

## ГОСТРА ІНФЕКЦІЙНО-АЛЕРГІЧНА ДЕМІЄЛІЗУЮЧА ПОЛІНЕЙРОПАТІЯ (СИНДРОМ ГІЙЕНА-БАРРЕ)

*Оглядова стаття присвячена діагностиці та лікуванню синдрому Гійєна-Барре – поширеного захворювання периферичної нервової системи, котре часто закінчується летально.*

*Ключові слова: полінейропатія, синдром Гійєна-Барре, діагностика, лікування, плазмаферез*

*Обзорная статья посвящена диагностике и лечению синдрома Гийена-Барре – распространенного заболевания периферической нервной системы, которое часто оканчивается летально.*

*Ключевые слова: полинейропатия, синдром Гийена-Барре, диагностика, лечение, плазмаферез*

*The review is dedicated to diagnostics and treatment of Guillain—Barre syndrome – prevalent disease of the peripheral nervous system sometimes resulting in death.*

*Key words: polyneuropathy, Guillain—Barre syndrome, diagnostics, treatment, plasma exchange*

Синдром Гійєна-Барре (СГБ) – епонім для гетерогенної групи імунно-опосередкованих периферичних нейропатій. Рисою, спільною для всіх варіантів СГБ, є швидко наростаюча полірадикулонейропатія, якій передують певні пускові події, найчастіше інфекція. Цей стан загалом маніфестується у вигляді симетричного моторного паралічу з сенсорними та вегетативними розладами або без них.

У різних країнах світу були проведені популяційні дослідження, в яких намагалися оцінити річну частоту СГБ – загалом дослідники зійшлися на цифрах 1-3 випадки/100 тис. осіб на рік. Він трапляється у всіх вікових групах, хоча дещо рідше в дітей. У віковому діапазоні від народження до 30 років середньорічна частота відносно стабільна – 1,3-1,9 випадки/100 тис. осіб. Перший пік захворюваності корелює з підвищеним ризиком інфікування цитомегаловірусом та *Campylobacter jejuni*. Причина наступного піку захворюваності в осіб похилого віку невідома, але, ймовірно, викликана дефектами імуносупресорних механізмів. Ще однією закономірністю є еволюція частоти захворювання у жінок під час вагітності та в післяпологовому періоді. Згідно з великим епідеміологічним дослідженням, проведеним у Швеції, його рівень низький протягом періоду вагітності, але підвищується протягом наступних кількох місяців після пологів.

У хворого на СГБ останній проявляється слабкістю, котра супроводжується пекучими дизестезіями в кінцівках. Вона більше виражена у проксимальних відділах кінцівок; частіше в ногах, а не руках. Трапляються парестезії, які поширюються проксимально, але не далі зап'ясть і щиколоток. Глибокі сухожилкові рефлекси зникають в інтервалі кількох днів після виникнення симптомів.

Прогресуюча фаза синдрому триває від кількох днів до чотирьох тижнів. Близько 73% пацієнтів досягають піку порушення функцій за 7 днів, 98% - за 4 тижні. За

прогресуючою фазою йде фаза плато (персистуючі, незмінні симптоми), після цього починається відновлення. Період часу до зникнення проявів хвороби дуже коливається серед різних пацієнтів.

Унаслідок залучення черепних нервів у пацієнтів можуть бути розлади з боку повітроносних шляхів, мімічних та окорухових м'язів, ковтання. Таких хворих слід госпіталізувати для динамічного спостереження. Приблизно 30% осіб, які захворіли на СГБ, у певний момент хвороби потребуватимуть зовнішньої допоміжної вентиляції. Поганий прогноз головним чином пов'язаний із важким ступенем хвороби – рівень смертності досягає 20%, переважно в пацієнтів, які потребують зовнішньої підтримки дихання. Біль, ще одна поширена ознака СГБ, трапляється приблизно в половини хворих й інколи має дуже неприємний характер, посилюючись навіть при спробах зробити мінімальні рухи. Він найвираженіший у м'язах пояса верхніх кінцівок, спині і задній частині стегон. Суб'єктивно хворі описують його як неприємне відчуття, котре нагадує м'язовий дискомфорт, виникаючий після фізичних вправ. Біль може супроводжуватися м'язовими спазмами і найсильніший уночі.

