



НИИ педиатрии
ФГБУ
«НЦЗД» РАМН,
Москва

Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении синдрома Гийена – Барре у детей

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ,
к.м.н. Л.А. ПАК, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, С.Р. ГУТНОВ

Синдром Гийена – Барре (синонимы: острая идиопатическая полинейропатия, инфекционный полиневрит, острый полирадикулит, синдром/восходящий паралич Ландри и др.) – остро развивающееся демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы. Применение человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения позволило значительно повысить эффективность лечения и улучшить прогноз этого заболевания, которое в недавнем прошлом являлось одной из наиболее частых причин неблагоприятных исходов и инвалидизации больных среди других нейроинфекций (уступая только острому эпидемическому полиомиелиту).

Определение

Синдром Гийена – Барре – острое, быстро прогрессирующее аутоиммунное поражение периферической нервной системы, проявляющееся в виде парестезии конечностей, мышечной слабости и/или вялых параличей (монофазная иммуноопосредованная нейропатия) [1–7]. Описываемый неврологический дефицит развивается в результате поражения корешков спинного мозга, спинальных и черепных нервных стволов. Синдром Гийена – Барре – относительно редко встречающееся

заболевание, частота которого составляет 1–1,9 случаев на 100 000 человек [1–3].

Заболевание, впервые описанное О. Landry (1859) в середине XIX в., было названо в честь двух французских невропатологов G. Guillain и J.A. Barré, изучавших его в начале XX в. [8, 9]. Реже болезнь называют синдромом Гийена – Барре – Штроля (англ. Guillain-Barré-Strohl syndrome) или синдромом Ландри – Гийена – Барре – Штроля (англ. Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome). Критерием дифдиагностики, по-

зволяющим отличить данный синдром от полиомиелита и других нейропатий, является мышечная слабость в сочетании с так называемой альбумино-цитологической диссоциацией (повышение белка в ликворе при нормальном цитозе), что было установлено G. Guillain, J.A. Barré и A. Strohl (1916) [9].

В течение длительного периода для лечения синдрома Гийена – Барре применялись стероиды: препараты адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизон, дексаметазон, преднизолон и метилпреднизолон. Данный метод был предложен в 1952 г. J.S. Stillman и W.F. Ganong (США) [10], впоследствии он был признан недостаточно эффективным [11].

Первое упоминание об успешном применении плазмафереза (англ. plasma exchange) в лечении синдрома Гийена – Барре (хроническая форма) принадлежит R.L. Levy и соавт. (1979) из Великобритании (электронная база данных PubMed) [12].

Результаты первого рандомизированного клинического исследования, посвященного применению человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения в ле-



чения синдрома Гийена – Барре, были опубликованы F.G. van der Meché и P.I. Schmitz (Нидерланды, 1992) [13].

Клинические варианты и классификация

В сравнительно недавнем прошлом рассматривались всего два клинических варианта синдрома Гийена – Барре: острая идиопатическая форма и хроническая (рецидивирующая). Предполагалось, что на первую (основную) форму приходится до 95% случаев болезни, а остальные 5% – на хроническую [1]. К настоящему времени принято выделять не менее пяти разновидностей (клинических вариантов) синдрома Гийена – Барре. К их числу относят следующие состояния:

- 1) острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДПН);
- 2) острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН);
- 3) острая моторно-аксональная нейропатия (ОМАН);
- 4) синдром Миллера-Фишера (англ. Miller Fisher syndrome);
- 5) хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) [1, 13–17].

Отметим, что именно эта форма заболевания (спорадический вариант синдрома Гийена – Барре) встречается наиболее часто.

В дополнение к вышеперечисленным существуют редкие и/или атипичные варианты болезни.

