выраженная сохраняющаяся асимметрия двигательных нарушений
2. Стойкие нарушения тазовых функций
3. Нарушения функций сфинктеров в начале заболевания
4. Чёткий проводниковый уровень чувствительных нарушений
5. Более чем 50 мононуклеарных лейкоцитов в ликворе
6. Наличие полиморфноядерных лейкоцитов в ликворе

Указанные международные критерии применимы для следующих форм СГБ: ОВДП, ОМАН и ОМСАН, а также парапаретической и фаринго-цервико-брахиальной форм. Синдром Миллера Фишера и острая пандизавтономия клинически значительно отличаются, поэтому общепринятые критерии СГБ для них применить сложно. Диагноз в этих случаях устанавливается, прежде всего, на основании анамнестических данных, характерных для СГБ, и клинической картины заболевания (таб. 5 и 6).

Таблица 5. Характеристика синдрома Миллера Фишера

1. Возникновение неврологических симптомов через 1–2 недели после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции
2. Быстро развивающаяся атаксия, сухожильная арефлексия, офтальмоплегия
3. Может возникнуть умеренно выраженная слабость в конечностях
4. Болевая чувствительность, как правило, сохранена. Могут наблюдаться нарушения глубокой чувствительности
5. Полное восстановление в течение 1–3 месяцев
P.S. При электронейромиографии снижена амплитуда, или отсутствуют, чувствительные потенциалы; Н-рефлекс не вызывается

Таблица 6. Характеристика острой пандизавтономии

1. Возникновение неврологических симптомов через 1–2 недели после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции
2. Наличие изолированного поражения вегетативной нервной системы
3. Часто поражается сердечно-сосудистая система (постуральная гипотензия, артериальная гипертензия, тахикардия, нарушения ритма сердца)
4. Нечёткость зрения, сухость глаза, ангидроз
5. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (паралитический илеус)
6. Затруднения при мочеиспускании, острая задержка мочи
7. Повышенная потливость, голубоватая окраска кожи рук и ног, похолодание конечностей
8. Оглушение, спутанность сознания вследствие гипонатриемии, связанной с гиперпродукцией антидиуретического гормона. Могут наблюдаться судороги при содержании натрия в плазме менее 120 ммоль/л
9. Восстановление происходит постепенно и часто не полностью

В качестве дополнительных методов исследования применяется электромиография (ЭНМГ), а с целью дифференциальной диагностики с патологическими процессами на спинальном уровне – магнитно-резонансная томография (МРТ) (Пирадов М.А., Супонева Н.А., 2009).

На практике необходимость в применении ЭНМГ возникает практически в каждом случае острого периферического паралича, поскольку данный метод позволяет не только подтвердить генерализованный невралный уровень поражения периферического нейромоторного аппарата, но и уточнить характер повреждения нервов (демиелинизирующий или аксональный), тип вовлекаемых волокон (моторных, сенсорных), а в конечном итоге – форму заболевания (ОВДП, ОМАН, ОМСАН) (таб. 7). Кроме того, ЭНМГ способна оказать помощь в прогнозировании течения и исхода СГБ (Супонева Н.А., Гришина Д.А., 2012). Объем ЭНМГ-обследования у больных с СГБ должен включать исследование не менее 5 двигательных и не менее 5 чувствительных нервов на руках и ногах. Обязательной является оценка параметров поздних нейрографических ответов (Нw и Fw), особенно на ранних стадиях заболевания. В случае наличия проксимальных парезов необходимо исследовать минимум один-два коротких нерва (подмышечный, мышечно-кожный, бедренный).

