

Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена-Барре

Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, С.С. Никитин, О.Л. Тимченко, Л.А. Грачева, Л.П. Быкова, С.В. Лапин, Ю.А. Фелькина, М.В. Костырева,
А.В. Шабалина, Д.А. Гришина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН;

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ России;

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ России, лаборатория клинической иммунологии (Москва);

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,
лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний

Изучен спектр суммарных (IgG+IgM) аутоантител (АТ) к ганглиозидам периферических нервов (asialo-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b) у 95 пациентов с синдромом Гийена-Барре (СГБ) – жителей Москвы. Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) диагностирована у 70 чел. (74%), ОМАН или ОМСАН – у 25 (26%). Оценка роль АТ к ганглиозидам в прогнозе течения болезни и ответа на патогенетическую терапию. АТ к ганглиозидам выявлены у 55 чел. (57,9%), чаще при ОМАН/ОМСАН ($p < 0,05$). Как при ОВДП, так и ОМАН/ОМСАН, присутствовал весь спектр АТ. Анти-GM1 отмечены при обеих формах СГБ, с ОМАН/ОМСАН оказались ассоциированы анти-GD1b ($p < 0,05$). Анти-GM1 коррелировали с диареей ($p < 0,05$), анти-asialo-GM1 – с кампилобактериозом ($p < 0,05$). Значимой корреляции между анти-GD1a и аксональными формами, диареей в анамнезе и кампилобактериозом не выявлено. Подтверждены данные об ассоциации тяжелого течения СГБ с пожилым возрастом, кампилобактериозом и аксональными формами. С недостаточным эффектом патогенетической терапии связаны форма ОМАН/ОМСАН, тяжесть течения заболевания, необходимость в искусственной вентилиации легких (ИВЛ). Эти же факторы, а также пожилой возраст, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в виде отсутствия самостоятельной ходьбы через 6 и 12 мес. Анти-GD1a ассоциированы с тяжелым течением болезни, в т.ч. с ИВЛ. Иммунологические факторы не обладают ценностью в плане прогноза эффекта терапии. С неблагоприятным прогнозом в виде отсутствия самостоятельной ходьбы через 6 мес связаны АТ к GM1. Ведущую роль в диагностике и прогнозировании течения СГБ играют клинические и нейрофизиологические данные. Исследование аутоантител к ганглиозидам может помочь в диагностике СГБ. Возможно применение этого теста для выявления аксональной формы (анти-GD1b), прогнозирования тяжелого течения СГБ (анти-GD1a) и определения неблагоприятного полугодового прогноза на восстановление самостоятельной ходьбы (анти-GM1).

Ключевые слова: синдром Гийена-Барре, прогноз, антитела к ганглиозидам, GM1, GD1a, GD1b

Введение

Синдром Гийена-Барре (СГБ), или острая аутоиммунная полирадикулоневропатия, в настоящее время является самой частой причиной острых периферических параличей во многих странах мира, в т.ч. и в России [5]. Ежегодно СГБ заболевают в среднем 1–2 чел. на 100 тыс. населения [1–3, 17, 27]. В зависимости от точки приложения аутоиммунной атаки выделяют три основные формы СГБ – ОВДП (70–80% случаев), острую моторную аксональную невропатию (ОМАН, 10–15%) и острую моторно-сенсорную аксональную невропатию (ОМСАН, до 5%) [11]. Две последние часто объединяют в одну группу аксональных форм, т.к. считается, что они являются разной степенью проявления одного и того же патологического состояния. Другие формы СГБ (синдром М. Фишера, острая пандизавтономия, фаринго-цервико-брахиальная форма и др.) встречаются крайне редко [4, 5, 7].

Клинический симптомокомплекс при СГБ включает в себя прогрессирующие двигательные и чувствительные нарушения в виде парезов рук и ног, чувства онемения, парестезий в конечностях и болей в мышцах. В каждом третьем случае развивается тяжелая форма заболевания с нарушением ходьбы, каждый пятый больной требует проведения ИВЛ из-за вовлечения в патологический процесс дыхательной мускулатуры [5, 7, 9]. В большинстве случаев развитию неврологической симптоматики предшествуют различные инфекционные заболевания, чаще всего – гриппоподобные состояния, гастроэнтерит, лихорадка неясного генеза и др. [17, 20]. В основе патогенеза СГБ лежат механизмы молекулярной мимикрии с формированием перекрестно реагирующих аутоантител, атакующих структуры миелиновой оболочки и/или аксонов периферических нервов. В качестве такой мишени для аутоиммунной атаки в последнее десятилетие за рубежом особенно тщательно изучаются ганглиозиды периферических нервов. В настоящее время известна локализация некоторых разновидностей ганглиозидов в периферической нервной системе, а также

ассоциация аутоантител к ним с отдельными формами аутоиммунных полиневропатий, включая СГБ [10].

Патогенетическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов доказана в ряде исследований, показавших высокую вероятность выявления аутоантител к GM1 у больных с СГБ, перенесших кампилобактериоз [30], и аутоантител к GM2 у переболевших острой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, а также рядом других инфекционных процессов [12, 13]. Хорошо известно, что анти-GM1 аутоантитела чаще всего выявляются при аксональных формах СГБ. Кроме того, преимущественно моторные формы заболевания ассоциированы с аутоантителами к GD1a ганглиозиду [14, 23], у пациентов с выраженными чувствительными нарушениями обнаруживаются антитела к GD1b [33], а глазодвигательные расстройства коррелируют с высоким уровнем антител к ганглиозиду GQ1b [22].