### Діагноз

СГБ – найпоширеніший варіант швидко прогресуючого захворювання периферичної нервової системи. Однак із ним, особливо на початку хвороби, плутають кілька інших розладів (таблиця 1).

Таблиця 1

#### Диференціальна діагностика і прояви захворювань, що відрізняються від синдрому Гійєна-Барре

Закупорка основної артерії (асиметричний парез кінцівок)
Ботулізм (низхідний параліч)
Інтоксикація важкими металами (дезорієнтація, психоз, синдром органічного ураження головного мозку)
Гіпофосфатемія (дратівливість, тривожність, гіпервентиляційний синдром, нормальні показники ліквору)
Метаболічні міопатії (також супроводжуються симптомами ураження головного мозку та мозочка)
Міастенія (слабкість, що зменшується після відпочинку)
Неопластичний менінгіт (асиметричний спастичний параліч)
Отруєння нейротоксинами морських продуктів (спонтанне одужання в інтервалі 24 годин)
Паранеопластична нейропатія (хронічний стан)
Поліомієліт (суто руховий розлад з менінгітом)
Поліміозит (хронічний стан, уражаються м'язи проксимальних відділів кінцівок)
Стиснення спинного мозку (асиметричність неврологічних симптомів)
Поперечний мієліт (раптова двобічна слабкість ніг, висхідний сенсорний дефіцит)
Васкулітні нейропатії (мононейропатія)

Діагноз СГБ ґрунтується на типових клінічних проявах; у його верифікації досить помічні електрофізіологічна діагностика та дослідження спинномозкової рідини (СМР) (таблиця 2).

## Діагностичні критерії типового синдрому Гійєна-Барре

<b>Ознаки, необхідні для постановки діагнозу</b>
Прогресуюча двобічна слабкість рук та ніг Арефлексія
<b>Ознаки, що чітко підтверджують діагноз</b>
Прогресування симптомів протягом кількох днів (максимум – до чотирьох тижнів) Відносна симетричність проявів Незначні чутливі симптоми Залучення черепних нервів (особливо двобічна слабкість мімічних м'язів) Одужання починається через 2-4 тижні після припинення прогресування Вегетативні порушення Відсутність гарячки на початку хвороби Висока концентрація білка в лікворі, кількість клітин – до 10 клітин/мм <sup>3</sup> Типові результати електрофізіологічних досліджень
<b>Ознаки, що виключають діагноз</b>
Діагноз ботулізму, міастенії, поліомієліту чи токсичної нейропатії Порушений метаболізм порфірину Дифтерія у недавньому анамнезі Суто чутливі симптоми без слабості

Головні дані електрофізіологічних методів дослідження, які дозволяють припустити СГБ, – відсутність Н-рефлексу, низька амплітуда чи відсутність потенціалів дії чутливих нервів, патологічна F-хвиля. На їх основі можна вирішувати питання щодо специфічного лікування на початку захворювання, але точний діагноз ставиться лише приблизно на 5 день після розвитку симптомів.

Характерними змінами в СМР є підвищення білка (більше 0,55 г/дЛ) без плеоцитозу (підвищеної кількості клітин у лікворі). Часто СМР є нормальною в перші 48 годин після розвитку симптомів, але під кінець першого тижня після цього рівень білка в ній підвищується. Із підвищенням кількості лейкоцитів ліквору (від 10 до 100 клітин/мм<sup>3</sup>) у хворого з типовими ознаками СГБ зростає ймовірність хвороби Лайма, новоутвору, СНІДу, саркоїдного менінгіту та інших захворювань.

