

Синдром Гийена–Барре как междисциплинарная проблема

И. В. Ситкали, О. В. Колоколов

Синдром Гийена–Барре (СГБ) (Guillain–Barré syndrome, GBS) относят к редким (орфанным) заболеваниям. Ежегодно в среднем в мире регистрируют 0,81–1,89 случая на 100 000 населения. В различных регионах нашей планеты заболеваемость варьирует, составляя от $0,4 \times 10^{-5}$ (в Бразилии) до $2,5 \times 10^{-5}$ (в Бангладеш) [1–3]. Мужчины заболевают чаще (соотношение мужчин и женщин составляет 1,78). Среди детей регистрируют 0,34–1,34 случая СГБ на 100 000 населения в год. Точная статистика в отношении эпидемиологии СГБ в российской популяции отсутствует. По сведениям Н. А. Супоной и соавт., в различных регионах РФ заболеваемость СГБ колеблется от $0,34 \times 10^{-5}$ до $2,5 \times 10^{-5}$ [4]. За средний показатель были взяты данные по Ярославской области ($1,8 \times 10^{-5}$), так как основные демографические сведения в этом регионе соответствуют средним по России [5].

Будучи орфанным, СГБ в то же время являет собой наиболее частую причину остро развивающихся периферических параличей, нередко угрожающих жизни пациентов. По данным ВОЗ, даже при условии адекватного лечения, 3–5% пациентов с СГБ умирают из-за развития паралича дыхательных мышц, тромбоэмболии легочной артерии или остановки сердца.

Поскольку МЗ РФ официально включило СГБ в перечень редких (орфанных) заболеваний [6], в соответствии п. 10 части 1 статьи 16 Федерального закона Российской Федерации «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, «организация обеспечения граждан лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания для лечения...» [СГБ] «...относится к полномочиям органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья» [7].

На наш взгляд, особенностями, отличающими СГБ от других орфанных заболеваний, являются: 1) острое развитие клинических симптомов и признаков болезни; 2) относительно простая и доступная диагностика с наличием четких критериев; 3) возможность и доступность проведения эффективного лечения, имеющего высокий уровень доказательности. Вот почему информация о СГБ должна быть известна каждому медицинскому работнику.

Согласно современным представлениям, СГБ — не что иное, как острая иммуно-опосредованная полиневропатия, характеризующая быстро прогрессирующим течением, клинически проявляющаяся развитием периферического тетрапареза. В литературе упомянуты и другие названия СГБ, такие как «острая аутоиммунная полирадикулоневропатия», «острая идиопатическая полиневропатия».

Первые описания СГБ встречаются в медицинской литературе начиная с 30-х годов XIX века. Theophilus Lobb, James Wardrop, Auguste Francois Chomel, Robert Graves, Charles-Prosper Ollivier d'Angers, Louis Dumenil, William Barnett Warrington и другие описывали отдельные случаи остро развившегося радикулоневрита, клиническая картина которого характеризовалась преимущественно двигательными нарушениями, а при анализе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов была обнаружена выраженная белково-клеточная диссоциация. Авторы обратили внимание на монофазное течение заболевания, нередко обратимое — с восстановлением утраченных функций. В 1859 г. французский невролог Jean Baptiste Octave Landry de Thézillat опубликовал статью «Note sur la paralysie ascendante aigüe» («Обратите внимание на острый восходящий паралич»), в которой были представлены сведения о 5 наблюдениях, описание которых наиболее соответствует современным представлениям о СГБ [8]. В 1916 г. G. Guillain, J. Barre и A. Strohl детально описали фенотип болезни и привели данные исследования ЦСЖ. Авторы предположили инфекционный генез заболевания [9].

Долгое время считалось, что для СГБ характерно именно демиелинизирующее поражение периферической нервной системы (отсюда один из его синонимов — «острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, ОВДП»), однако в последнее время было доказано, что в части случаев возникает поражение вовсе не миелиновой оболочки, а аксонов периферических нервов (аксональный вариант). Таким образом, СГБ объединяет фенотипически полиморфные иммуноопосредованные демиелинизирующие и аксональные формы полиневропатий с лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией эндоневрия с отложением иммуноглобулина класса М и комплемента [10].

R. A. Hughes и D. R. Cornblath в 2005 г. предложили выделять три основные клинические формы СГБ: 1) острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию — ОВДП (70–80% случаев); 2) острую моторную аксональную невропатию — ОМАН (10–15% случаев); 3) острую моторно-сенсорную аксональную невропатию — ОМСАН (до 5%) [11]. В настоящее время такая систематизация является общепринятой. Другие формы СГБ (параплегический вариант, атактическая форма, синдром Миллера–Фишера, острая пандизавтономия, фаринго-цервик-брахиальная форма, стволовой энцефалит Бикерстаффа и др.) встречаются крайне редко, менее чем в 1% случаев [1, 12].