Этиология

Этиологические факторы синдрома Гийена – Барре окончательно не изучены, что позволяет рассматривать болезнь как идиопатическую полинейропатию. Тем не менее целый ряд патогенных микроорганизмов можно рассматривать в качестве этиологических факторов, поскольку инфицирование ими зачастую предшествует развитию синдрома Гийена – Барре. К ним относятся: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Epstein-Barr, Haemophilus influenzae типа b, Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter jejuni (C. jejuni) и многие другие возбу-

дители инфекционных болезней и процессов [1, 2, 4, 18].

Нельзя также исключить этиологическую роль профилактической иммунизации (противополиомиелитной, антирабической, противодифтерийной, противогриппозной и др.) в развитии этой тяжелой, быстро прогрессирующей болезни [1–7, 14–16, 18].

По мнению многих авторов, болезнь является следствием аномального Т-клеточного ответа, индуцированного инфекционным процессом. Таким образом, синдром Гийена – Барре рассматривается как приобретенная иммуноопосредованная нейропатия, развивающаяся вследствие аберрантной иммунной реакции на предшествующее иммуноактивирующее событие (вирусная инфекция, вакцинация и т.д.) [1, 4, 18].

Примечательно, что C. jejuni является причинно-значимым инфекционным агентом у трети пациентов, а молекулярная мимикрия между ганглиозидами и липосахаридами (эпитопы G_{M1}, G_{M1b}, G_{D1a}, G_{Q1b}, GalNAc-G_{D1a}) данной бактерии способствует выработке антиганглиозидных антител. Высокие титры антиганглиозидных антител классов IgM, IgG и IgA, вступающих в реакции с эпитопами аксоплазматического отдела аксонов и миелиновой оболочки, обнаруживаются в сыворотке крови у 40% больных с синдромом Гийена – Барре [1–4, 14, 18].

Патогенез

При классической форме синдрома Гийена – Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) происходит поражение волокон двигательных и чувствительных нейронов. Основными структурами, которые подвергаются патологическому воздействию, являются преимущественно мотонейроны передних корешков и смежные проксимальные сплетения. Характерный феномен – выраженная сегментарная воспалительная демиелинизация, которая сопровождается очаговой и диффузной инфильтрацией Т-лимфоидными и моноцитарно-макрофагальными

клетками на всех уровнях периферической нервной системы. Воспалительные клетки аккумулируются вокруг мелких сосудов эндоневрия/эпинеурия. Комплемент-опосредованное связывание антител с эпитопами, расположенными на поверхностной мембране шванновских клеток, предшествует Т-клеточной инфильтрации [1, 4, 19].

Морфологические изменения при острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии напоминают нарушения при экспериментальном аутоиммунном неврите; подобные патологические изменения наблюдаются при синдроме Миллера-Фишера [1, 4, 20].

Аксональные варианты синдрома Гийена – Барре (острая моторно-аксональная и моторно-сенсорная нейропатии) характеризуются отсутствием выраженных признаков воспаления и наличием аксональной дегенерации нервных волокон. Изменения в центральной нервной системе (ЦНС) при этих вариантах болезни вторичны по отношению к дегенерации аксонов. При острой моторно-аксональной нейропатии «иммунной атаке» подвержены, в первую очередь, двигательные узлы Ранвье [1, 4, 7, 14].

Иммунопатологические реакции приводят к аутоиммунному повреждению тканей, ассоциированному с механизмами молекулярной мимикрии с участием суперантигенов и стимуляцией цитокинов [1, 4, 20].

Первым этапом в иммунопатогенезе болезни является представление антигена наивным Т-клеткам с их последующей активацией, циркуляцией по кровотоку и фиксацией на веноулярном эндотелии периферических нервов. Затем Т-клетки преодолевают гематоэнцефалический барьер, проникают через эндотелиальный слой в периваскулярную область и мигрируют к эндоневрию, задействуя молекулярные механизмы адгезии (селектины, лейкоцитарные интегрины и их контррецепторы). Заключительным этапом в патогенезе синдрома Гийена – Барре является вхождение Т-клеток и аутоантител в эндо-

неврология



неврий вместе с макрофагами, где при помощи антителозависимых и Т-клеточных механизмов идентифицируются аутоантигены на аксональных или шванновских клетках. Это приводит к выраженному повреждению тканей, чему способствует активный фагоцитоз клеток моноцитарно-макрофагальной линии [1, 4, 19].