Таблица 7. Нейрофизиологические критерии классификации СГБ (по Hadden R. et al., 1998)

<p>1. Группа с первично демиелинизирующим поражением Необходимо присутствие по крайней мере одного из нижеперечисленных признаков не менее чем в 2 нервах или двух признаков в одном нерве, если все другие нервы невозбудимы и амплитуда М-ответа в дистальной точке на 10% и более нижней границы нормы</p> <p>1.1. Скорость распространения возбуждения (СРВ) менее 90% от нижней границы нормы, или менее 85% при амплитуде М-ответа в дистальной точке менее 50% от нижней границы нормы</p> <p>1.2. Дистальная латентность М-ответа превышает верхнюю границу нормы более чем на 10%, или более чем на 20% в случае, если амплитуда М-ответа в дистальной точке ниже нижней границы нормы</p> <p>1.3. Наличие темпоральной дисперсии или блока проведения возбуждения</p> <p>1.4. Латентность F-волны превышает верхнюю границу нормы более чем на 20%</p>
<p>2. Группа с первично аксональным поражением Нет вышеперечисленных признаков демиелинизации ни в одном нерве (исключая один любой признак в 1 нерве, если амплитуда М-ответа в дистальной точке более чем на 10% ниже нижней границы нормы), и по крайней мере в двух нервах амплитуда М-ответа в дистальной точке более чем на 80% ниже нижней границы нормы</p>
<p>3. Группа с невозбудимыми нервами М-ответ не удается зарегистрировать ни в одном из исследованных нервов или есть только в одном нерве с амплитудой в дистальной точке более чем на 10% ниже нижней границы нормы</p>
<p>4. Неопределенная группа Выявленные при стимуляционной ЭНМГ изменения не соответствуют критериям ни одной из вышеперечисленных групп</p>

Следует подчеркнуть, что ЭНМГ безусловно помогает в диагностике СГБ, но по-прежнему является дополнительным методом исследования. Ведущими в постановке диагноза СГБ остаются клинично-анамнестические данные (Супонева Н.А. др., 2011).

При проведении дифференциального диагноза в случае острого вялого тетрапареза (ОВТ) необходимо учитывать результаты исследования, проведенного в ФГБНУ НЦН (Супонева Н.А., 2013). Так, анализ 135 случаев ОВТ показал, что самой частой его причиной являлись полиневропатии (86%, 116 человек), значительно реже – гипокалиемия (6%), острая цервикальная миелопатия (1–7-е сутки заболевания) (5%), кризовый дебют миастении (2%), тимогенный миозит (1%). При этом среди полиневропатий первое место занимал СГБ (69%, 93 человека), далее – порфирия (5%), васкулиты (4%) и другие (8%). Ведущими специалистами ФГБНУ НЦН по проблеме периферических невропатий разработан алгоритм диагностики пациентов с ОВТ, который позволяет сократить постановку правильного диагноза и своевременно выбрать правильную терапевтическую тактику (рис. 3).

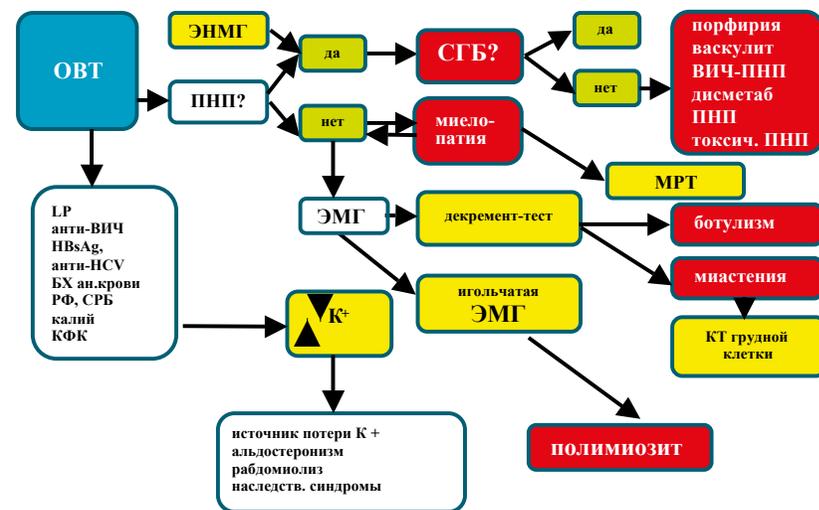


Рис. 3. Дифференциально-диагностический алгоритм острого вялого тетрапареза (Супонева Н.А., 2013)

