

© КАНТИМИРОВА Е.А.

**СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА НЕВРОЛОГИИ****Е.А. Кантимирова**

ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.ф.Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Институт последиplomного образования, Красноярск, ФГУЗ «Клиническая больница №51 Федерального медико-биологического агентства», научный отдел, г. Железногорск Красноярского края.

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Росздрава». E-mail: naschnaider@yandex.ru. 662990, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, д.5, ФГУЗ «КБ №51 ФМБА России». E-mail: kb-51@med26.krasnoyarsk.ru.

**Резюме:** В обзоре представлены данные по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике и лечению синдрома Гийена-Барре на основе анализа литературных данных зарубежных и отечественных авторов.

**Ключевые слова:** полинейропатия, синдром Гийена-Барре, обзор.

Синдром Гийена - Барре (СГБ) - одно из наиболее тяжелых заболеваний периферической нервной системы и самая частая причина острых периферических параличей. [1]. Заболевание впервые было описано французским неврологом Ландри в 1859 году, а впоследствии детально исследовано его соотечественниками Гийеном, Барре и Штролем в 1916 году [1]. Заболеваемость СГБ колеблется от 1 до 4 (в среднем 1,6) на 100 000 населения в год. Мужчины обычно болеют чаще женщин в соотношении 1,1-1,7 : 1. СГБ возможен в любом возрасте, но, в целом, с увеличением возраста заболеваемость имеет тенденцию к возрастанию. У лиц до 18 лет она составляет 0,8 на 100 000 населения, а у лиц старше 60 лет – 3,2. Часто отмечают два пика заболеваемости: в возрасте от 15 до 35 лет и от 50 до 75 лет [12].

**Этиология** СГБ остается неизвестной. Предполагается, что в основе заболевания лежат аутоиммунные механизмы, где роль пускового фактора отводится вирусам и бактериям. Более двух третей пациентов с СГБ указывают на перенесенную инфекционную болезнь, обычно вызванную *Campylobacter jejuni* (35% случаев), реже *Citomegalovirus* (15%), вирус *Epstein-Barr* (10%), *Mycoplasma pneumoniae* (5%). Кроме того, провоцирующими агентами могут быть вирусы простого и опоясывающего герпеса, гриппа, Коксаки, гепатита В, а также вакцинация (против гриппа, иногда против краснухи, паротита, кори), оперативные вмешательства, травматическое повреждение периферических нервов. В медицинской литературе описаны случаи СГБ при лимфопролиферативных заболеваниях, системной красной волчанке [2,16].

**Патогенез.** Развитие постинфекционного СГБ обусловлено, скорее всего, молекулярной мимикри-

ей между вирусом и миелиновыми антигенами: ганглиозиды периферического нерва (ПН) имеют схожую антигенную структуру с мукополисахаридами возбудителя. При поствакцинальном СГБ, скорее всего, имеет место направленная иммунная реактивность к периферическому миелину. Хирургические вмешательства, травматические повреждения ПН, вызывающие высвобождение антигенов нейронов, могут ускорить болезнь, также как и лимфома, способствующая пролиферации аутореактивных Т-клеток [2].

Основной мишенью иммунных атак при СГБ являются шванновские клетки и миелин. В развитии патологических изменений в нервах принимают участие как клеточные, так и гуморальные механизмы. При СГБ под действием тех или иных патогенов происходит активация антигенспецифичных Т- и В-клеток; отмечается появление циркулирующих антиганглиозидных и антигликолипидных антител; развитие местных клеточных воспалительных реакций, активация комплемента и отложение мембранолитического атакующего комплекса на миелиновой оболочке периферических нервов в области перехватов Ранвье; начинается и бурно нарастает инвазия миелиновой оболочки нервов сенсibilизированными макрофагами. Природа антител при СГБ остается предметом активных дискуссий. О роли гуморального иммунитета в патогенезе свидетельствует и обнаружение в сыворотке больных во время острой стадии синдрома антител к периферическому миелину, способных фиксировать комплемент. Титр этих антител коррелирует с клиническим течением. Патологоанатомические исследования позволили установить, что основным, характерным признаком заболевания является деструкция миелина периферических нервов и спинно-

мозговых корешков в сочетании с круглоклеточными инфильтратами, которые представлены преимущественно мелкими и средними лимфоцитами и макрофагами. Изменения, наблюдаемые в ЦНС, незначительны и представлены редкими скоплениями лимфоцитов вокруг сосудов в головном или спинном мозге. При тяжелых поражениях нервов наряду с процессом сегментарной демиелинизации в части случаев возникает и развивается аксональная дегенерация. Большинство авторов считают этот процесс вторичным [3].