СГБ має п'ять відмінних підваріантів: гостра запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (ГЗДП), гостра моторна аксональна нейропатія (ГМАН), гостра моторно-сенсорна аксональна нейропатія (ГМСАН), синдром Міллера Фішера і гостра вегетативна нейропатія. Згідно з певними припущеннями, загалом аксональні форми мають гірший прогноз, що вказує на потребу визначення специфічного різновиду хвороби. Останні розрізняють електрофізіологічно і патологоанатомічно (таблиця 3).

## Різновиди синдрому Гійєна-Барре

<b>Гостра запальна демієлізуюча полірадикулонейропатія (ГЗДП)</b>
<p>Автоімунний розлад, опосередкований антитілами</p> <p>Запускається вірусною чи бактеріальною інфекцією, котра передує самому захворюванню</p> <p>Електрофізіологічні дослідження демонструють демієлінізацію</p> <p>Запальна демієлінізація може супроводжуватися руйнуванням аксонів</p> <p>Ремієлінізація наявна після припинення імунних реакцій</p>
<b>Гостра моторна аксональна нейропатія (ГМАН)</b>
<p>Суто моторна аксональна форма нейропатії</p> <p>66% хворих є серопозитивними на кампілобактеріоз</p> <p>При електрофізіологічних дослідженнях чутливі нерви незмінні, функції моторних – знижені чи повністю порушені</p> <p>Одужання зазвичай набагато швидше</p> <p>Високий відсоток хворих – діти</p>
<b>Гостра моторно-сенсорна аксональна нейропатія (ГМСАН)</b>
<p>Подібне до валлерівського переродження мієлінізованих моторних і сенсорних волокон</p> <p>Мінімальні запалення і демієлінізація</p> <p>Близька до ГМАН, за винятком того, що при ГМСАН уражуються сенсорні нерви і корінці</p> <p>Зазвичай хворіють дорослі</p>
<b>Синдром Міллера-Фішера</b>
<p>Рідкісний стан</p> <p>Швидко еволюціонуюча атаксія, арефлексія, легка слабкість у кінцівках і офтальмоплегія</p> <p>Втрата чутливості нетипова, але може порушуватися пропріоцепція</p> <p>Демієлінізація та запалення III і VI черепних нервів, спинномозкових вузлів і периферичних нервів</p> <p>Знижені чи відсутні потенціали дії чутливих нервів, зазвичай відсутній тибіальний Н-рефлекс</p> <p>Зникнення симптомів настає за 1-3 місяці</p>
<b>Гостра вегетативна нейропатія</b>
<p>Найрідкісніший варіант синдрому Гійєна-Барре</p> <p>Залучається як симпатична, так і парасимпатична нервова система</p> <p>Частими є серцево-судинні розлади (постуральна гіпотензія, тахікардія, гіпертензія, аритмії)</p> <p>Погіршення зору, сухість в очах і ангідроз</p> <p>Одужання поступове і часто неповне</p> <p>Часто поєднується з чутливими симптомами</p>

## Події, що передують захворюванню

Гострі інфекційні хвороби є загальновідомими подіями, що передують СГБ у 2/3 випадків. Перехресне реагування між патогеном і нервовою тканиною запускає автоімунну реакцію. Пацієнти зазвичай повідомляють про інфекції дихальних шляхів або гастроентерит, котрі минають на початку нейропатії.

Результати дослідження за типом "випадок-контроль", проведеного в 1995 році у 103 пацієнтів із СГБ, виявило, що 26% з них серопозитивні на *S. jejuni* порівняно з 2% у групі контролю і 1% у групі контролю, співмірною за віком. 70% хворих, інфікованих *S. jejuni*, повідомляли про наявність поносів в інтервалі 12 тижнів перед початком неврологічних проявів. Іншими тригерними інфекціями є цитомегаловірус, ВІЛ, вірус Епштейна-Барра і вітряної віспи.