В 2015 г. среди уже известных аксональных и демиелинизирующих невропатий было предложено выделить

отдельную группу — «нодопатии». К острым дизиммунным демиелинизирующим предлагают относить ОВДП и ВИЧ-ассоциированный СГБ, к хроническим — хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП), мультифокальную приобретенную демиелинизирующую сенсорно-моторную невропатию (MADSAM) и парапротеинемические невропатии. К острым дизиммунным аксональным — ОМАН/ОМСАН, паранеопластические и васкулит-ассоциированные невропатии, к хроническим — парапротеинемические невропатии. Острыми дизиммунными нодопатиями предлагают считать ОМАН/ОМСАН с блоками проведения, синдром Миллера Фишера, фаринго-цервико-брахиальную форму СГБ, хроническими — ХВДП с антителами к нейрофасцину 155, мультифокальную моторную невропатию (ММН) и CANOMAD синдром [13].

Этиология и патогенез

Известно, что в большинстве случаев развитию неврологического дефицита при СГБ предшествуют инфекционные заболевания, наиболее часто — это острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) или гастроэнтерит. Около трети случаев развиваются на фоне полного здоровья [12, 14].

Причины возникновения СГБ окончательно не изучены, в качестве кандидатов в возбудители в настоящее время рассматривают целый ряд патогенных микроорганизмов: *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (тип b), цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, энтеровирус, вирус гепатита E, вирус Зика. Описаны случаи, когда СГБ можно было считать проявлением ВИЧ-инфекции [15].

Campylobacter jejuni является причиной СГБ примерно у трети пациентов. Молекулярная мимикрия между ганглиозидами и липосахаридами (GM1, GM1b, GD1a, GQ1b, GalNAc-GD1a) способствует выработке антиганглиозидных антител. Высокие титры антиганглиозидных антител (иммуноглобулинов, Ig) классов M, G и A выявляются в сыворотке крови у 40% больных с СГБ [16].

На сайте ВОЗ выражена озабоченность в связи с тем, что СГБ может быть вызван различными инфекциями, в частности — денге и чикунгунья. В последние годы, по данным ВОЗ, в Бразилии, Колумбии, Сальвадоре, Суринаме и Венесуэле зарегистрировано увеличение числа случаев СГБ, ассоциированного с вирусом Зика. При ретроспективном анализе оказалось, что во время вспышки инфекции, вызванной вирусом Зика в 2013–2014 гг. во Французской Полинезии, у 42 пациентов, заболевших с СГБ, оказались положительными тесты серонейтрализации на денге и инфекцию, вызванную вирусом Зика. В настоящее время проводятся исследования, необходимые для определения причины, факторов риска и последствий этих событий [17].

Эксперты ВОЗ рекомендуют: 1) обучать медицинских работников распознаванию, обследованию и ведению пациентов с СГБ; 2) использовать критерии Брайтона в диагностике СГБ; всем пациентам с подозрением на СГБ проводить неврологическое обследование, включающее электронейромиографию (ЭНМГ), электромиографию (ЭМГ) и люмбальную пункцию для исследования ЦСЖ; 3) учитывать, что риск смерти у пациентов с СГБ связан с осложнениями, включающими дыхательную недостаточность, нарушения сердечного ритма и образование тромбов; пациентам с СГБ должна предоставляться оптимальная поддерживающая терапия под контролем неврологического статуса, жизненных функций и функции внешнего дыхания; 4) пациентам с СГБ, которые не могут передвигаться, или в случаях быстрого прогрессирования заболевания должна проводиться терапия с использованием внутривенного иммуноглобулина класса G или терапевтический плазмаферез [18].

Критерии Брайтона основаны на анализе результатов клинического осмотра и дополнительных исследований, включая результаты нейрофизиологического обследования и исследования ЦСЖ. Полученные сведения классифицируются по уровням от первого (самый высокий уровень диагностической уверенности) до третьего (самый низкий уровень диагностической уверенности), что позволяет стандартизировать сбор и оценку информации о СГБ в разных регионах с разным уровнем доступности медицинской помощи (табл. 1).

Критерии Брайтона для классификации случая синдрома Гийена–Барре по уровням диагностической уверенности		
Уровень диагностической уверенности		
I	II	III
Двусторонние вялые парезы в конечностях		
И		
Угнетение или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов в паретичных конечностях;		
И		
Монофазная картина болезни; интервал между дебютом и нарастанием слабости — от 12 ч до 28 дней с последующим клиническим плато		
И		
Отсутствие альтернативных диагнозов, объясняющих наличие парезов		
И		
Белково-клеточная диссоциация (повышение уровня белка в ЦСЖ при количестве лейкоцитов < 50 в 1 мкл;	Уровень лейкоцитов в ЦСЖ < 50 в 1 мкл (при нормальном или повышенном уровне белка);	
И	ИЛИ	
Данные ЭНМГ/ЭМГ соответствуют СГБ	Данные ЭНМГ/ЭМГ, соответствующие СГБ, если нет результатов исследования ЦСЖ	

Обсуждается роль некоторых видов вакцин (противополиомиелитной, антирабической, противодифтерийной, противогриппозной и др.) в развитии СГБ. Риск развития болезни после противогриппозной вакцинации (H1N1) составляет около 1–2 случая на 1 миллион привитых [19]. Заболевание обусловлено аномальным Т-клеточным ответом, индуцированным инфекционным процессом. Возникает воспалительная невропатия с перекрестной реактивностью между антителами к инфекционным агентам и антителами к нейроантигенам. Иммунопатологические реакции приводят к аутоиммунному повреждению тканей, ассоциированному с механизмами молекулярной мимикрии, участием суперантигенов и стимуляцией цитокинов.