**Симптоматика**, как правило, складывается из двигательных, чувствительных и вегетативных нарушений, сухожильной гипо- или арефлексии и болевого синдрома. Черепные нервы поражаются в 50–90% случаев при СГБ, при этом наиболее часто вовлекаются VII, IX и X пары. Несколько реже наблюдается нарушение функции III, IV, V, VI, XI и XII пар черепных нервов. Развивающиеся вялые пара- и тетрапарезы, как правило, симметричны и сопровождаются сухожильной гипо- или арефлексией. Преимущественно вовлекаются дистальные отделы конечностей. В основном наблюдается восходящий тип развития мышечной слабости. В тяжелых случаях у большинства больных также отмечается поражение мышц туловища, включая мышцы шеи, спины, живота и диафрагму. При значительной слабости дыхательной мускулатуры, когда жизненная емкость легких (ЖЕЛ) достигает менее 50% от должных величин, возникает необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Вялые параличи сопровождаются развитием мышечной гипотонии. В тяжелых случаях, которые характеризуются аксональным повреждением нервов, появляются мышечные гипо- и/или атрофии.

Нарушения чувствительности носят полиневритический характер («перчатки», «носки» и т.д.) и характеризуются преимущественно симметричностью. Глубокая чувствительность (чаще всего суставно-мышечная и вибрационная), как правило, поражается в большей степени, чем поверхностная. Это выражается в виде утраты чувства положения тела, рук и ног, при ходьбе отмечается неуверенность и неустойчивость, пациент ходит с широко расставленными ногами, осторожно, под контролем зрения, переставляя ноги (сенситивная атаксия). Симптомы выпадения поверхностной (обычно болевой) чувствительности проявляются в виде гипестезии.

Особого внимания заслуживает болевой синдром, который наблюдается в 80–100% случаев при СГБ. Боль часто может быть спонтанной и включает в себя парестезии, которые описываются пациентами в виде чувства жжения, покалывания, ползания мурашек или похожих на электрические разряды феноменов. У многих больных наблюдается извращение чувствительности, когда не болевые виды стимулов воспринимаются, как особенно болезненные и неприятные (дизестезия). Дизестезии часто возникают или усиливаются при легкой механической стимуляции (гиперестезия). Гипералгезия характеризуется обострением восприятия болевых раздражений. В случае, когда легкие раздражения не воспринимаются, а при более значительных возникает чрезмерная интенсивность и стойкость ощущений, нарушение чувстви-

тельности характеризуется, как гиперпатия, и объясняется повышением порога возбудимости. Симпатически независимая боль, как правило, носит стреляющий, ланцирующий характер. Симпатически подерживаемая боль может сочетаться с изменением терморегуляции, потоотделения, нарушением трофики кожи и ее придатков и характеризуется гругим характером. Нередко пациентов беспокоят пароксизмальные стреляющие или кинжальные корешковые боли, локализующиеся преимущественно в области шеи, поясницы, по задней поверхности рук и ног. Боли нервных стволов – давящие, ноющие, тупые возникают спонтанно или при пальпации по ходу нервов, предположительно возникают при растягивании и воспалении периневрального слоя. Они могут возникать в ответ на стимулы, например, при вызывании симптомов натяжения (Ласега, Нери, Кернига и др.), и встречаются при СГБ в 38–100% случаев. Пациентов могут беспокоить мучительные мышечно-скелетные боли, которые также наблюдаются в покое и при движении в крупных мышцах спины, бедер, в крупных суставах, чаще всего в коленных. Их появление, скорее всего, связано с длительной вынужденной иммобилизацией пациента, нетипичной позой и изменением походки вследствие развития мышечной слабости и нарушения глубокой чувствительности.

Поражение вегетативной нервной системы (дизавтономия) при тяжелых формах СГБ отмечается в 70–100% случаев. Оно характеризуется синусовой тахикардией, артериальной гипертензией, гиперкератозом и сухостью кожных покровов, либо гипергидрозом туловища, ладоней и стоп, иногда наблюдается нарушение тазовых функций и др. В случае выраженных вегетативных нарушений возрастает опасность летальных исходов вследствие развития коллапсов. Их возникновение связано с развитием периферической вазодилатации, уменьшения венозного возврата, которое усугубляется в условиях ИВЛ, и дегидратации [4].