Електрофізіологічні дослідження демонструють, що ГМАН і ГМСАН трапляються частіше у хворих на СГБ, інфікованих *S. jejuni*, порівняно з ГЗДП. Інфікування *S. jejuni* також асоціюється з повільнішим одужанням, аксональною дегенерацією і важкою залишковою інвалідизацією.

Недавня імунізація від грипу також була пов'язана із СГБ. В одному дослідженні зроблено огляд усіх випадків СГБ в періоди піку захворюваності на грип у 1992-1993 і 1993-1994 роках і виявлено ризик його розвитку в 1-2 випадки на 1 млн. вакцинацій.

Згідно з даними 2003 року Системи нагляду за побічними ефектами після вакцинації, керованої з Центру запобігання і контролю над хворобами та Адміністрації з ліків і харчових продуктів США, ризик розвитку пов'язаного з імунізацією СГБ є менший порівняно з ризиком розвитку важкого грипу. Крім того, незважаючи на збільшення дози призначуваної вакцини за останні чотири сезони грипу, кількість випадків СГБ залишається стабільною.

## Лікування

Лікування СГБ включає два компоненти: підтримуючу (базову) і специфічну терапію. Якщо хворий проходить через гостру фазу захворювання, то в більшості випадків функції відновлюються. Однак інколи полінейропатія може наростати настільки швидко, що ендотрахеальна інтубація і механічна вентиляція будуть необхідними в інтервалі доби від появи симптомів.

Тому всіх хворих з СГБ слід госпіталізувати для постійного спостереження на предмет дихальної недостатності, порушень функцій черепних нервів і вегетативних розладів. Останні можуть маніфестуватися у вигляді коливань артеріального тиску, серцевих аритмій, ознак псевдонепрохідності шлунково-кишкового каналу і затримки сечовипускання. Слід забезпечити профілактику тромбозу глибоких вен, оскільки такі пацієнти часто залишаються знерухомленими протягом багатьох тижнів.

При розвитку слабості дихальних м'язів необхідно розглянути можливість вибіркової ендотрахеальної інтубації. Прогресування дихальної недостатності реально передбачити з допомогою певних параметрів (таблиця 4).

## Показання до інтубації

Форсована життєва ємність легень менше 20 мл/кг
Максимальний інспіраторний тиск менше 30 мм H <sub>2</sub> O
Максимальний експіраторний тиск менше 40 мм H <sub>2</sub> O
Прогресування констатують при зниженні життєвої ємності легень, максимального інспіраторного чи експіраторного тиску більш ніж на 30%

Хворі, неспроможні підтримувати мінімальне функціонування легень, потребують інтубації. Постійна серійна оцінка дихальних показників при швидкому прогресуванні є критично важливою. Додатковими предикторами необхідності механічної вентиляції є: (1) період часу від початку СГБ до госпіталізації до 7 днів; (2) нездатність хворого самостійно підняти лікті чи голову; (3) нездатність хворого стояти; (4) відсутність ефекту від кашлю у видаленні харкотиння і (5) підвищення рівня ферментів печінки. Предикторами необхідності механічної вентиляції у хворих із уже виміряною життєвою ємністю є період часу від початку СГБ до госпіталізації до 7 днів, нездатність пацієнта самотужки підняти голову і показники життєвої ємності менше 60% від попередньо передбачуваних.

У таких пацієнтів також треба лікувати біль, одну з важливих скарг. Наркотичні засоби необхідно застосовувати з застереженням через підвищений ризик кишкової непрохідності. Фізіотерапія із залученням поверхневого масажу, пасивних фізичних вправ і частой зміни положення тіла може дати певне полегшення болю. Для цього ж використовують як ад'ювантну терапію карбамазепін (тегретол) і габапентин (нейронтин). Пацієнти, котрі приймали ці агенти, менше потребували знечуження наркотиками, мали мінімалізовані побічні ефекти та седацию порівняно з тими, хто застосовував плацебо.