Тактика лечения СГБ

Все пациенты с подозрением на СГБ любой степени тяжести в остром периоде (при нарастании неврологической симптоматики и в первые 4 недели от появления первых признаков болезни) должны быть в обязательном по-

рядке госпитализированы в медицинское учреждение с палатами интенсивной терапии. Это обусловлено тем, что при СГБ высока вероятность развития угрожающих жизни больного состояний, связанных с нарушением глотания и дыхания (Супонева Н.А. и др., 2003).

Выделяют специфические и неспецифические терапевтические мероприятия при СГБ. Специфические методы лечения данного заболевания, к которым относятся операции высокообъемного программного плазмафереза (ПФ) и курсы высокодозной внутривенной иммунотерапии препаратами иммуноглобулинов класса G (ВИГ), используются, прежде всего, с целью прерывания аутоиммунной агрессии, развивающейся при СГБ. При этом предполагается достичь торможения дальнейшего развития заболевания, снизить длительность периода нарастания симптоматики, ускорить начало периода восстановления и добиться максимально полного регресса неврологического дефицита. Неспецифические методы лечения направлены в основном на коррекцию различных симптомов и вторичных нарушений, сопутствующих данному заболеванию или характерных для обездвиженных больных (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2011).

Показаниями к проведению специфической терапии при СГБ являются: прогрессирование неврологической симптоматики, особенно в течение первых 2 недель от начала заболевания; наличие двигательного дефицита, соответствующего 3–5 стадиям шкалы тяжести СГБ (Guillain – Barré Syndrome Disability Score (Hughes R., 2010), (таб. 3)), а также эпизод повторного ухудшения после временного улучшения или стабилизации состояния.

В последнем докладе членов American Academy of Neurology (AAN), опубликованном в 2011 году, который был построен на основании результатов анализа мировой литературы об эффективности ПФ при различных неврологических заболеваниях, говорится, что ПФ является высокоэффективным методом лечения тяжелых форм СГБ (класс исследования I, уровень A), при этом в случае СГБ средней и легкой степени тяжести данный вид терапии также может быть использован (класс исследования II, уровень B). В основе ПФ при терапии СГБ лежит механическое удаление аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов, непосредственно участвующих в повреждении периферических нервов. ПФ при СГБ рекомендуется проводить на сепараторах непрерывного действия (непрерывного центрифужного или с применением плазмафльтрации), позволяющих одновременно удалить значительный («целевой») объем плазмы. В среднем проводится от 3 до 5 сеансов операций программного плазмафереза с обязательным удалением не менее 35–50 мл/кг плазмы пациента за одну процедуру. Таким образом, согласно международным рекомендациям за двухнедельный курс должно быть удалено плазмы в количестве не менее 140–160 (до 250) мл/кг веса пациента, а промежутки между сеансами должны быть короткими (оптимально – через день) (Hughes R.

et al., 2012). Последние исследования, проведенные в ФГБНУ НЦН, показали, что патогенетическая терапия плазмаферезом в ранние сроки заболевания как в редуцированном (< 140 мл/кг за курс), так и в полном объеме (> 140 мл/кг за курс) в 90% случаев определяет улучшение состояния больных с СГБ. Однако при аксональных формах СГБ (ОМАН и ОМСАН) и тяжелых формах ОВДП только полный объем патогенетической терапии достоверно уменьшает неврологический дефицит и снижает степень остаточной инвалидизации (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2013).