Аксональные варианты СГБ (ОМАН и ОМСАН) характеризуются отсутствием выраженных признаков воспаления и наличием аксональной дегенерации нервных волокон. ОМАН и ОМСАН ассоциированы с антиганглиозидными антителами (GM1, GD1a, GM1b, GalNAc-GD1a). Доказано, что оба аксональных варианта СГБ обусловлены антительно-опосредованной первичной аксональной дегенерацией или антительно-опосредованному ингибированию вольтаж-зависимых натриевых каналов.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что СГБ является редким (с частотой около 1% от всех случаев), но потенциально тяжелым осложнением химиотерапии у пациентов, страдающих от онкологических заболеваний [20–25]. Механизмы его возникновения окончательно не изучены. Известно, что иммунная активация при назначении цитостатиков нарушает устойчивость к эпитолам, связанным с ганглиозидами, у пациентов с ранее существовавшим против них гуморальным аутоиммунитетом. Это обусловлено блокадой PD-1-рецепторов лимфоцитов, которые становятся невосприимчивыми к ингибирующему действию Т-клеток. Предполагается, что аберрантный гуморальный иммунитет участвует в патогенезе СГБ путем выработки антиганглиозидных антител. Эта гипотеза основана на обнаружении отложения иммуноглобулина G и продуктов активации комплемента на аксолемах моторных волокон и наличии миелин-специфических плазменных бластов и экспансии В-клеток в экспериментальной модели СГБ на животных, а также истощении этих клеток [22].

Наиболее часто случаи возникновения СГБ описаны при терапии препаратами из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, а именно ингибиторами PD-1 и CTLA-4 [24], авторы представили описание 5 случаев возникновения СГБ после лечения ипилимумабом и ниволумабом. Впоследствии у 2 пациентов отмечалось полное восстановление неврологического дефицита, у одного пациента — стойкие остаточные изменения, 2 пациента умерли от дыхательной недостаточности [25]. Описан случай острой пандизавтономии на фоне однократной дозы ипилимумаба, назначенной по поводу меланомы [26].

Имеются данные о СГБ, связанных с сунитинибом [27]. Сунитиниб малат представляет собой пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы, используемый для лечения почечно-клеточного рака и желудочно-кишечных стромальных опухолей. Считается, что причиной является ингибирование VEGF-рецепторов, приводящее к повышению уровня циркулирующего VEGF (фактора роста эндотелия сосудов; англ. Vascular endothelial growth factor). Избыток VEGF усиливает ангиогенез и увеличивает местную проницаемость сосудов.

Необходимо проявлять настороженность в отношении СГБ в рамках дифференциальной диагностики у онкологических больных, у которых нередко наблюдаются паранеопластические и ятрогенные токсические полиневропатии.

Клиническая картина

Типичными клиническими проявлениями СГБ считают прогрессирующий симметричный вялый тетрапарез, сопровождающийся отсутствием сухожильных рефлексов, нарушение поверхностных и глубоких видов чувствительности по полиневритическому типу, а также невропатический болевой синдром.

Обычно заболевание характеризуется монофазным течением: период нарастания симптоматики (до 4 недель) сменяется периодом стабилизации состояния — плато (до 4 недель), после чего наблюдается постепенный регресс неврологического дефицита. Нередко, особенно при своевременном адекватном лечении, прогноз при СГБ благоприятен. Нарушенные функции у большинства пациентов, как правило, полностью восстанавливаются [1–4]. Однако у 10–20% пациентов течение болезни имеет затяжной характер с продолжительным периодом восстановления неврологического дефицита и (или) эпизодами повторного ухудшения, резистентностью к патогенетической терапии [5–6].

Практически во всех случаях ОВДП дебюту заболевания предшествуют острые респираторные инфекции, иногда — травмы или оперативное вмешательство, реже — переохлаждение или профилактическая вакцинация. Наиболее часто (примерно у двух третей пациентов) при тщательном сборе анамнеза удается выяснить, что за 2 недели до появления мышечной слабости отмечался эпизод ОРВИ или гастроэнтерита. Характерно внезапное появление неврологической симптоматики. Помимо парезов в конечностях, типичны болевой синдром (до 80%) и парестезии (20%); атаксия; парезы и параличи мышц, иннервируемых черепными нервами; иногда возникают нарушения функций сфинктеров. Паралич дыхательной мускулатуры является типичным и тяжелым осложнением ОВДП и требует проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и (или) трахеостомии.

ОМСАН клинически не отличим от ОВДП, но заболевание протекает более тяжело.