Синдром Гийена-Барре характеризуется монофазным самоограничивающимся течением. Уникальность этого заболевания состоит и в том, что, несмотря на тяжесть течения в остром периоде, у большинства больных (60–80%) наблюдается полное восстановление двигательных функций и хороший ответ на патогенетическую терапию (курс программного высокообъемного плазмафереза (ПФ) или внутривенного иммуноглобулина класса G) [5, 28]. В этой связи особого внимания заслуживает изучение различных аспектов неблагоприятного течения СГБ (до 20% случаев) с недостаточным эффектом от лечения или его отсутствием, замедленным и/или неполным восстановлением утраченных функций [4, 8]. В настоящее время нет консенсуса по критериям прогноза течения, а также причинам неэффективности плазмафереза и/или внутривенного иммуноглобулина (ВИГ), наблюдаемого у 25–30% больных. По данным литературы, наиболее значимы в этом аспекте возрастной фактор (старше 60 лет), предшествующая диарея, тяжелое течение заболевания в остром периоде с необходимостью проведения ИВЛ и наличие нейрофизиологического подтверждения аксонального поражения двигательных нервов [5, 28]. Несмотря на то, что СГБ – нервно-мышечное заболевание с доказанными аутоиммунными механизмами в своей основе, иммунологические тесты в оценке прогноза течения болезни в клинической практике не применяются, кроме определения антител класса IgA к *Campylobacter jejuni*, являющихся подтверждением перенесенного накануне кампилобактериоза.

Многолетний опыт в области изучения патогенеза СГБ позволил ввести тест на определение аутоантител к ганглиозидам в протокол обследования при подозрении на СГБ в большинстве зарубежных специализированных клиник. В нашей стране этот анализ проводится крайне редко, поэтому отсутствуют систематизированные данные о спектре аутоантител к ганглиозидам при данной патологии и связи их с наиболее распространенными инфекционными агентами-триггерами (*Campylobacter jejuni*, ЦМВ) у пациентов российской популяции.

Целью данной работы явилось изучение спектра аутоантител к ганглиозидам периферических нервов, оценка их роли в прогнозе течения болезни и ответа на патогенетическую терапию при СГБ на примере пациентов, проходивших лечение в крупнейшей российской специализированной клинике – ФБГУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва).

Материал и методы

В исследование были включены 95 пациентов с СГБ в возрасте от 15 до 79 лет (Me=49 л, [LQ=32;UQ=61]), находившихся на лечении в период с 2008 по 2010 гг., 49 мужчин (52%) и 46 женщин (48%). Диагноз СГБ устанавливался на основании диагностических критериев ВОЗ (1993). Форма заболевания уточнялась по результатам электронейромиографического исследования, которое проводилось в условиях лаборатории клинической нейрофизиологии ФБГУ НЦН РАМН с использованием приборов экспертного класса Nicolet (США) и Keypoint (США). В зависимости от полученных при электромиографическом исследовании данных, в соответствии с электрофизиологическими критериями форм СГБ [5], общая выборка была разделена на две группы.

Критерии включения в 1 группу: с первично демиелинизирующим поражением по R. Hadden – форма ОВДП; мужчины и женщины; возраст от 18 до 75 лет; жители Москвы или Московской области (имеющие постоянную или временную регистрацию); острый период (0–4 недель от появления первых неврологических симптомов). *Критерии исключения:* детский возраст (до 18 лет), острая полинейропатия другого генеза (токсическая, дисметаболическая, инфекционная), хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) с острым началом, поздние сроки заболевания (более 4 недель от начала).

Критерии включения во 2 группу: с первично аксональным поражением по R. Hadden – формы ОМАН и ОМСАН; мужчины и женщины; возраст от 18 до 75 лет; жители Москвы или Московской области (имеющие постоянную или временную регистрацию); острый период (0–4 недель от появления первых неврологических симптомов). *Критерии исключения:* детский возраст (до 18 лет), острая полинейропатия другого генеза (токсическая, дисметаболическая, инфекционная), ХВДП с острым началом, поздние сроки заболевания (более 4 недель от начала).

Группы сравнения были сопоставимы по половозрастным характеристикам. В 1 группу вошли 70/95 (74%) чел.: пациенты с ОВДП, возраст от 18 до 79 лет, медиана возраста 47 [30; 58] лет, в т.ч. мужчины – 35/70 (50%) чел., медиана – 42 [26; 56] лет, женщины – 35/70 (50%) чел., медиана – 49 [31; 60] лет. Во 2 группу вошли 25/95 (26%) чел.: пациенты с ОМАН и ОМСАН, возраст от 21 до 72 лет, медиана возраста 53 [21; 72] лет, в т.ч. мужчины – 14/25 (56%) чел., медиана – 45 [34; 63] лет, женщины – 11/25 (44%) чел., медиана – 58 [46; 66] лет.

Всем пациентам проводилось тщательное обследование, включавшее сбор анамнеза, неврологический осмотр и оценку тяжести заболевания с применением шкалы нарушений двигательных функций R. Hughes (2000) [5, 7, 28]. Большинство пациентов в остром периоде заболевания были обездвижены (IV стадия по R. Hughes, 41 чел., 43%) или дополнительно нуждались в проведении ИВЛ (V стадия, 26 чел., 27,5%) (рис. 1).

В остром периоде СГБ (0–4 недель от начала) до проведения курса специфической терапии в сыворотке всех больных определялись суммарные аутоантитела (IgM+G) к ганглиозидам asialo-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением диагностических наборов GanglioCombi EIA (BUHLMANN, Швейцария). Ответ считался позитивным при превышении уровня аутоантител к ганглио-

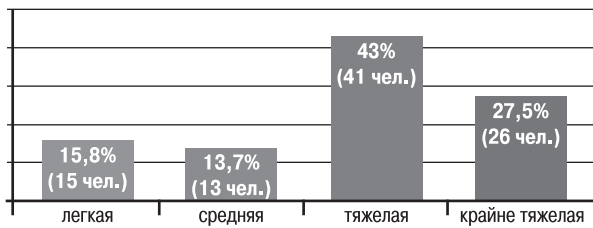


рис. 1: Степень тяжести течения СГБ у обследованных пациентов (n=95) по шкале Hughes, 2000.