Эффективность препаратов ВИГ в лечении СГБ также была доказана неоднократно в многочисленных крупных контролируемых исследованиях. Данные метаанализа, в ходе которого проводилась оценка результатов всех выполненных к этому времени исследований по эффективности ВИГ при СГБ (проанализированы регистры the Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized (2011), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (2011), данные MEDLINE (с 1966 по 2011 гг.) и EMBASE (с 1980 по 2011 гг.)), подтвердили равную эффективность двух терапевтических методов – высокообъемного плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина, проводимых в первые 2 недели от начала СГБ (Hughes R. et al., 2012).

Главными принципами в выборе препарата ВИГ для высокодозной иммунотерапии СГБ являются:

- содержание иммуноглобулинов класса IgG не менее 95%;
- минимальное содержание в препарате IgA;
- вирусная безопасность;
- возможность проведение высокодозной терапии (отсутствие ограничений по разовой и суточной дозе);
- сохранность нативности IgG и отсутствие коагулирующих факторов.

При выборе терапии внутривенным иммуноглобулином следует провести пятидневный курс лечения в суммарной дозе 2 г/кг веса пациента (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2013).

За рубежом в большинстве стран приоритеты отдаются именно внутривенной иммунотерапии, в России же в лечении СГБ традиционно применяется ПФ. Это связано с тем, что стоимость проведения курса лечения этими методами в зарубежных клиниках одинакова, поэтому выбор в пользу ВИГ обусловлен большей простотой выполнения процедур, отсутствием необходимости иметь в составе лечебного учреждения соответствующую аппаратуру и специально подготовленный персонал для проведения экстракорпоральных вмешательств; тогда как в нашей стране стоимость ПФ в несколько раз меньше курса иммунотерапии.

Отдельного рассмотрения требует вопрос применения кортикостероидов при СГБ. Их неэффективность была доказана многочисленными контролируемые международными исследованиями. Кроме того, терапия преднизоло-

ном оказалась ассоциирована с более выраженными остаточными явлениями. Тем не менее, как показывает практика, в ряде отечественных клиник препараты кортикостероидного ряда по-прежнему применяются в качестве терапии первой линии СГБ, что является серьёзной ошибкой (Hughes R., 2010).

Нельзя не отметить, что в ряде случаев СГБ отмечается полное отсутствие эффекта на проведение любой специфической терапии, выполненной своевременно и согласно всем международным рекомендациям. По данным ФГБНУ НЦН, у пациентов с тяжёлыми формами СГБ патогенетическая терапия оказывается неэффективна в каждом четвертом-пятом случае, при этом в 5 раз чаще при аксональных формах ($p < 0,05$). Также было отмечено, что среди больных, ответивших на лечение, его эффект был недостаточным у каждого второго больного с ОМАН и ОМСАН, и у каждого четвертого – при ОВДП ($p < 0,05$), что проявлялось замедленным темпом восстановления или затяжным периодом стабилизации неврологической симптоматики (Супонева Н.А. и др., 2013).

Комплексный анализ терапевтических возможностей региональных клиник в вопросе оказания помощи пациентам с СГБ (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2013)

Согласно данным ФГБНУ НЦН, уровень оснащённости диагностическим оборудованием региональных клиник (оценка проводилась с включением 49 центральных и областных лечебных учреждений, располагающихся в 29 городах и регионах страны), в которые госпитализируются пациенты с СГБ, можно считать достаточно высоким: подавляющее большинство оборудовано магнитно-резонансными томографами и электромиографическим оборудованием. Ситуация же с уровнем оказания *лечебной* помощи данной категории больных представляется более сложной. В отличие от стран Европы и США, в России по-прежнему приоритеты отдаются плазмаферезу: этот метод используется в подавляющем большинстве учреждений (87%). Между тем оказалось, что каждая вторая клиника имеет возможность проводить ПФ только дискретным методом, т.е. не может соблюсти международные стандарты, подразумевающие удаление больших объёмов плазмы при данной патологии. В этих больницах ситуацию подчас спасает наличие препаратов внутривенного иммуноглобулина класса G, которые применяются вместо ПФ, в дозе 2 г/кг веса за курс и обеспечивают хорошие условия для скорейшего выздоровления больного с СГБ. Следует с сожалением отметить, что масштабы применения кортикостероидов при СГБ в нашей стране, увы, все еще остаются впечатляющими: несмотря на то, что эти препараты рассматриваются в качестве терапии первой линии только в 6% медицинских учреждений, их продолжают назначать во многих клиниках (47%) либо в связи с невозможностью провести курс патогенетической терапии, что на практике происходит довольно часто, либо