Специфічну терапію треба починати незабаром після постановки діагнозу. Це внутрішньовенне вливання високих доз імуноглобуліну (ВВІг; з розрахунку 400 мг/кг/день протягом 5 днів) чи плазмаферез (5 сеансів протягом 5-8 днів). Для визначення того, наскільки ВВІг ефективніше порівняно з плазмаферезом при СГБ, було розроблене і реалізоване багатоцентрове дослідження із залученням 150 хворих протягом 4 тижнів. У ньому не спостерігалось статистично достовірної різниці в рівнях інвалідизації серед обох груп. Виявили, що ВВІг і плазмаферез однаково ефективні. Нещодавно проведений мета-аналіз найбільших досліджень за базою даних Cochrane засвідчив, що обидва методи дають свій ефект у прискоренні одужання при СГБ у пацієнтів, які потребують сторонньої допомоги під час ходьби.

В іншому багатоцентровому контрольованому дослідженні з залученням 380 хворих не спостерігали додаткових переваг при поєднанні ВВІг і плазмаферезу порівняно з монотерапією – різниця в рівнях рецидивів не була статистично значущою. Імунотерапію слід починати дуже рано, відразу після появи моторних симптомів, водночас вона не обов'язкова в легких випадках без чітких рухових дефектів.

Пацієнти, котрим рано почали застосовувати плазмаферез, рідше потребували механічної вентиляції і в них був коротший період госпіталізації. При цій процедурі відбувається відфільтрування з крові циркулюючих імунних комплексів, які мають дотичність до патогенезу СГБ. Об'єднана французька група з плазмаферезу при СГБ дійшла висновку, що для хворих з легкими проявами хвороби достатньо і двох сеансів,

пацієнтам же із важкими формами будуть необхідні два додаткові сеанси. Існують деякі розходження стосовно оптимальної кількості процедур, але згідно з даними практично всіх досліджень виражений ефект настає за 4-6 сеансів. Сьогодні цей метод лікування вважається єдиним, що ефективніший від ізольованої підтримуючої терапії. Більше того, хоча він і найліпший у пацієнтів, здатних ходити, та в інтервалі 2 тижнів від початку хвороби, він має свої позитивні аспекти і в іммобілізованих хворих у діапазоні аж до 30 днів від розвитку захворювання.

Недоліками плазмаферезу є рідкісні ускладнення типу сепсису, котрі можуть бути викликані зниженням рівня імуноглобулінів крові. При використанні для замінного вливання свіжозамороженої плазми існує ризик зараження вірусними інфекціями (гепатитом, СНІДом).

ВВІг має певні переваги над плазмаферезом, оскільки його легше виконати, воно дає менше ускладнень і зручніше для хворого. Цей метод рекомендують у хворих з СГБ, котрі не можуть рухатися без сторонньої допомоги в інтервалі 2-4 тижнів від виникнення симптомів. Вважається, що при його використанні відбувається модуляція імунної системи через доволі гетерогенні механізми із залученням постійних і варіабельних регіонів у молекулах IgG, а також рецепторах макрофагів і В-клітин. Патологічні антитіла можуть зв'язуватися IgG, що посилює їх видалення. Крім того, через активацію поки що неясного механізму відбувається посилення функцій CD8+ Т-клітин.

Незважаючи на всі позитивні аспекти, при терапії з допомогою ВВІг існують певні побічні ефекти, зокрема, збільшення об'єму плазми, тому імуноглобуліни слід обережно вливати при застійній серцевій і нирковій недостатності. У хворих може розвинутися гарячка, міальгії, болі голови, нудота і блювання, але ці "грипоподібні" симптоми зникають спонтанно, без будь-якого лікування. Також іноді може мати місце асептичний менінгіт, нейтропенія і гіпертензія. Дані про анафілактичні реакції на імуноглобуліни в анамнезі є протипоказанням для повторного застосування останніх. Ризик зараження гепатитом С останнім часом дуже знизився із поширенням модифікованих очищених форм препаратів.