Для ОМАН характерно преимущественное поражение проксимальных отделов. У части пациентов в дебюте отмечаются повышение температуры тела, геморрагический конъюнктивит, асимметричная мышечная слабость, а также плеоцитоз в ЦСЖ. Черепные нервы страдают редко.

Синдром Миллера–Фишера (краниальный вариант СГБ) характеризуется наличием клинической триады симптомов: сочетание наружной офтальмоплегии с атаксией походки и арефлексией, появляющейся на первой неделе после начала заболевания. Наиболее ранними симптомами являются диплопия, а также двухсторонний парез мимических мышц (у 50% пациентов). По достижении максимальной выраженности клинические симптомы обычно сохраняются на протяжении 1–2 недель, после чего отмечается постепенное восстановление неврологических функций (обычно оно бывает полным или практически полным). Однако описаны случаи прогрессирования синдрома Миллера–Фишера с развитием дыхательной недостаточности (синдром MFS/GBS overlap).

Наиболее характерными симптомами острой пандизавтономии являются нарушения потоотделения, отсутствие слезообразования, фотофобия, тошнота, дисфагия, сухость слизистых оболочек носа и ротовой полости, сухость кожного покрова, а также нарушения дефекации (запоры, диарея). Ранними неспецифическими проявлениями заболевания могут быть головная боль, повышенная утомляемость, признаки вегетативной дисфункции (ортостатическое головокружение, «размытость» зрения, «сухость глаз», нарушения мочеиспускания).

Стволовой энцефалит Бикерстаффа (Bickerstaff's brainstem encephalitis) характеризуется острым началом в виде офтальмоплегии, атаксии, нарушения сознания, гиперрефлексии. Течение болезни монофазное или ремиттирующее/рецидивирующее. В некоторых случаях у пациентов развивается тетрапарез с поражением мышц, иннервируемых черепными нервами.

Фаринго-цервико-брахиальный вариант СГБ характеризуется слабостью в мышцах лица, ротоглотки, шеи, а также в мускулатуре верхних конечностей. Нижние конечности остаются интактными [3, 5].

Диагностика

Диагностика основана на анализе клинических проявлений, результатов исследования ЦСЖ и проведения ЭНМГ.

Основной клинический критерий диагностики СГБ — остро или подостро развивающийся вялый тетрапарез, сопровождающийся снижением или выпадением глубоких рефлексов. Характерным течением заболевания считается прогрессирование не более чем в течение 4 недель и последующий регресс симптоматики, начинающийся через 2–4 недели после достижения фазы плато.

И все же диагностика СГБ не всегда проста. Его необходимо дифференцировать с поражением головного и спинного мозга (стволовой энцефалит, менингит, канцероматоз, лимфоматоз, поперечный миелит, клещевой энцефалит, сдавление спинного мозга), заболеваниями с преимущественным вовлечением клеток передних рогов спинного мозга (полиомиелит, лихорадка Западного Нила); радикулопатиями (компрессия, воспаление (например, вызванное цитомегаловирусом), хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), спинальный менингит, канцероматоз, лимфоматоз), поражением периферических нервов (лекарственная невропатия, острая перемежающаяся порфирия, полиневропатия при критических состояниях, ассоциированная с васкулитом невропатия, дифтерия, дефицит витамина В1 (бери-бери), интоксикация солями тяжелых металлов или наркотическими средствами, метаболические нарушения (гипокалиемия, гипофосфатемия, гипермагниемия, гипогликемия), болезни нервно-мышечных синапсов (миастения, ботулизм, отравление фосфорорганическими веществами); заболеваниями мышц (критические состояния, полимиозит, дерматомиозит, острый рабдомиолиз) [28].

S. L. Tham и соавт. описали сложности диагностики заболевания в одной из крупнейших больниц Сингапура. Из 15 случаев ошибочно диагностированного СГБ в 5 случаях диагноз был изменен на энцефалопатию Вернике, сочетающуюся с В1-дефицитной невропатией; среди других диагнозов: полиневропатия при порфирии, остро проявившиеся ХВДП и наследственная моторно-сенсорная невропатия, синдром Ламберта–Итона [29].

Верифицировать диагноз позволяют данные исследования ЦСЖ и ЭНМГ. Начиная с конца 1-й — начала 2-й недели в ЦСЖ определяется повышение содержания белка ($> 0,55$ г/л) при нормальном или слегка повышенном уровне клеток (≤ 10 клеток/мкл). В первые дни заболевания содержание белка у большинства пациентов остается нормальным. С конца 2-й недели после возникновения первых симптомов белково-клеточная диссоциация выявляется более чем у 80% больных. При более высоком цитозе необходимо исключать другие заболевания.

Наиболее информативным параклиническим методом оценки функционального состояния периферической нервной системы при СГБ является ЭНМГ (табл. 2). Она позволяет установить форму СГБ, но развернутая электрофизиологическая картина выявляется только к концу острого периода заболевания. ЭНМГ-критерием неблагоприятного прогноза в отношении восстановления нарушенных после перенесенного СГБ функций является отсутствие М-ответа с *n. peroneus* в первые 2 недели от начала заболевания («невозбудимый нерв») [30, 31].