в случаях неблагоприятного течения заболевания (резистентность к терапии, длительный период стабилизации, затяжное восстановление). Этот факт требует пристального внимания и дополнительного напоминания специалистам о пагубном влиянии стероидов на течение и исходы СГБ. Другой тактической ошибкой, выявленной в процессе данного исследования, является неправильный выбор препаратов внутривенного иммуноглобулина человека для лечения данной категории больных: в качестве таковых используют препараты с низким содержанием IgG. Это приводит к тому, что создается ложное впечатление о неэффективности проводимой терапии, и больному впоследствии назначают стероиды, вместо того, чтобы найти способ провести альтернативный метод лечения с доказанной эффективностью.

Прогноз восстановления при СГБ

Прогноз восстановления при СГБ благоприятный в подавляющем большинстве случаев. Наиболее точно он определяется при комплексной оценке результатов клинических, иммунологических и нейрофизиологических исследований. Доказано, что 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 M-ответов, где максимальной информативностью обладает локтевой нерв (Супонева Н.А. и др., 2012; Hughes R., 1996).

Анализ динамики восстановления нарушенных функций и структуры остаточного неврологического дефицита, проведенный в ФГБНУ НЦН, показал, что при ОВДП тяжелой степени при правильной терапевтической тактике ходьба с опорой становится возможной у 90% больных уже к концу первого месяца от начала заболевания, а спустя год от начала заболевания преобладают легкие чувствительные нарушения (70–80% больных), тогда как незначительные парезы (не более 4 баллов по шкале MRS) сохраняются лишь в каждом пятом-шестом случае. Иная ситуация наблюдается после тяжелых аксональных форм СГБ: ходьба с опорой становится возможной у 88% больных только к полугоду от начала заболевания; в отдаленном периоде заболевания (спустя год и более от начала) у всех пациентов сохраняются выраженные парезы (≤ 3 балла по шкале MRS), а при ОМСАН и стойкие чувствительные нарушения. Тем не менее, посторонняя помощь данной категории пациентов требуется лишь в единичных случаях. Нет сомнений в том, что замедленный регресс и резидуальные парезы при СГБ определяются исключительно повреждением аксонального стержня вне зависимости от формы заболевания (Супонева Н.А. и др., 2013).

Заключение

Заболеваемость СГБ в отдельных субъектах РФ сопоставима с мировыми эпидемиологическими данными. Частота выявления аксональных форм СГБ, отличающихся более выраженным неврологическим дефицитом в остром периоде, высокой вероятностью дыхательных нарушений, недостаточным ответом на патогенетическую терапию и неблагоприятным прогнозом восстановления, достигает в России 15–25%. Уровень диагностических и терапевтических возможностей региональных клиник в отношении СГБ находится на достаточно высоком уровне. Однако требуется более тщательное соблюдение международных рекомендаций по лечению СГБ: отказ от применения кортикостероидов, проведение достаточного по объему плазмафереза на сепараторах непрерывного действия и использование препаратов ВИГ с содержанием IgG > 95%, пригодных для высокодозной иммунотерапии.