В клиническом течении СГБ различают **3 стадии**:

1-я — прогрессирования (нарастание неврологических нарушений в течение 1–4 недель); 2-я — плато (стабилизация развившейся симптоматики, длительность — 10–14 дней); 3-я — обратного развития (восстановление от нескольких недель до месяцев, иногда 1–2 года) [2].

Все больные СГБ, вне зависимости от тяжести состояния, должны быть госпитализированы и находиться под тщательным наблюдением из-за высокого риска появления у них дыхательной и вегетативной недостаточности [6]. Инвалидность при этом составляет от 3 до 10 % [13].

**Диагностика.** При подозрении на СГБ диагностические мероприятия обязательно включают в себя анализ спинно-мозговой жидкости и нейрофизиологические исследования. Повышение уровня белка в ликворе при СГБ наблюдается в течение первых трех недель заболевания у 75% пациентов, сопровождаясь белково-клеточной диссоциацией [4]. При проведении стимуляционной ЭНМГ выявляется снижение амплитуды М-ответа, выраженное уменьшение скорости распространения возбуждения по двигатель-

ным волокнам, увеличение резидуальной латентности. Порог вызывания М-ответа превышает норму. F-волны имеют полифазные ответы, также имеет место выпадение F-волн (блоки проведения). Такое значительное снижение скорости проведения по нервам при небольшом уменьшении амплитуды М-ответа свидетельствует о демиелинизирующем процессе [5].

В литературе неоднократно поднимался вопрос о вовлечении в патологический процесс центральных структур нервной системы при СГБ. Первоначально для анализа состояния ЦНС использовался метод исследования акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП). Данные многочисленных зарубежных исследований подтверждают отсутствие достоверных изменений основных компонент АСВП при СГБ [15]. С внедрением в неврологическую клинику метода транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) появилась возможность оценки функционального состояния кортико-спинального тракта. Как показали исследования НИИ неврологии РАМН г.Москва, при классической форме СГБ проведение по центральным моторным путям не отличается от нормы вне зависимости от длительности и стадии заболевания, степени снижения скорости проведения по периферическим нервам, а также осложнения демиелинизирующего процесса вовлечением аксонального стержня по данным игольчатой ЭМГ [7,8,9,10,15].

В рамках СГБ выделяют острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию; острую моторную аксональную нейропатию; острую моторно-сенсорную аксональную нейропатию; синдром Миллера-Фишера [14,16].

ВОЗ в 1993 г. предложены **диагностические критерии СГБ**:

1. *Признаки, необходимые для постановки диагноза СГБ*:

- \* Прогрессирующая мышечная слабость более чем в одной конечности.
- \* Сухожильная арефлексия.

2. *Признаки, поддерживающие диагноз СГБ (в порядке значимости)*:

- \* Прогрессирование: симптомы и признаки двигательных нарушений развиваются быстро, но прекращают нарастать к концу 4-й недели от начала заболевания. Относительная симметричность поражения.
- \* Чувствительные нарушения.
- \* Черепные нервы: характерно поражение лицевого нерва.
- \* Восстановление: обычно начинается через 2-4 недели после прекращения нарастания заболевания, но иногда может задерживаться на несколько месяцев. Большинство больных хорошо восстанавливаются.
- \* Вегетативные нарушения: тахикардия, аритмии, постуральная гипотензия, гипертензия, вазомоторные симптомы.
- \* Отсутствие лихорадки в начале заболевания (небольшое число больных имеют лихорадку в начале заболевания из-за интеркуррентных инфекций или по другим причинам). Лихорадка не исключает

ет СГБ, но ставит вопрос о возможности другого заболевания.

3. *Изменения цереброспинальной жидкости, поддерживающие диагноз*:

- \* Белок после первой недели заболевания повышен или повышается в дальнейшем.
- \* Клеточный состав: число мононуклеарных лейкоцитов 10 или меньше. В случае повышения числа клеток больше 20 необходимо пристальное внимание; диагноз неправомерен при числе клеток выше 50.