Легкая степень тяжести – пациент способен ходить без поддержки (II стадия по Hughes), средняя – ходит с посторонней помощью или опорой (III стадия), тяжелая – больной прикован к постели или передвигается с помощью инвалидного кресла (IV стадия), крайне тяжелая – пациенту проводится ИВЛ (V стадия).

зидам больного по сравнению со стандартом на 30% и более. В этот же период была исследована сыворотка больных методом ИФА на содержание антител классов IgA и IgG к *Campylobacter jejuni* (MIKROGEN DIAGNOSTIC, Германия). Ответ считался позитивным при выявлении антител в значении >24 Ед/мл. При определении антител класса IgM и IgG к ЦМВ ответ считался позитивным при уровне показателя оптической плотности >0,20 (БиоХимМак, метод ИФА). В качестве триггера аутоиммунного процесса острая ЦМВ инфекция рассматривалась при выявлении у пациента антител к ЦМВ класса IgM. Кампилобактериоз был диагностирован при выявлении антител класса IgA к *Campylobacter jejuni*, либо в случае перенесенной накануне диареи и наличии высокого титра антител класса IgG.

В остром периоде заболевания (чаще всего, в первые две недели от его дебюта) программный ПФ или ВИГ получили 83 (87%) чел., в остальных немногочисленных случаях наблюдался спонтанный драматический регресс двигательных нарушений еще до начала патогенетической терапии. Эффект проведенного лечения оценивался по времени появления первых признаков восстановления утраченных двигательных функций: на фоне или сразу после курса лечения (классифицирован как «хороший») или через 2–4 недели после его окончания («недостаточный»). В первом случае полный регресс двигательных функций происходил достаточно быстро, во втором – восстановление было отсроченным и крайне замедленным. Терапия считалась неэффективной при продолжении нарастания неврологической симптоматики, несмотря на лечение, либо при отсутствии начальных признаков восстановления в течение более 4 недель после завершения курса лечения.

При оценке прогноза течения заболевания и эффекта терапии учитывались клинические и иммунологические факторы: возраст > 60 лет, предшествующая диарея, тяжелое течение в остром периоде болезни, необходимость проведения ИВЛ, наличие аксональной формы СГБ (по данным электронейромиографии (ЭНМГ)), диагностированный кампилобактериоз. Отдельное внимание уделялось наличию аутоантител к ганглиозидам периферических нервов. В работе анализировался эффект патогенетической терапии и восстановление самостоятельной ходьбы через 6 и 12 месяцев от начала болезни.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA 6,0 (StatSoft, USA). Описательная статистика для качественных учетных

признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и перцентилей. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро-Уилкса. При сравнении двух независимых групп и оценке непараметрических данных использовался тест Манна-Уитни, для выявления корреляций применялся коэффициент корреляции Спирмена. Полученные различия считались значимыми при $p < 0,05$. Анализ с использованием ROC-кривых проводился с помощью пакета MedCalc 12.2.1 (MedCalc Software, Бельгия). Оценивались величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности. Учитывались модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC >0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности. Вероятность неблагоприятного исхода определялась по формуле Байеса. При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

Результаты

По данным анамнеза, предшествующие заболевания были отмечены у 63 (66,3%) чел. с СГБ: диарея – у 20 (21%) чел.,

таблица 1: Результаты иммунологического исследования сыворотки крови больных СГБ на наличие антител к кампилобактеру и цитомегаловирусу.

Класс антител/инфекционный возбудитель	IgA, чел. (%)	IgG, чел. (%)	Число пациентов с диагностированной острой инфекцией, чел. (%)
C.jejuni (n=82)	18 (32,7%)	52 (63,4%)	25 (30,4%)
ЦМВ (n=17)	7 (41,2%)	17 (100%)	7 (41,2%)

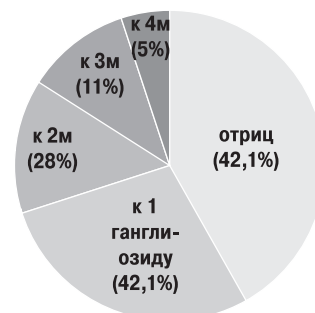
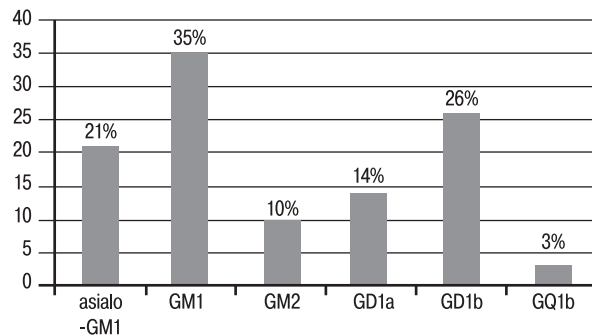


рис. 2: Спектр аутоантител к ганглиозидам периферических нервов у обследованных больных СГБ (n=95). На графике и диаграмме указана доля пациентов.

ОРВИ – у 27 (28,4%) чел. Другие потенциальные триггеры (переохлаждение, стресс, травма, хирургические вмешательства, лихорадка) имели место у 16 (16,7%) больных. СГБ развился на фоне «полного здоровья» в 32 (33,7%) случаях. По данным иммунологического исследования, острую ЦМВ инфекцию перенесли 7 (41,2%) чел., кампилобактериоз – 25 (30,4%) чел. (табл. 1).

Аутоантитела к ганглиозидам периферических нервов были выявлены у 55 (57,9%) пациентов с СГБ. Спектр их был достаточно широк, однако у каждого третьего пациента наблюдались аутоантитела к ганглиозиду GM1 (35% случаев). Чаще всего обнаруживались аутоантитела к одному (42,1%) или двум (28%) ганглиозидам (рис. 2). В группе контроля (n=38) антитела к ганглиозидам не были выявлены ни в одном случае.