R.S. Tsang и A. Valdivieso-Garcia (2003), B.C. Kieseier и соавт. (2004), а также D. Lambracht-Washington и G.I. Wolfe (2011) подчеркивают, что цитокины (ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, фактор некроза опухоли альфа, лейкоз-ингибирующий фактор) и хемокины (белок-аттрактант моноцитов, интерферон-индуцибельный белок) активно участвуют в воспалительном процессе при синдроме Гийена – Барре [19–21].

Генетические и иммуногенетические аспекты болезни

При исследовании антигенов системы HLA (главный комплекс гистосовместимости) D. Adams и соавт. (1977) показали, что гены, ассоциированные с локусами HLA-A и HLA-BB, не принимают участия в развитии синдрома Гийена – Барре [22]. В других исследованиях была выявлена связь между антигенами HLA-54, HLA-CW1, HLA-DQB*3 и синдромом Гийена – Барре [1].

Е.Е. Magira и соавт. (2003) обнаружили положительную корреляцию между острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и аллелем DQB1*0603 с уникальным эпитопом DQβED⁷⁰⁻⁷¹, а также отрицательную корреляцию – с аллелями AQB1*0503, DQB1*0601, DQB1*0602 и DQB1*0603, характеризуемыми эпитопом RDP⁵⁵⁻⁵⁷ [23].

Все вышеизложенное позволило и K. Geleijns и соавт. (2005) заключить, что класс HLA может быть определяющим при различных вариантах синдрома Гийена – Барре, а сама болезнь является комплексным генетическим нарушением [24].

Различия в распределении HLA-DQB эпитопов были выявлены у пациентов с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и острой мо-

торно-аксональной нейропатией (иммуногенетическая разнородность). В свою очередь, ранее M. Koga и соавт. (1998) обнаружили тесную взаимосвязь между HLA-DQB1*03 и предшествующим инфицированием *C. jejuni* [25]. Предполагается, что обнаружение ДНК *C. jejuni* в миеломоноцитарных клетках свидетельствует о представлении нейритогенных антигенов Т-клеткам комплексом HLA класса II [1, 4].

В своей недавней работе K.H. Chang и соавт. (2012) описали 256 генов и 18 генных сетей, достоверно ассоциированных с синдромом Гийена – Барре; среди них наиболее частыми генами оказались FOS, PTGS2, HMGB2 и MMP9 [26].

Клинические проявления синдрома Гийена – Барре

В течении синдрома Гийена – Барре принято выделять 3 стадии:

- 1) прогрессирующее;
 - 2) стойкая симптоматика,
 - 3) восстановление [1–4, 6, 7, 27, 28].
- Первые симптомы синдрома Гийена – Барре, как правило, появляются при отсутствии выраженного повышения температуры [1, 4]. Классическими проявлениями болезни считаются прогрессирующей (восходящей) паралич мышц конечностей и дыхательной мускулатуры, что сопровождается расстройствами чувствительности по полинейропатическому типу; впоследствии у пациентов возникают вегетативно-трофические нарушения [1–7].

Практически во всех случаях появлению симптомов заболевания предшествуют острые респираторные инфекции, иногда травмы или оперативное вмешательство, реже переохлаждение [1–3].

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
Клинические проявления ОВДПН являются прямым следствием нарушений сальтаторной проводимости по миелинизированным аксонам (возникает так называемый кондукционный блок). Примечательно, что примерно у двух третей пациентов за 2 недели до появления мышечной слабости были эпизоды

острой респираторной инфекции или гастроэнтерита [1–4].