Литература

1. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Электрофизиологические критерии прогноза при синдроме Гийена-Барре. *Нервно-мышечные болезни*. 2012;3:33-43.
2. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. ЭНМГ в оценке прогноза течения и исхода синдрома Гийена – Барре. *Функциональная диагностика*. 2012;1:84.
3. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Синдром Гийена – Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;4:18-25.
4. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена – Барре: современное состояние проблемы. *Российский медицинский форум – 2007. Сборник тезисов*. Москва; 2007. С. 1-11.
5. 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;8:61-67.
6. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена – Барре: диагностика и лечение. *Руководство для врачей*. Москва: Медпресс; 2011.
7. Супонева Н.А. Клиническая диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;1:26-35.
8. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. Москва: Горячая линия телеком; 2013.
9. 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.
10. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Тимченко О.Л., Грачёва Л.А., Быкова ЛП и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена – Барре. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;1:4-11.
11. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Тяжелые острые демиелинизирующие полиневропатии: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. *РМЖ*. 2003;11(25):1377.
12. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В. Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции. В сборнике: *Труды Национального конгресса «Неотложные состояния*

- в неврологии» под ред. Суслиной ЗА, Пирадова МА. Москва: Издательство МАИ, 2009; с. 345.
13. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Буланова В.А., Баранова Н.С., Спириин Н.Н. Синдром Гийена – Барре в Ярославском регионе: анализ возможностей оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2013;4:45-49.
 14. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России. Современные наукоемкие технологии. 2010;2:114-115.
 15. 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;1:5-12.
 16. Юшук Н.Д., Тимченко О.Л., Морозова Е.А., Балмасова И.П., Пирадов М.А., Супонева Н.А. и др. Совершенствование алгоритма диагностики демиелинизирующих полиневропатий. Лечащий врач. 2009;10:31-35.
 17. Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain – Barre syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2001;14:605-613.
 18. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain – Barre syndrome. *Neurology.* 1998; 51: 1110-1115.
 19. Jacobs BC, van Doorn PA, Groeneveld JH et al. Cytomegalovirus infections and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(6):641-643.
 20. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA et al. Electrophysiological classification of Guillain – Barre syndrome: clinical association and outcome. *Ann Neurol.* 1998;44:780-788.
 21. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain – Barre syndrome. *J Infect Dis.* 1997;76(2):92-98.
 22. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet.* 2005; 366: 1653-1666.
 23. Hughes RA. *Campylobacter jejuni* in Guillain – Barre syndrome. *Lancet Neurol.* 2004;3:644.
 24. Hughes RA, Hadden R, Gregson N, Smith K. Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol.* 1999;100:74-97.
 25. Hughes RA. The concept and classification of Guillain – Barré syndrome and related disorders. [Cochrane review] In: The Cochrane Library, Issue 2, 2010. Art. No.: CD001446. DOI: 10.1002/14651858.CD001446.pub3.
 26. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain – Barré syndrome. [Cochrane review] In: The Cochrane Library, Issue 2, 2010. Art. No.: CD001446. DOI: 10.1002/14651858.CD001446.pub3.
 27. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain – Barré syndrome. [Cochrane review] In: The Cochrane Library, Issue 7, 2012. Art. No.: CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub5.
 28. Hughes RA, Hadden RD, Rees JH, Swan AV. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain – Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. The Italian Guillain – Barre Study Group. *Brain.* 1996;119(6):2053-2061.
 29. Kuwabara S. Guillain-Barre syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs.* 2004; 64:597-610.
 30. Molnar GK, Mertsola J, Erkkö M. Guillain-Barré syndrome associated with campylobacter infection. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 285(6342):652.
 31. Супонева НА, Пирадов МА, Гришина ДА, Сергеев ДВ. 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; 18:112.
 32. Uncini A, Shahrizaila N, Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain – Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016. Available from: doi: 10.1136/jnnp-2016-314310.
 33. Van der Meche FG, van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG. Diagnostic and classification criteria for the Guillain – Barre syndrome. *Eur Neurol.* 2001; 45:33-139.
 34. Wu LY, Zhou Y, Qin C, Hu BL. The effect of TNF-alpha, FcγR and CD1 polymorphisms on Guillain – Barré syndrome risk: evidences from a meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2012;243(1-2):18-24. Available from: doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.12.003. Epub 2012 Jan 10.