Статистический анализ показал, что положительные результаты теста на аутоантитела к ганглиозидам были обнаружены значимо чаще при аксональных формах СГБ: у 19 (76%) чел. с ОМАН/ОМСАН против 36 (51,4%) чел. с ОВДП (p<0,05). Обе формы характеризовались присутствием практически всего спектра аутоантител, при этом анти-GM1 были выявлены как при ОВДП, так и при ОМАН/ОМСАН, а анти-GD1b встречались в 2 раза чаще при аксональных формах (44% против 20% случаев), но без статистически значимых различий (табл. 2).

При оценке патогенетической роли аутоантител к ганглиозидам у москвичей и жителей Московской области с СГБ оказалось, что антитела к ганглиозиду GM1 были ассоциированы с диареей (p<0,05), к asialo-GM1 – с кампилобактериозом (p<0,05), анти-GD1b – с аксональными формами СГБ (p<0,05). Статистически значимой корреляции между аутоантителами GD1a и аксональными формами СГБ, диареей в анамнезе и кампилобактериозом не выявлено. В группе из 17 больных с СГБ, обследованных на ЦМВ, корреляционной связи между анти-GM2 и острой ЦМВ инфекцией также не отмечалось.

Результаты анализа клинико-иммунологических прогностических факторов у больных с СГБ показали, что, как в группе больных с ОВДП, так и ОМАН/ОМСАН, пациенты старше 60 лет встречались одинаково часто (23% и 25% соответственно). Диарея предшествовала СГБ в обеих группах больных, но статистически значимо чаще при ОМАН/ОМСАН (36% против 16%). Аксональные формы СГБ характеризовались большей частотой встречаемости

таблица 2: Спектр аутоантител к ганглиозидам при демиелинизирующей и аксональных формах СГБ.

Аутоантитела к ганглиозидам	ОВДП (чел., %) n=70	ОМАН/ОМСАН (чел., %) n=25
Факт наличия аутоантител к ганглиозидам	36 (51,4)	19 (76)*
asialo-GM1	14 (20)	6 (24)
GM1	22 (31)	11 (44)
GM2	7 (10)	2 (8)
GD1a	8 (11)	5 (20)
GD1b	14 (20)	11 (44)
GQ1b	3 (4)	0
GM1+GD1a	1 (7)	2 (8)

* p<0,05

таблица 3: Прогностические клинико-иммунологические факторы при разных формах СГБ.

Прогностические факторы	СГБ, n=95 чел. (%)	ОВДП, n=70 чел. (%)	ОМАН/ОМСАН, n=25 чел. (%)
Возраст > 60 лет	26 (27)	16 (23)	10 (25)
Предшествующая диарея	20 (21)	11 (16)	9 (36)*
Тяжелое и крайне тяжелое течение СГБ	67 (70)	44 (63)	23 (92)*
ИВЛ	26 (27)	14 (20)	13 (52)*
анти-GD1b	25 (26)	14 (20)	11 (44)*

* p<0,05

тяжелых и крайне тяжелых форм (92% против 63%): ИВЛ проводилась каждому пятому больному с ОВДП и каждому второму – с ОМАН/ОМСАН (p<0,05). Из всего спектра аутоантител к ганглиозидам отмечена корреляция только между анти-GD1b и аксональными формами СГБ (табл. 3).

При оценке роли клинико-иммунологических факторов в прогнозе течения СГБ оказалось, что с тяжестью заболевания были статистически значимо ассоциированы возрастной фактор, кампилобактериоз и аксональные формы заболевания. Отдельное рассмотрение риска крайне тяжелого течения СГБ с необходимостью проведения ИВЛ показало высокую степень прямой корреляционной зависимости с пожилым возрастом и развитием ОМАН/ОМСАН. Из иммунологических фактов только антитела к ганглиозиду GD1a были ассоциированы с тяжелым течением болезни. Уровень аутоантител к другим ганглиозидам с тяжестью заболевания не коррелировали (p≥0,05).

Анализ результатов патогенетической терапии показал, что в целом лечение оказалось эффективно у 63 (76%) чел., при этом эффект был хорошим в большинстве случаев (44 чел., 71%) (рис. 3). Отсутствие эффекта патогенетической терапии в 5 раз чаще наблюдалось при аксональных формах – 54% при ОМАН/ОМСАН против 11% при ОВДП (p<0,05). В группе пациентов, ответивших на лечение, недостаточный эффект патогенетической терапии при ОМАН/ОМСАН отмечался у каждого второго больного, тогда как при ОВДП – у каждого четвертого (p<0,05).

Изучение роли клинико-иммунологических факторов в оценке отдаленного эффекта терапии показало, что ни возраст, ни перенесенные диарея и кампилобактериоз статистически значимой роли в данном аспекте не имели, так же как и уровень аутоантител к ганглиозидам периферических

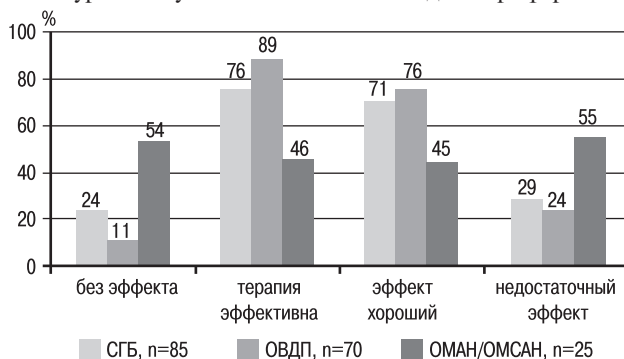


рис. 3: Эффективность патогенетической терапии у пациентов с СГБ. На графике указана доля пациентов.