Характерный признак ОВДПН – внезапное появление неврологических симптомов. У большинства пациентов наблюдается болевой синдром (до 80%) и парестезии (20%); довольно типичными симптомами являются атаксия и парезы/параличи черепных нервов. Примерно у 30% детей регистрируются нарушения функций сфинктеров. Поражение симпатической нервной системы проявляется различными вегетативными нарушениями (гипертензия, постуральная гипотензия, профузное потоотделение, нарушения терморегуляции и т.д.) [1–4, 6, 7].

Паралич дыхательной мускулатуры является типичным и тяжелым осложнением острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, требующим проведения искусственной вентиляции легких и/или трахеостомии [1, 14, 29].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
У части пациентов (от 5 до 10%), перенесших ранее острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, на протяжении периода от 2 месяцев до нескольких лет могут отмечаться рецидивы заболевания (один или большее их число). Это обстоятельство позволяет констатировать у них наличие хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [1–4, 6, 7, 28, 29].

Факторы, инициирующие рецидивы болезни, в большинстве случаев остаются неизвестными. Предполагается, что они относятся к иммуноопосредованным механизмам и реакциям организма [29].

Острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия
Симптомы этой формы синдрома Гийена – Барре практически не отличимы от проявлений острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, но прогноз заболевания более неблагоприятен. При ОМСАН у детей отмечается выраженная аксональная дегенерация с первичным поражением аксонов двигательных и чувстви-



тельных нервов. Впоследствии ожидается позднее и неполное восстановление нарушенных неврологических функций (по сравнению с ОВДПН) [1, 4, 28, 29].

Острая моторно-аксональная нейропатия

ОМАН представляет собой вариант болезни, при котором отмечается преимущественное поражение проксимальной части двигательных нейронов [1, 6, 29].

У части пациентов (не во всех случаях) в дебюте ОМАН отмечаются гипертермия (лихорадка), геморрагический конъюнктивит, асимметричная мышечная слабость, а также наличие плеоцитоза в спинномозговой жидкости.

При электронейромиографическом исследовании (ЭНМГ) у пациентов выявляются снижение потенциала моторного действия, а также денервационный тип ЭНМГ. При этом отмечается сохранение скоростей нейромоторной и нейросенсорной проводимости [1, 4].

Синдром Миллера-Фишера

Отличительной чертой этой формы синдрома Гийена – Барре является наличие наружной офтальмоплегии в сочетании с атаксией и арефлексией, появляющееся в течение первой недели после начала заболевания [1, 4, 30].

Первыми признаками синдрома Миллера-Фишера являются диплопия, а также двухсторонний парез лицевого нерва (отмечается у 50% пациентов). Офтальмоплегия (внутренняя) регистрируется у 70–75% детей с синдромом Миллера-Фишера [1, 4, 6].

Описываемые симптомы усиливаются, достигая максимальной выраженности, которая сохраняется на протяжении 1–2 недель, после чего отмечается постепенное восстановление неврологических функций (обычно оно бывает полным или практически таковым). В спинномозговой жидкости у части пациентов отмечаются повышенное содержание белка и плеоцитоз, в редких случаях – типичная альбуминоцитологическая диссоциация (как при ОВДПН) [1–4].

ЭНМГ-исследование у детей с синдромом Миллера-Фишера позволяет в части случаев зарегистрировать замедление проводимости по двигательным и чувствительным нервам [29, 30].

Прогноз

У большинства пациентов с синдромом Гийена – Барре отмечается спонтанное выздоровление, хотя до четверти больных могут нуждаться в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В среднем продолжительность стадии прогрессирования болезни составляет около 4 недель, а стадии стойкой симптоматики – около 2 недель. Активное восстановление утраченных неврологических функций продолжается в течение примерно полутора месяцев; в дальнейшем темпы восстановления существенно замедляются.