4. *Признаки, вызывающие сомнения в диагнозе*:

- \* Выраженная сохраняющаяся асимметрия двигательных нарушений.
- \* Сохраняющиеся нарушения функций сфинктеров.
- \* Нарушения функций сфинктеров в начале заболевания.
- \* Более чем 50 мононуклеарных лейкоцитов в ликворе.
- \* Наличие полиморфно-ядерных лейкоцитов в ликворе.
- \* Четкий уровень чувствительных нарушений.

**Лечение.** Лечебные мероприятия, проводимые при СГБ, подразделяют на специфические и неспецифические. Основными специфическими методами лечения заболевания в настоящее время являются программный плазмаферез и внутривенная пульс-терапия иммуноглобулинами класса G («Bioven», «Sandoglobulin» и др.), доказавшие свою высокую эффективность в сериях больших контролируемых исследований.

*Программный плазмаферез* проводится при нарастании неврологической симптоматики у больных, требующих ИВЛ; не способных пройти более 5 метров с опорой или поддержкой; способных встать и медленно пройти свыше 5 метров самостоятельно. Операции плазмафереза выполняются в объемах, составляющих не менее 35-40 мл плазмы /кг массы тела за одну операцию и не менее 140-160 мл плазмы /кг массы тела на курс лечения. Количество операций - 4-5 с интервалом не более суток для больных, требующих ИВЛ или не способных пройти более 5 метров с опорой или поддержкой. Количество операций не менее 2 для больных, способных стоять или пройти самостоятельно свыше 5 метров.

*Имуноглобулины класса G*: показания к иммунотерапии те же, что и для проведения операций плазмафереза. Стандартный курс лечения - внутривенное введение препарата из расчета 0,4 г/кг массы тела больного ежедневно в течение 5 суток. По эффективности воздействия при СГБ иммуноглобулины класса G не уступают программному плазмаферезу и могут быть использованы как альтернатива ему. Обычно иммунотерапия предпочитается операциям программного плазмафереза у стариков и детей, а также лиц, имеющих какие-либо противопоказания для его проведения: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрой в стадии обострения и др. Стоимость этих методов лечения СГБ за рубежом идентична, однако импортные иммуноглобулины в нашей стране весьма дороги, что и объясняет большее распространение в России программного плазмафереза при этом заболевании.

**Кортикостероиды:** полученные за последние годы результаты подтвердили неэффективность применения при СГБ кортикостероидов. Заключительную точку в данном вопросе поставило специальное исследование (мета-анализ), обобщившее результаты шести рандомизированных испытаний кортикостероидов (R.Hughes, F. van der Meche, Cochrane review, 1999). Его основной вывод: восстановление к концу первого месяца заболевания одинаково у больных, получавших кортикостероиды или плацебо, но восстановление к концу первого года хуже у пациентов, лечившихся гормонами. К сожалению, в нашей стране кортикостероиды до сих пор нередко используются при лечении тяжелых форм СГБ. В то же время во всем мире лечение СГБ с помощью кортикостероидов считается серьезной врачебной ошибкой. Все сказанное в равной мере относится и к цитостатикам. Не рекомендуется также сочетание плазмафереза с гормонотерапией, так как эффективность лечения СГБ при этом снижается. Не доказана до сих пор и эффективность сочетанного применения иммуноглобулинов класса G и кортикостероидов. Соответствующие исследования проводятся.

Несмотря на разнообразие клинических форм СГБ, качественные и количественные характеристики восстановления после проведения любого из двух современных методов лечения этого заболевания - плазмафереза или иммунотерапии - являются идентичными. В 10% случаев спустя 7-14 дней после первоначального улучшения в результате операций плазмафереза либо иммунотерапии состояние больного может снова ухудшиться. Этот феномен объясняется продолжающейся генерацией патологических антител и хорошо поддается повторному курсу лечения.

К неспецифическим методам относят *систему ежедневного ухода за тяжелыми больными*, являющуюся основой всех лечебных мероприятий: повороты с бока на бок; уход за кожей; санация рото- и носоглотки; санация трахеобронхиального дерева (при ИВЛ); введение адекватного объема жидкости; постановка назогастрального зонда (при необходимости) и кормление пациента; контроль за состоянием мочевого пузыря и кишечника; пассивная гимнастика и ежедневный массаж; психологическая поддержка, а также мероприятия по лечению дыхательных нарушений.