нервов. Из клинических факторов только тяжелое течение заболевания и необходимость в проведении ИВЛ были ассоциированы с отсутствием и недостаточным эффектом ПФ или ВИГ ($p < 0,05$).

Перспективное наблюдение за пациентами с СГБ показало, что из 83 чел., получивших патогенетическое лечение, 47 (57%) чел. могли самостоятельно ходить без поддержки спустя 6 мес от начала заболевания, и 67 (80%) чел. — спустя 1 год. Анализ восстановления двигательных функций в зависимости от формы заболевания подтвердил благоприятное течение ОВДП: из 60 больных 43 (72%) чел. ходили без поддержки спустя 6 мес от начала заболевания и подавляющее большинство (56 чел, 93%) — через 1 год. Напротив, аксональные формы характеризовались худшими показателями: из 23 больных только 4 (17%) чел. смогли пройти первые 10 м без опоры через полгода ($p < 0,05$) и лишь каждый второй (11 чел, 48%) — через 1 год ($p < 0,05$). Таким образом, через 6 и 12 мес от начала заболевания грубые нарушения локомоторных функций в виде невозможности самостоятельной ходьбы наблюдалось в 2 раза чаще при ОМАН/ОМСАН (рис. 4). В целом вероятность неблагоприятного прогноза, т.е. неспособность пациента ходить самостоятельно через полгода и год от начала заболевания, при тяжелой форме СГБ составило 42% и 20% соответственно.

Проведенный анализ показал, что при СГБ как диарейный синдром, так и диагностированный по результатам иммунологического исследования кампилобактериоз прогностической ценностью в вопросе восстановления двигательных функций не обладают. С плохим прогнозом на восстановление локомоторных функций спустя 6 и 12 мес от начала заболевания были связаны: возраст больного (старше 60 лет), тяжелое течение заболевания, необходимость в проведении ИВЛ, аксональные формы СГБ ($p < 0,05$). Поиск корреляционной зависимости между ответом на патогенетическую терапию и прогнозом на восстановление локомоторных функций показал, что при отсутствии эффекта от лечения имеется тесная связь с отсутствием самостоятельной ходьбы через 6 и 12 мес ($p < 0,05$). В случае, если эффект ПФ или ВИГ был недостаточным, показана корреляция с невозможностью самостоятельной ходьбы пациента в позднем восстановительном периоде — через 1 год от дебюта СГБ ($p < 0,05$). Также подтвердилось предположение, что при отсутствии этой возможности через 6 мес от начала заболевания высока вероятность сохранения зависимости от посторонней помощи и спустя год ($p < 0,05$). Из иммунологических факторов только уровень аутоантител к ганглиозиду GM1 коррелировал с низким реабилитационным потенциалом после перенесенного СГБ в виде невозможности самостоятельной ходьбы у больного через 6 мес.

При ROC-анализе взаимосвязи между уровнем аутоантител к шести ганглиозидам и эффективностью терапии СГБ, а

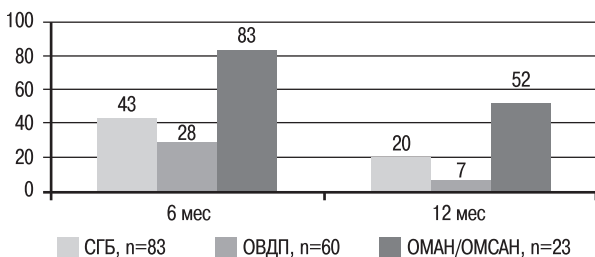


рис. 4: Процент пролеченных больных с СГБ, не имеющих возможности самостоятельно ходить через 6 и 12 мес от начала заболевания.

таблица 4: Прогностическая значимость определения уровня анти-GM1 в остром периоде СГБ (ROC-анализ).

Исход заболевания	Пороговое значение анти-GM1	Чувствительность	Специфичность
Эффективность лечения	$\leq 36,1$	80,00%	60,00%
Восстановление ходьбы через 6 мес	$\leq 31,3$	79,07%	55,17%
Восстановление ходьбы через 12 мес	$\leq 17,2$	65,00%	83,33%

также восстановлением функции ходьбы через 6 и 12 мес от начала заболевания, было выявлено, что в качестве негативного прогностического фактора наибольшей значимостью обладал уровень антител к ганглиозиду GM1 (табл. 4).

Обсуждение

Несмотря на то, что СГБ стоит первым в списке причин острых прогрессирующих периферических парезов, с диагностикой этого заболевания нередко возникает сложность. Это может быть связано с нетипичной клинической картиной заболевания, неоднозначными анамнестическими данными, организационными проблемами, не позволяющими провести диагностику в полном объеме, а также с обычными сомнениями клинициста, который редко сталкивается с подобными пациентами и недостаточно уверен в диагнозе СГБ (табл. 5). Во всех подобных случаях неоценимую помощь могли бы оказать дополнительные лабораторные методы обследования, подтверждающие аутоиммунную природу заболевания. В роли такого «помощника» может выступать исследование аутоантител к ганглиозидам периферических нервов, которые активно изучаются в последнее десятилетие. Именно для ОМАН/ОМСАН наиболее подробно изучены звенья патогенеза и четко определен триггерный фактор, запускающий аутоиммунный процесс — *Campylobacter jejuni* [22, 33]. Кроме того, в сыворотке крови пациентов с аксональными формами СГБ, а также в эксперименте, обнаружены аутоантитела к ганглиозидам GM1 и GD1a, которые перекрестно реагируют с антителами, направленными против липо-

таблица 5: Возможные причины, вызывающие трудности в диагностике СГБ.