Считается, что неврологические нарушения, сохраняющиеся после завершения острого периода болезни, впоследствии отмечаются у 7–22% детей (у взрослых пациентов – в 20–30% случаев).

Рецидив/рецидивы заболевания (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) отмечаются у 3–10% пациентов.

Летальность при синдроме Гийена – Барре может достигать 10%, хотя чаще регистрируется на уровне 2–5% [1, 4, 28, 31].

Диагностика

Основными диагностическими критериями синдрома Гийена – Барре являются: 1) прогрессирующая двигательная слабость с вовлечением в патологический процесс более одной конечности; 2) арефлексия или выраженная гипорефлексия; 3) содержание в 1 мкл спинномозговой жидкости не более 50 моноцитов и/или 2 гранулоцитов [1, 4, 27].

К дополнительным признакам, подтверждающим данный диагноз, относятся: 1) отсутствие гипертермии (лихорадки) в начале заболевания; 2) начало восстановления неврологических функций через 2–4 недели после прекращения прогрессирования; 3) относи-

тельно симметричная мышечная слабость; 4) умеренные признаки сенсорных нарушений; 5) симптомы поражения черепных нервов (ЧН); 6) увеличение содержания белка в ликворе по истечении 1 недели после появления характерных симптомов болезни; 7) замедление скорости нервной проводимости или удлинение F-волн (при ЭНМГ-исследовании); 7) наличие вегетативной (автономной) дисфункции [1, 4, 27, 32, 33].

При ЭНМГ-исследовании пораженных мышц при синдроме Гийена – Барре выявляют денервационный тип кривой [32, 33].

К числу диагностических критериев, подтверждающих наличие синдрома Гийена – Барре, относят следующие 3 показателя, определяемые при анализе спинномозговой жидкости: 1) повышенное содержание белка; 2) увеличение фракции альбумина; 3) отсутствие усиления цитоза [1].

Дифференциальная диагностика

Синдром Гийена – Барре необходимо дифференцировать от таких состояний, как острый (эпидемический) полиомиелит, ботулизм, миастения (*myasthenia gravis*), острый миелит, полинейропатия при дифтерии, острые полинейропатии иного происхождения и др. [1–7, 13].

Терапия

Обязательным условием лечения синдрома Гийена – Барре является срочная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (в связи с потенциальной необходимостью в ИВЛ) [1, 34].

Среди нефармакологических методов лечения синдрома Гийена – Барре особое место занимает плазмаферез как единственный способ инструментальной (экстракорпоральной) терапии болезни [35, 36]. J.C. Raphaël и соавт. (2002) указывают, что плазмаферез является первым методом лечения, который обладает преимуществами по сравнению с поддерживающей терапией (с доказанной эффективностью) [35]. Среди известных и используемых ранее методов медикаментозной терапии болезни, таких как иммуносупрессоры –

недифференцируемая



циклоспорин, циклофосфамид и азатиоприн; кортикостероиды; препараты бета-интерферона; аутологичная трансплантация стволовых клеток; человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения, только последние могут считаться эффективными с позиций доказательной медицины [36]. Об этом свидетельствуют данные систематического обзора, представленного R.A. Hughes и соавт. (2010) [37]. Эффективность остальных методов фармакологического лечения синдрома Гийена – Барре представляется в лучшем случае сомнительной [38–41].

Существуют 2 основных режима назначения детям с синдромом Гийена – Барре человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения: 1) по 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней; 2) по 2,0 г/кг однократно [4, 5, 13, 20, 34–36]. Первый режим чаще применяется и считается предпочтительным.

В лечении синдрома Гийена – Барре могут успешно применяться как человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения с содержанием только IgG (Интрафект), так и внутривенные иммуноглобулины, обогащенные IgM (Пентаглобин), производимые компанией Biotest Pharma GmbH (Германия).