ЭНМГ-критерии ОВДП и ОМАН (Hadden R.D. и соавт., 1988)			Таблица 2
Нозологические формы и условия применения критериев	Параметры и феномены ЭНМГ	Критерии	
ОВДП Необходимо наличие 1 из перечисленных выше критериев 1–4 по результатам стимуляции не менее 2 из всех исследованных нервов или 2 из перечисленных выше критериев 1–4 по результатам стимуляции 1 из всех исследованных нервов, если все другие нервы невозбудимы и амплитуда дистального М-ответа > 10% НГН	Скорость распространения возбуждения	1	< 10% НГН или < 85% НГН при амплитуде дистального М-ответа < 50% НГН
	Дистальная латентность	2	> 110% ВГН или > 120% ВГН при амплитуде дистального М-ответа < НГН
	Блок проведения	3	Амплитуда проксимального М-ответа/ амплитуда дистального М-ответа < 0,5 при амплитуде дистального М-ответа \geq 20% НГН
	Латентность F-волны	4	> 120% ВГН
ОМАН Нет ни одного признака из перечисленных выше критериев 1–4, за исключением если дистальный М-ответ < 10% НГН, в наличии признак 5	Амплитуда дистального М-ответа	5	< 80% НГН по результатам стимуляции не менее двух из всех исследованных нервов

Примечание: НГН — нижняя граница нормы; ВГН — верхняя граница нормы.

По данным большинства публикаций, в частности, ретроспективного когортного исследования, проведенного в Софийской детской больнице г. Роттердама (за период с 1987–2013 гг. получали лечение 67 детей с СГБ, средний возраст которых составил 5,0 лет), клинические проявления СГБ у детей не отличаются от таковых у взрослых. Так, двусторонняя слабость конечностей обнаружена при поступлении в стационар у 93% детей, снижение рефлексов в паретичных конечностях — у 82%. Фаза прогрессирования парезов длилась в среднем 6 дней (не более 4 недель). Монофазно заболевание протекало у 97% детей. В 77% случаев обнаружен повышенный уровень белка в ЦСЖ. По данным ЭНМГ, признаки полиневропатии выявлены у 91% детей [32].

Лечение

Эффективная терапия СГБ включает программный плазмаферез (ПФ) и/или внутривенное введение иммуноглобулинов класса G (ВВИГ) [5, 33].

Патогенетическая терапия должна быть назначена в период нарастания симптоматики (до 4 недель) всем больным СГБ независимо от тяжести состояния. Условиями эффективного патогенетического лечения СГБ являются: 1) начало лечения в максимально ранние сроки, (желательно, в период до 2 недель от времени дебюта заболевания); 2) достаточный объем (рассчитывается в зависимости от веса пациента); 3) непрерывность курса [33–38].

Абсолютными показаниями для ПФ являются нарастание очаговой неврологической симптоматики и уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до 50% (в этих случаях необходимо проведение ИВЛ). Курс ПФ обычно включает 4–5 сеансов с заменой примерно 1 объема плазмы (40–50 мл/кг), которые проводят через 1–2 дня. Объем обмениваемой плазмы за курс составляет 200–250 мл/кг. При ОВДП достоверно эффективен ПФ как в полном, так и в редуцированном объеме. При ОМАН/ОМСАН — только в полном объеме (> 140 мл/кг).

Противопоказаниями к проведению ПФ являются: 1) анемия тяжелой степени (снижение уровня гемоглобина в крови < 90 г/л); 2) тромбоцитопения (снижение уровня тромбоцитов в крови < $100 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$); 3) нарушения противосвертывающей системы крови; 4) состояния/заболевания, связанные с повышенной кровоточивостью; 5) тяжелая соматическая патология [33].

При проведении ПФ могут возникать сложности организационного характера: как правило он недоступен в городских и районных медицинских организациях, а персонал трансфузиологических служб областных медицинских организаций часто не имеет опыта проведения высокообъемного ПФ.

Использование ВВИГ является эффективным и более доступным методом лечения СГБ, способным существенно уменьшать продолжительность и тяжесть заболевания [33]. IgG назначают в дозе 0,4 г/кг массы тела в течение 2–5 сут. Суммарный курс составляет 2,0 г/кг. Американская неврологическая академия (American Academy of Neurology, AAN) рекомендует применение ВВИГ у больных с продолжительностью заболевания, не превышающей 2 недели (уровень рекомендаций А) [35]. Препарат, используемый для внутривенной иммуноглобулин-терапии должен содержать не менее 95% IgG.

По данным А. К. Шакарян и соавт. в результате проведенного ими фармакоэкономического анализа установлено, что затраты на проведение сеансов плазмафереза сопоставимы с терапией ВВИГ (препаратом Привиджен). Это, учитывая более благоприятный по сравнению с ПФ профиль безопасности ВВИГ, позволяет считать ВВИГ методом выбора при СГБ у пациентов детского возраста [39].