Нетипичная клиническая картина заболевания	<ul style="list-style-type: none"> распространение парезов по «нисходящему» типу; преимущественное поражение проксимальных отделов конечностей; умеренная асимметрия клинических проявлений; молниеносное нарастание симптоматики и др.
Спорные анамнестические данные, не позволяющие с уверенностью проводить дифференциальную диагностику	<ul style="list-style-type: none"> факт злоупотребления алкоголем накануне заболевания; слишком короткий промежуток времени между острым гастроэнтеритом и появлением первых неврологических симптомов, особенно если дополнительно имелись указания на употребление в пищу консервов или некачественных продуктов; редко встречающиеся при СГБ триггерные факторы (оперативное вмешательство, травма); сопутствующие заболевания, которые могут приводить к развитию полиневропатии (сахарный диабет, патология щитовидной железы, аденома надпочечников и др.)
Организационные сложности с проведением обследования пациента с подозрением на СГБ	<ul style="list-style-type: none"> отказ пациента от люмбальной пункции; отсутствие в стационаре необходимой аппаратуры (электромиограф, магнитно-резонансный томограф с напряженностью магнитного поля > 1 Тесла); нетранспортбельное состояние пациента (ИВЛ, нестабильная гемодинамика и др.)

олигосахаридов *Campylobacter jejuni*. и, наконец, в эксперименте по пассивному переносу антител к GM1 у экспериментальных животных (японских кроликов) развивается ОМАН-подобный синдром [29].

Следует упомянуть, что в литературе имеются сообщения о результатах исследования аутоантител к ганглиозидам при СГБ как класса IgG (наибольшее число публикаций), так и IgM [12, 22, 23, 25, 26, 33, 35]. В нашем исследовании были использованы диагностические наборы, позволяющие определить суммарные антитела двух этих классов (M+G). Как было показано в настоящей работе, доля аксональных форм СГБ у пациентов НЦН РАМН оказалась больше, чем в общей европейской популяции – 26% случаев против 15%, что объясняется специализацией Центра на лечении тяжелых форм СГБ (75%). Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что именно аксональные формы имеют тенденцию к более тяжелому течению и большую вероятность развития у больного дыхательной недостаточности.

Примерно у каждого второго больного (58% наблюдений) с СГБ были выявлены аутоантитела, чаще всего к одному или двум разновидностям ганглиозидов, при этом вероятность их обнаружения была в 2 раза выше при ОМАН/ОМСАН. В отличие от данных литературы, свидетельствующих о тесной ассоциации аксональных форм с антителами к ганглиозиду GM1 [6, 21, 26, 33, 35], в нашем исследовании эта разновидность аутоантител встречалась одинаково часто как при ОВДП, так и при ОМАН/ОМСАН; при этом последние оказались в тесной связи с другими антителами – анти-GD1b, что совпадает с результатами японских ученых [25]. Известно, что ганглиозид GD1b локализуется не только в чувствительных ганглиях, но также и в паранодальном миелине, нарушение функции которого лежит в основе формирования парциальных блоков проведения при аксональных формах СГБ (так называемые ОМАН с обратимыми и необратимыми блоками проведения) [5, 10, 15, 24].

С нашей точки зрения, результаты исследования аутоантител к ганглиозидам периферических нервов могут учитываться не только в процессе установок диагноза СГБ. При обнаружении у пациента с СГБ анти-GD1b антител имеются основания предполагать аксональную форму заболевания, что в условиях отсутствия нейрофизиологической диагностики даст дополнительный стимул лечащим врачам оптимизировать процесс дифференциальной диагностики и организации курса патогенетической терапии (ПФ или ВИГ). Это особенно важно, т.к. по данным нашего исследования, аксональные формы СГБ протекали не только тяжелее, но и чаще вызывают необратимый двигательный дефицит.

Дополнительно к вопросу определения патогенетической роли антиганглиозидных аутоантител у жителей Москвы и Московской области, нами была полностью подтверждена связь анти-GM1 с диарейным синдромом [6, 21]. В роли этиологического фактора, вызывающего диарею в обследованной группе больных, в большинстве случаев выступал *Campylobacter jejuni*. В нашей работе была обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем анти-asialo-GM1 антител и кампилобактериозом. Как было показано в ряде статей, анти-GM1 антитела могут перекрестно реагировать с рядом других ганглиозидов, в т.ч. asialo-GM1 [32, 34]. Таким образом, полученные нами данные о патогенетической роли аутоантител к ганглиозидам GM1 и asialo-GM1 среди жителей Москвы и Московской области с СГБ полностью совпадают с данными зарубежными исследова-

телей, указывая на отсутствие явных различий между российской популяцией и жителями Великобритании, Китая, Нидерландов и Японии [13, 14, 21, 23, 33].

В настоящее время разработаны и совершенствуются шкалы оценки прогноза течения СГБ и ответа на специфическую терапию, в которых в основном принимаются во внимание клинические факторы [30]. Следует отметить, что клиницистам особенно важно получить представление о риске неблагоприятного течения заболевания в как можно более ранние сроки – с целью оптимизации диагностического процесса и скорейшего проведения патогенетической терапии. Кроме того, выделение факторов риска неэффективности патогенетической терапии актуально в свете запланированных в международном сообществе клинических испытаний новых лекарственных препаратов, отличных от традиционных методов лечения СГБ (интерфероны, моноклональные антитела и др.).

Анализируя клиничко-иммунологические факторы тяжелого течения СГБ, нами подтверждена негативная прогностическая роль возраста больных свыше 60 лет на момент дебюта кампилобактериоза и аксональных форм заболевания. При оценке роли иммунологических факторов оказалось, что среди всего исследуемого спектра аутоантител к ганглиозидам с тяжелым течением СГБ коррелировал только высокий уровень анти-GD1a антител, что может быть использовано в клинической неврологической практике.