Литература
→ С. 89–90

Последним следует отдать предпочтение, так как IgM в большей степени стимулирует ремиелинизацию за счет взаимодействия с антигенами ЦНС и олигодендроцитов. В свою очередь, IgG также стимулирует ремиелинизацию преимущественно за счет иммуномодулирующей активности (он также лучше проникает через гематоэнцефалический барьер). Таким образом, при использовании человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения с содержанием IgM достигается дополнительное стимулирующее воздействие на процесс ремиелинизации. При использовании в лечении синдрома Гийена – Барре Пентаглобина, содержащего 50 мг белков плазмы человека в 1 мл (из них IgG – 38 мг, IgA и IgM – по 6 мг каждого), предлагается дозировать препарат из расчета 0,4 г/кг/сут (то есть 8 мл/кг/сут) [42]. Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения Интрафект, в 1 мл которого также содержатся 50 мг белков плазмы человека, из них IgG не менее 96% (подклассы IgG₁ – 57%, IgG₂ – 37%, IgG₃ – 3%, IgG₄ – 3%), дозируется аналогичным образом [42].

В 1 мл препарата Интрафект, используемого в лечении синдрома Гийена – Барре, содержатся 50 мг

белков плазмы человека, из них IgG – не менее 96% (подклассы IgG₁ – 57%, IgG₂ – 37%, IgG₃ – 3%, IgG₄ – 3%), рекомендуется дозировать препарат из расчета 0,4 г/кг/сут (то есть 8 мл/кг/сут) [42]. Необходимо отметить, что при производстве Интрафекта применяется инновационная технология – 2-стадийная катионообменная хроматография, позволяющая получать высокоочищенный препарат IgG и обеспечивать его исключительно хорошую переносимость пациентами.

По данным упомянутого выше систематического обзора R.A. Hughes и соавт. (2010), иммунотерапия человеческими иммуноглобулинами при острой демиелинизирующей полинейропатии способствует скорейшему восстановлению неврологических функций, по меньшей мере не уступаая в эффективности плазмаферезу [36]. А.К. Меена и соавт. (2011) отдают предпочтение человеческим иммуноглобулинам для внутривенного введения, подчеркивая высокую эффективность такой иммунотерапии, а также небольшое число побочных эффектов, связанных с их использованием [34]. Научные исследования в области изучения проблемы синдрома Гийена – Барре продолжаются, о чем свидетельствует, в частности, недавняя публикация Y.Z. Wang и соавт. (2012) из Китая, изучавших экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR) 2, 4 и 9 у больных с данной патологией. Исследователи обнаружили не только повышение TLR2, TLR4 и TLR9 (в комбинации с ассоциированными сигнальными молекулами) у пациентов с синдромом Гийена – Барре по сравнению со здоровыми донорами, но и достоверную положительную корреляцию между высокими уровнями этих показателей и выраженностью неврологического дефицита [45]. Поскольку TLR играют важную роль в активации клеточного иммунного ответа, применение человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения может оказывать положительное влияние на описываемые показатели иммунитета при синдроме Гийена – Барре. *

NB

Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения, вошедшие в арсенал фармакологических средств врачей различных специальностей с 1980-х гг., успешно применяются в лечении болезней с установленным или предполагаемым аутоиммунным генезом. Механизмы терапевтического действия человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения окончательно не выяснены, но известно, что они обладают следующими свойствами: противовоспалительным; способностью к неспецифической стимуляции Т-лимфоцитов; к нейтрализации антивирусных, антибактериальных и аутоантител; способностью к связыванию активирующих компонентов комплемента и нейтрализации активированного комплемента [43].

Предполагается, что при использовании внутривенных иммуноглобулинов в лечении синдрома Гийена – Барре происходит обеспечение антиидиотипическими антителами с селективным подавлением антимиелиновых антител [1, 43]. Следует помнить, что человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения на протяжении ряда лет используются в лечении других демиелинизирующих болезней нервной системы, в частности при рассеянном склерозе [44].