В ближайшем будущем неврологические заболевания могут составить до 40% нозологий, при которых назначение ВВИГ является обязательным. Среди них не только СГБ, но и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения (ММН), невралгическая амиотрофия (синдром Parsonage–Tegner), миастения, системные поражения соединительной ткани (полимиозит, дерматомиозит и др.), stiff-man синдром, паранеопластические синдромы (синдром Lambert–Eaton и др.), аутоиммунные энцефалиты, демиелинизирующие заболевания (острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), оптикомиелит и др.), комплексный региональный болевой синдром (КРБС) и другие [40, 41].

В настоящее время в официальной инструкции, размещенной на сайте ГРЛС МЗ РФ показаниями для назначения ВВИГ, в частности, для препарата Привиджен, указаны два неврологических заболевания: СГБ и ХВДП. Кроме того, препарат рекомендован к применению при первичных иммунодефицитах, вторичных к основному заболеванию/состоянию иммунодефицитах: хроническому лимфолейкозу, множественной миеломе, аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, врожденному СПИДу, а также для терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и пациентов с болезнью Kawasaki [42].

При выборе ВВИГ следует обращать внимание на: 1) высокое (не менее 95%) содержание IgG; 2) содержание остальных классов иммуноглобулинов (предпочтительно использование ВВИГ с минимальным содержанием иммуноглобулина А); 3) безопасность (контроль отсутствия вирусов); 4) сохранность нативной структуры иммуноглобулина; 5) отсутствие коагулирующих факторов. Выполнение последних 4 пунктов позволяют добиться высокой безопасности препарата [36–39].

Имеет значение концентрация раствора. При лечении детей, беременных, пожилых людей и (или) при наличии у пациента сердечно-сосудистой, почечной дисфункций рекомендуют использовать 10% раствор ВВИГ. Такой раствор позволяет сократить объем и время инфузии, что наиболее актуально при ведении ослабленных пациентов с сопутствующей патологией. Важным является содержание в растворе натрия и сахаров.

Особенностью препарата Привиджен является очень высокое содержание иммуноглобулина G, он составляет не менее 98%. Известно распределение иммуноглобулина G по подклассам: IgG₁ — 69%, IgG₂ — 26%, IgG₃ — 3%, IgG₄ — 2% [42].

Максимальное содержание IgA составляет 0,025 мг/мл (очень низкое). Следовательно, риск развития анафилактических реакций у пациентов с дефицитом IgA и наличием АТ к IgA сведен к минимуму.

Препарат Привиджен является единственным иммуноглобулином, стабилизированным натуральной аминокислотой L-пролином, которая входит в состав белков организма человека, потребляется с пищей и не аккумулируется в организме. Сочетание L-пролина и pH в препарате Привиджен является наиболее оптимальным и повышает стабильность. L-пролин предотвращает агрегацию и фрагментацию IgG. Умеренная кислотность среды (pH 4,8) сохраняет большее число мономеров и препятствует агрегации и фрагментации IgG, сохраняя специфическую активность антител [42].

Таким образом, препарат Привиджен безопасен для использования. Привиджен противопоказан при гиперпролинемии. Как и другие ВВИГ, его не следует применять при гиперчувствительности к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; повышенной чувствительности к гомологичным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита IgA, когда у пациента присутствуют антитела к IgA.

Комбинация ПФ и ВВИГ не всегда целесообразна, поскольку ее эффективность не превышает эффективности каждого метода в отдельности. В международном рандомизированном клиническом исследовании было проведено сравнительное изучение эффективности ПФ, ВВИГ и комбинации ПФ и ВВИГ. Среднее время нарастания мышечной силы и способности ходить без посторонней помощи в группе, где применяли ПФ, составило 49 дней, в группе, где использовали ВВИГ, — 51 день, в группе комбинированного использования ПФ и ВВИГ — 40 дней. Данное исследование продемонстрировало одинаковую эффективность перечисленных вариантов лечения СГБ [43].

Заслуживает внимания одно из редких клинических наблюдений СГБ, развившегося в результате кумулятивной нейротоксичности цитостатиков.

Клиническое наблюдение

Пациентка 52 лет находилась на лечении в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ОКОД Саратовской области с диагнозом: «Первично-множественный метастатический рак. I. Периферический рак правого легкого (с централизацией) T₃N_xM₀. Состояние после лечебной полихимиотерапии (ПХТ). Прогрессирование на фоне лечения. II. Рак правой молочной железы T₂M₀N₀. Состояние после комплексного лечения». Пациентке было проведено 6 курсов ПХТ по стандартной схеме ТС (доцетаксел + циклофосфамид). Через 3 месяца после начала ПХТ у нее появились жалобы на слабость в ногах, преимущественно в дистальных отделах и парестезии. При неврологическом осмотре выявлено нарушение чувствительности в виде «чулок» до нижней трети бедра и нижний парапарез со снижением мышечной силы в проксимальных отделах конечностей до 3 баллов, в дистальных — до 1 балла. Глубокие рефлексы с рук средней живости, коленные — низкие, ахилловы — отсутствуют. Описанная выше симптоматика была изначально расценена как полиневропатия, индуцированная ПХТ, назначена метаболическая терапия.