Дыхательная недостаточность развивается у многих тяжелых больных с СГБ. При возникновении начальных признаков слабости дыхательных мышц у них нарушается откашливание скапливающейся в норме в рото- и носоглотке слизи, следствием чего является ее недостаточная эвакуация. Одновременно падает ЖЕЛ, приводя к снижению активного выдоха. Все это обуславливает развитие прогрессирующего милиарного ателектаза в периферических отделах легких, который не удается обнаружить при стандартном рентгенологическом исследовании. Нарастание ателектазирования ведет к компенсаторному учащению дыхания и явлениям гипоксии. В этот период необходимо постоянное слежение за ЖЕЛ и газами крови. Абсолютным показанием к началу проведения ИВЛ при СГБ служит падение ЖЕЛ до уровня

15 мл/кг массы тела больного. В последнее время рекомендуется проводить интубацию еще раньше - при ЖЕЛ, равной 16-18 мл/кг массы тела больного. ИВЛ является одним из основных методов лечения тяжелых больных с СГБ. Обычно трансназальная ИВЛ при СГБ проводится не менее нескольких суток (5-7 дней) под постоянным контролем ЖЕЛ и газов крови. Далее необходимо проанализировать складывающуюся ситуацию и, если больной по каким-либо причинам не имеет перспектив прекращения ИВЛ в ближайшие 4-6 дней, провести трахеостомию. Эта операция может быть выполнена и раньше при невозможности адекватной санации трахеобронхиального дерева или развитии легочных осложнений [4].

СГБ - одно из немногочисленных заболеваний, среди тяжелых поражений нервной системы, которое при своевременной диагностике и сочетании специфических и неспецифических методов лечения позволяет добиваться полного восстановления у подавляющего большинства больных.

#### Список литературы:

1. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре. Конспект врача // Медицинская газета. - 2001. - № 6. - С. 8-9.
2. Нанкина И.В., Дунаевская Г.Н., Бембеева Р.Ц. Идиопатические воспалительные полиневропатии у детей // Лечащий врач - 2008. - № 7. - С. 24-27.
3. Черный В.И., Шраменко Е.К., Бувайло И.В., Островая Т.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы и возможности дифференцированной терапии в остром и подостром периодах // Международный неврологический журнал - 2007. - Т 3, № 13. - С. 17-24.
4. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре - М.:Интермедика - 2003. - 240 с.
5. Евтушенко С.К., Ефименко В.Н., Гончарова Я.А. Клинические варианты и подходы к терапии острых воспалительных демиелинизирующих полиневропатий // Украинський вісник психоневрології. - 2002. - № 3. - С. 9-11.
6. Мозолевский Ю.В. Лечение острой и хронической демиелинизирующей полиневропатии // Русский медицинский журнал. - 2001. - № 7. - С. 1-6.
7. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО - 2003. - 387 с.
8. Nikitin S., Kutidze I.Z., Kraiushkina N.A. Central motor conduction time in severe forms of Guillain-Barre syndrome: a follow-up study. - 25th Danube Symposium for Neurological Sciences. Budapest. - 1992. - P. 94.
9. Oshima Y., Mitsui T., Endo I., Umaki Y., Matsumoto T. Corticospinal tract involvement in a variant of Guillain-Barre syndrome // Eur. Neurol. - 2001. - V. 46, № 1. - P. 39-42.
10. Oshima Y., Mitsui T., Yoshino H., Endo I., Kunishige M., Asano A., Matsumoto T. Central motor conduction in patients with anti-ganglioside antibody associated neuropathy syndrome and hyperreflexia. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry - 2002. - № 73. - P. 568 - 573.
11. Arnason B.G., B. Soliven Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Perypheral neuropathy/ Eds. P.J.Dyck, P.K.Thomas 3rd Edition. Philadelphia: W.B. Saunders. - 1993. V.2. - P. 1437-1497.
12. Левин О.С. Полиневропатии - М.:Мед. информ. агенство - 2006. - 496 с.
13. Подчуфарова Е.В. Достижения в диагностике и лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и других иммунологически опосредованных невропатий // Неврологический журнал. - 2003. - № 3. - С. 59-63.
14. Winner J.B. Guillain-Barre syndrome // J. Clin. Patho: Mol. Pathol. - 2001. - № 54. - P. 381-385.
15. Seneviratne U. Review Guillain-Barre syndrome // Postgrad. Med. J. - 2000. - № 76. - P.774-782.

Статья поступила в редакцию 10.02.2009 г.