Колись припускали, що кортикостероїди корисні в лікуванні СГБ внаслідок їх імуносупресорних властивостей. Проте аналіз рандомізованих досліджень за базою даних Cochrane, в яких здійснювали гормонотерапію та уникали її, не продемонстрував якоїсь різниці в сенсі прогнозу. Нині цей клас препаратів виключений із стандартних схем терапії СГБ.

### **Прогноз і одужання**

Приблизно 85% хворих із СГБ досягають повного і функціонального одужання в інтервалі 6-12 місяців. Максимальне воно за 18 місяців від початку хвороби. Однак у деяких хворих спостерігають персистуючі слабкість, арефлексію і парестезії. Близько 7-15% пацієнтів мають залишкові неврологічні наслідки типу двобічного парезу стопи, атрофій м'язів кистей, сенситивної атаксії і дизестезій. Рівень смертності становить менше 5% у спеціалізованих центрах. Причинами смерті є респіраторний дистрес-синдром дорослих, сепсис, тромбоемболія легеневої артерії і зупинка серця.

Кілька факторів гострої фази захворювання є предикторами поганого одужання. Це вік понад 60 років; важка, швидко прогресуюча форма хвороби; низька амплітуда провідності по нервах при дистальній стимуляції, що свідчить про аксональне

руйнування. Допоміжними чинниками є тривала механічна вентиляція протягом більш ніж 1 місяця і наявність захворювання легень перед розвитком СГБ. У цілому ж поганий довготерміновий прогноз безпосередньо пов'язаний із ступенем важкості гострої фази і затримкою ініціації специфічної терапії. Рецидиви трапляються в малого відсотка випадків (3-5%), вони достовірно не пов'язані з напрямком лікування чи якимись іншими факторами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Bowyer HR, Glover M. Guillain-Barre syndrome: management and treatment options for patients with moderate to severe progression. J Neurosci Nurs. 2010 Oct;42(5):288-93.
2. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011 Jan 18;76(3):294-300.
3. Dua K, Banerjee A. Guillain-Barré syndrome: a review. Br J Hosp Med (Lond). 2010 Sep;71(9):495-8.
4. Hughes RA, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. Clin Exp Immunol. 2009 Dec;158 Suppl 1:34-42.
5. Racca F, Del Sorbo L, Mongini T, Vianello A, Ranieri VM. Respiratory management of acute respiratory failure in neuromuscular diseases. Minerva Anesthesiol. 2010 Jan;76(1):51-62.
6. Schröder A, Linker RA, Gold R. Plasmapheresis for neurological disorders. Expert Rev Neurother. 2009 Sep;9(9):1331-9.
7. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2011;36(2):123-33.
8. Ueda M, Kusunoki S. Autoimmune neuropathies: diagnosis, treatment, and recent topics. Brain Nerve. 2011 Jun;63(6):549-55.
9. Walgaard C, Jacobs BC, van Doorn PA. Emerging drugs for Guillain-Barré syndrome. Expert Opin Emerg Drugs. 2011 Mar;16(1):105-20.

**Ю.М. ПАНИШКО, І.М. НОВИЦЬКА,  
С.С. ЛОЗИНСЬКА**

#### **ДЕЯКІ АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЕТИКИ ТА ДЕОНТОЛОГІЇ В МЕДИЦИНІ**

*Стаття присвячена проблемам медичної етики.  
Ключові слова: лікар, хворий, етика, деонтологія.*

*Статья посвящена проблемам медицинской этики.  
Ключевые слова: врач, больной, этика, деонтология*

*This article is devoted to problems of medical ethics.  
Keywords: doctor, patient, ethics, deontology*