Заболевание быстро прогрессировало, через 10 дней мышечная слабость выросла до степени тетраплегии, появились дыхательные нарушения. Со стороны черепно-мозговых нервов патологии не выявлено. Пациентка переведена в ОРИТ, начата ИВЛ.

В анамнезе у пациентки отсутствовали указания на инфекционный процесс, анализы крови на инфекции, включая вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, — отрицательны. При анализе общеклинических и биохимических лабораторных данных патологии не обнаружено. При анализе ЦСЖ выявлено повышение уровня белка до 0,93 г/л при уровне клеток — 2 (лимфоциты). Пациентке была выполнена стимуляционная ЭНМГ с оценкой параметров М-ответа и скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам. При супрамаксимальной стимуляции длинных нервов нижних конечностей М-ответ не получен («невозбудимый нерв»). При оценке параметров проводимости по нервам верхних конечностей выявлены первично аксональные нарушения, со снижением амплитуды М-ответов на 80–90% от нижней границы нормы. Выявленные изменения соответствуют нейрофизиологическим критериям СГБ (по R. Hadden, 1998).

Таким образом, на основании клинических проявлений, наличия белково-клеточной диссоциации при анализе ЦСЖ и ЭНМГ-данных определен диагноз СГБ в форме острой моторной аксональной невропатии с развитием вялого тетрапареза с нарушенем функции внешнего дыхания.

Пациентке проведена терапия ВВИГ из расчета 2 мг/кг в течение 5 дней. Кроме того, назначены глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг с последующим снижением дозы до поддерживающей). Применение кортикостероидов при лечении острых аутоиммунных невропатий, обусловленных ПХТ, в отличие от классических вариантов СГБ, допустимо. Более того — показана их эффективность. Ввиду значительного риска развития нежелательных явлений, возникающих при применении кортикостероидов, длительность лечения ими в описанном случае была минимально необходимой.

Клиническое улучшение отмечалось с третьх суток, а полное восстановление неврологического дефицита, как клинически, так и по данным ЭНМГ, — через 3 месяца.

Таким образом, современные представления о СГБ претерпели существенные изменения не только за прошедшие со времен его первого описания 160 лет, но и за последнее десятилетие. СГБ, оставаясь орфанным заболеванием, превратился в мультидисциплинарную проблему — предмет изучения не только неврологами, но и инфекционистами, терапевтами, педиатрами, онкологами, реаниматологами и врачами других специальностей. Знания об особенностях дебюта и критериях клинической диагностики СГБ позволяют своевременно выявить СГБ и назначить адекватное лечение, позволяющее не только предотвратить летальный исход, но и минимизировать последствия этого тяжелого недуга. Для адекватной терапии СГБ необходимо использовать внутривенное введение IgG (содержание IgG — не менее 95%) в курсовой дозе 2,0 г/кг.

Литература

1. Mc. Grogan A., Madle G. C., Seaman H. E. et al. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review // *Neuroepidemiology*. 2009; 32 (2): 150–163.
2. Sejvar J. J., Baughman A. L., Wise M. et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Neuroepidemiology*. 2011; 36 (2): 123–133.
3. Van Doorn P. A., Ruts L., Jacobs B. C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome // *Lancet Neurol*. 2008; 7 (10): 939–950.
4. 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.
5. Супонева Н. А., Мочалова Е. Г., Гришина Д. А. и др. Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев // *Нервно-мышечные болезни*. 2014; (1): 37–46.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Перечень редких (орфанных) заболеваний [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy/> — Заглавие с экрана. (Дата обращения: 21.09.2019).
7. Российская газета — Федеральный выпуск № 263 (5639) 23 ноября 2011 г. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html/> — Заглавие с экрана. (Дата обращения: 21.09.2019).
8. Landry J. B. O. Note sur la paralysie ascendante aigue // *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*. 1859; 6: 472–4, 486–488.
9. Guillain G., Barré J. A., Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux // *Bulletins et mémoires de la Société des Médecins des Hôpitaux de Paris*. 1916; 40: 1462–1470.
10. Uncini A. Guillain-Barré syndrome: What have we learnt during one century? A personal historical perspective // *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172 (10): 632–644.
11. Hughes R. A., Cornblath D. R. Guillain-Barré syndrome // *Lancet*. 2005; 366 (9497): 1653–1666.
12. Pithadia A. B., Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS) // *Pharmacological Reports* 2010; 62: 220–232.
13. Uncini A., Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015. Vol. 86(11). P. 1186–1195.
14. Yuki N., Hartung H.-P. Guillain-Barré syndrome // *N Engl J Med*. 2012; 366: 2294–2304.
15. Brannagan T. H., Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome // *J Neurol Sci*. 2003; 208 (1–2): 39–42.