Общепризнанная позиция в отношении тактики ведения пациентов СГБ в настоящее время состоит в том, что данное заболевание относится к категории состояний, требующих немедленной госпитализации и тщательного наблюдения в остром периоде заболевания за состоянием жизненно важных функций. Согласно международным рекомендациям, в терапии этого синдрома одинаково успешно применяются курсы ПФ или ВИГ [16, 18, 19]. Эффективность этих двух методов лечения сопоставима, однако не во всех случаях терапия высокоэффективна. Как показали результаты проведенного нами исследования, у 24% больных СГБ курс патогенетической терапии оказывается неэффективным. Заболевание у этих больных протекало, как правило, длительно, с низким реабилитационным потенциалом в отношении восстановления локомоторных функций (самостоятельной ходьбы) в течение 6 и 12 мес от дебюта заболевания. Анализ представленности форм СГБ среди не ответивших на терапию больных показал, что при аксональных формах этот риск статистически значимо выше: у каждого второго пациента с ОМАН/ОМСАН патогенетическое лечение оказывается неэффективным. В тех случаях, когда положительный эффект все-таки наблюдается, в каждом втором случае он недостаточно выражен, что, в свою очередь, повышало риск отсутствия восстановления самостоятельной ходьбы у наблюдаемых нами пациентов через 12 мес от начала заболевания. Таким образом, при наличии у больного аксональной формы СГБ вероятность успешной терапии снижалась в 4 раза. Проведенный статистический анализ базы данных показал, что иммунологические факторы не позволяют прогнозировать эффект терапии ($p \geq 0,05$). Ведущую роль играл здесь клинический фактор – тяжелое течение заболевания, в т.ч. с проведением ИВЛ.

Перспективный анализ течения заболевания в исследуемой группе пациентов с СГБ показал, что в целом самостоятельная ходьба становится возможной у каждого второго больного спустя 6 мес от начала болезни и у 80% – спустя 1 год. При этом была выявлена корреляционная

связь между формой заболевания и низким реабилитационным потенциалом в раннем и позднем восстановительных периодах: самостоятельная ходьба не восстанавливалась при ОМАН/ОМСАН по сравнению с ОВДП в 2,9 раза чаще через 6 мес от начала болезни и в 7,4 раза чаще спустя 12 мес (или в каждом втором случае). Наибольшее влияние на такой неблагоприятный исход также оказывали возраст больного старше 60 лет, тяжелое течение СГБ, необходимость в ИВЛ, а также отсутствие эффекта от проведенной патогенетической терапии. При оценке роли иммунологических факторов было обнаружено, что только высокий уровень аутоантител к ганглиозиду GM1 коррелировал с отсутствием самостоятельной ходьбы через 6 мес.

Таким образом, данное исследование еще раз продемонстрировало ведущую роль клинической и нейрофизиологической составляющих в диагностике СГБ. Тем не менее, как показали результаты проведенного анализа, исследование аутоантител к ганглиозидам периферических нервов может быть рекомендовано в качестве вспомогательного метода диагностики СГБ, а также для предположительного определения аксональной формы заболевания (детекция анти-GD1b антител). Этот тест может применяться также и для прогнозирования тяжелого течения СГБ (детекция анти-GD1a антител) и для неблагоприятного полугодового прогноза на восстановление самостоятельной ходьбы (детекция анти-GM1 антител).

Список литературы

1. Мументалер М., Маттле Х. Неврология. М.: МЕДпресс-информ», 2007. 918 с.
2. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. Неврологический журнал. 2001; 2: 4–9.
3. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре. М.: Интермедика. 2003.
4. Пирадов М.А., Авдюнина И.А. Синдром Гийена-Барре: проблемы лечения и терминологии. Неврологический журнал. 1996; 3: 33–36.
5. Пирадов М.А., Суночева Н.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. М.: Медпресс, 2011.
6. Ang C.W., Endtz H.P., Jacobs B.C. et al. Campylobacter jejuni lipopolysaccharides from Guillain-Barre syndrome patients induce IgG anti-GM1 antibodies in rabbits. J neuroimmunol 2000; 104: 133–138.
7. Dyck P.J., Thomas P.K. Peripheral Neuropathy. Saunders. 2005; 4th Edition.
8. Forsberg A., Press R., Einarsson U. et al. Disability and health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome during the first two years after onset: a prospective study // Clin. Rehabil. 2005; 19 (8): 900–909.
9. Gareth J. Parry, Joel S. Steinberg. Guillain-Barre syndrome. From diagnosis to recovery. AAN Interprises, 2007.
10. Gong Y., Lunn M.P., Heffer-Lauc M. et al. Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. J Periph Nerv Syst. 2001; 6: 42.
11. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. Ann. Neurol. 1998; 44: 780–788.
12. Hao Q., Saida T., Kuroki S. et al. Antibodies to gangliosides and galactocerebroside in patients with Guillain-Barre syndrome with preceding Campylobacter jejuni and other identified infections. J. Neuroimmunol. 1998; 81: 116–126.
13. Ho T.W., Mishi B., Li C.Y. et al. Guillain-Barre syndrome in northern China. Relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. Brain. 1995; 118: 597–605.
14. Ho T., Willison H.J., Nachamkin D. et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome. Ann. Neurol. 1999; 45: 168–173.
15. Hong Y.H., Sung J.J., Oh M.Y. et al. Axonal conduction block at intermediate nerve segments in pure motor Guillain-Barré syndrome. J Peripher Nerv Syst. 2011; 16 (1): 37–46.
16. Hughes R., Raphael J., Swan A., van Doorn P. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2004; (1): CD002063.
17. Hughes R., Rees J. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barre syndrome. J. Infect. Dis. 1997; 176 (2): 92–98.
18. Hughes R., Swan A.V., Raphael J.-C. et al. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. Brain. 2007; 130: 2245–2257.
19. Hughes R., Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2010, Jun 16; (6): CD002063.
20. Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meche F.G.A. et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome. Neurology. 1998; 51: 1110–1115.
21. Jacobs B.C., van Doorn P.A., Schmitz P.I. et al. Campylobacter jejuni infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome. –Ann. Neurol 1996; 40: 181–187.
22. Kaida K., Ariga T., Yu R.K. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders—a review. Glycobiology. 2009; 19 (7): 676–92.
23. Kaida K., Kusunoki S., Kamakura K. et al. Guillain-Barre syndrome with antibody to a ganglioside, N-acetylgalactosaminyl GD1a. Brain. 2000; 123: 116–124.
24. Kokubun N., Nishibayashi M., Uncini A. et al. Conduction block in acute motor axonal neuropathy. Brain 2010; 133 (10): 2897–2908.
25. Kuwabara S., Ogawara K., Mizobuchi K. et al. Isolated absence of F waves and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barre syndrome with antiganglioside antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 191–195.
26. Latov N. Antibodies to glycoconjugates in neuropathy and motor-neuron disease. Proc Brain Res. 1994; 101: 295–303.
27. McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E., de Vries C.S. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. Neuroepidemiology. 2009; 32 (2): 150–163.
28. Ropper A., Wijdicks E., Truax B. Guillain-Barre syndrome. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1991.
29. Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-Barré syndrome animal model: the first proof of molecular mimicry in human autoimmune disorder. J Biomed Biotechnol. 2011; 2011: 829129. Epub 2010 Dec 15.
30. van Doorn P.A., Kuitwaard K., Walgaard C. et al. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. J. Clin. Immunol. 2010; May 30. Suppl 1: 74–78.
31. Van Schaik I.N., Bossuyt P.M., Brand A., Vermeulen M. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor-neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. Neurology 1995; 45: 1570–1577.
32. Weller M., Stevens A., Sommer N. et al. Ganglioside antibodies: a lack of diagnostic specificity and clinical utility? J Neurol 1992; 239: 455–459.
33. Willison H., O'Halon G., Paterson G. et al. Mechanisms of action of anti-GM1 and anti-GQ1b ganglioside antibodies in Guillain-Barre syndrome. J. Infect. Dis. 1997; 176 (suppl.2): 144–149.
34. Willison H., Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. Brain 2002; 125: 2591–2625.
35. Yuki N. Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome and Miller Fisher syndrome to Campylobacter jejuni enteritis. Jpn. Infect. Dis. 1999; 52: 99–105.