16. Yuki N., Susuki K., Koga M. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 11404–11409.
17. Всемирная Организация Здравоохранения. Синдром Гийена-Барре [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/guillain-barré-syndrome/> — Заглавие с экрана. (Дата обращения: 21.09.2019).
18. Всемирная Организация Здравоохранения. Выявление и лечение синдрома Гийена-Барре в контексте вируса Зика [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204474/WHO_ZIKV_MOC_16.4_rus.pdf;jsessionid=2299D302C6BCAC72D7E92A79EFBC1879?sequence=14/ — Заглавие с экрана. (Дата обращения: 21.09.2019).
19. Randall D. P. Guillain-Barré Syndrome and Immunizations // *Disease-a-Month*. 2010; 56 (5): 293–298.
20. Sato K., Mano T., Iwata A. et al. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database // *J Neurooncol*. 2019. Aug.: 1–9.
21. Yuen C., Kamson D., Soliven B. et al. Severe relapse of vaccine-induced Guillain-Barré syndrome after treatment with nivolumab // *J Clin Neuromuscul Dis*. 2019; 20 (4): 194–199.
22. Garcia C. A., El-Ali A., Rath T. J. et al. Neurologic immune-related adverse events associated with adjuvant ipilimumab: report of two cases // *J Immunother Cancer*. 2018; Aug 31; 6 (1): 83.
23. Astaras C., de Micheli R., Moura B. et al. Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Diagnosis and Management // *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; Feb 1; 18 (1): 3.
24. Metcalfe W., Anderson J., Trinh V. et al. Anti-programmed cell death-1 (PD-1) monoclonal antibodies in treating advanced melanoma // *Discov Med*. 2015; 19: 393–401.
25. Supakornnumporn S., Katirji B. Guillain-Barré Syndrome Triggered by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Literature Review // *Clin Neuromuscul Dis*. 2017; Dec; 19 (2): 80–83.
26. Schneiderbauer R., Schneiderbauer M., Wick W. et al. PD-1 Antibody-induced Guillain-Barré Syndrome in a Patient with Metastatic Melanoma // *Acta Derm Venereol*. 2017; 10; 97 (3): 395–396.
27. Kanaan Z., Kulairi Z., Titianu M. et al. Guillain-Barré Syndrome following Treatment with Sunitinib Malate // *Case Rep Oncol Med*. 2014; 2014: 712040.
28. Van Doorn P. A. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS) // *Presse Med*. 2013 Jun; 42 (6 Pt 2): 193–201.
29. Tham S. L., Prasad K., Umapathi T. Guillain-Barré syndrome mimics // *Brain Behav*. 2018; 8.
30. Hiraga A., Mori M., Ogawara K. et al. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain-Barré syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76: 719–722.
31. Гришина Д. А., Супонева Н. А., Пирадов М. А. и соавт. Электрофизиологические критерии прогноза при синдроме Гийена-Барре // *Нервно-мышечные болезни*. 2012; (3): 33–44.
32. Roodbol J., de Wit M. Y., van den Berg B. et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria // *J Neurol*. 2017, May; 264 (5): 856–861.
33. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с синдромом Гийена-Барре [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/_kr_sgb.pdf/ Заглавие с экрана. (Дата обращения: 21.09.2019).
34. Donofrio P. D. Immunotherapy of idiopathic inflammatory neuropathies // *Muscle Nerve*. 2003; 28: 273–292.
35. Hughes R. A., Wijdiks E. F., Barohn R. et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurol*. 2005; 61: 736–740.
36. Супонева Н. А., Пирадов М. А., Гришина Д. А., Мочалова Е. Г. Эффективность патогенетической терапии при синдроме Гийена-Барре // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 52. С. 12–22.
37. Супонева Н. А., Пирадов М. А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 52. С. 36–42.
38. Супонева Н. А., Гришина Д. А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дизиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата // *Нервно-мышечные болезни*. 2015. № 5(4). С. 16–23.
39. Шакарян А. К., Рахтеенко А. В., Ягудина Р. И. и соавт. Выбор тактики лечения пациентов детского возраста с синдромом Гийена — Барре с учетом фармакоэкономического анализа // *Журн. неврологии и психиатр*. 2018. № 3. С. 39–45.
40. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // *Eur J Neurol*. 2008. Vol. 15(9). P. 893–908.
41. Patwa H. S., Chaudhry V, Katzberg H. et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2012. Vol. 78(13). P. 1009–1015.
42. Министерство здравоохранения Государственный регистр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d4b0eb53-ef67-4b07-89a6-4bf834410f17&t= Заглавие с экрана (дата обращения: 21.09.2019).
43. Dada M. A., Kaplan A. A. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IVIg in patients

И. В. Ситкали

О. В. Колоколов¹, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов

¹ Контактная информация: kolokolov@inbox.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.59.53.012

Синдром Гийена-Барре как междисциплинарная проблема/ И. В. Ситкали, О. В. Колоколов

Для цитирования: Лечащий врач № 11/2019; Номера страниц в выпуске: 48-55

Теги: орфанные заболевания, периферические параличи, тетрапарез