Pathogenetic and prognostic role of autoantibodies to gangliosides of the peripheral nerves in Guillain-Barre syndrome

N.A. Suponeva, M.A. Piradov, S.S. Nikitin, O.L. Timchenko, L.A. Gracheva, L.P. Bykova, S.V. Lapin, J.A. Fedkina, M.V. Kostyreva, A.A. Shabalina, D.A. Grishina

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences;
Moscow State University of Medicine and Dentistry;
Russian Children's Clinical Hospital (Moscow);
St. Petersburg State Medical University*

Key words: Guillain-Barre syndrome, prognosis, anti-GM1, anti-GD1a, anti-GD1b

Testing for IgG+IgM autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves (asialo-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b) was performed in 95 patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) in Moscow. In 70 patients (74%) acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) was diagnosed, and in 25 patients (26%) – either acute motor axonal neuropathy (AMAN) or acute motor-sensory neuropathy (AMSAN). The role of antibodies to gangliosides for prognosis of the disease course and response to pathogenic treatment was assessed. Antibodies to gangliosides were found in 55 patients (57.9%) – more often in patients with AMAN/AMSAN ($p < 0.05$). The whole range of antibodies was found both in patients with AIDP and AMAN/AMSAN. Anti-GM1 were found in both subtypes of GBS. Anti-GD1b were associated with AMAN/AMSAN ($p < 0.05$). There was a correlation between anti-GM1 and diarrhea ($p < 0.05$), anti-asialo-GM1 and campylobacteriosis ($p < 0.05$). There wasn't found significant correlation between anti-GD1 and axonal subtypes, diarrhea in anamnesis, and campy-

lobacteriosis. Association of severe GBS and elderly age, campylobacteriosis and axonal subtypes was confirmed. AMAN/AMSAN subtypes, severity of the disease, necessity in mechanical ventilation were characterized by insufficient efficacy of pathogenic therapy. The same factors and elderly age were associated with unfavorable prognosis in terms of absence of unassisted walking in 6 and 12 months. Anti-GD1a were associated with sever course of the disease, including necessity in mechanical ventilation. Immunologic factors are not sufficient in prognosis of the treatment efficacy. Antibodies to GM1 were associated with unfavorable prognosis with absence of unassisted walking in 6 months. Clinical and neurophysiological data is crucial for making diagnosis and prognosis of the GBS course. Testing for autoantibodies to gangliosides could be helpful in diagnostics of GBS. It is possible to use that test for revealing axonal type of the disease (anti-GD1b), prognostication of severe course of GBS (anti-GD1a) and unfavorable rehabilitation of unassisted walking.

Контактный адрес: Супонева Наталья Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения реанимации ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел. +7 (495) 490-22-19; e-mail: nasu2709@mail.ru;

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе, зав. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Никитин С.С. – гл. науч. сотр. лаб. клинической патологии мотонейрона НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

Тимченко О.Л. – доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова МЗ России;

Грачева Л.А. – зав. лаб. клинической иммунологии Российской детской клинической больницы МЗ России;

Быкова Л.П. – врач клинич. и лаб. диагностики лаборатории клинической иммунологии ФГБУ РДКБ МЗ России;

Лалин С.В. – зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова;

Федькина Ю.А. – асп. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова МЗ России;

Костырева М.В. – врач клинич. и лаб. диагностики лаборатории гемореологии и гемостаза (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБУ «НЦН» РАМН;

Шабалина А.В. – науч. сотр. лаборатории гемореологии и гемостаза (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБУ «НЦН» РАМН;

Гришина Д.А. – врач лаб. клинич. нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН.