



© CC BY Коллектив авторов, 2018
УДК [616.833-002-031.14. + 616.36-002.2 + 616.379-008.64.] - 08.382.014.45

**В. А. Воинов¹, Р. А. Гапешин^{1*}, Е. С. Тарабанова¹, А. А. Яковлев^{1,2}, К. С. Карчевский¹,
О. В. Исаулов¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ОСТРОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРОПАТИИ ГИЙЕНА – БАРРЕ У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме

Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена – Барре (ОВДП-ГБ) – приобретенное иммуноопосредованное заболевание с острым началом, характеризующееся развитием периферического тетрапареза вследствие поражения нервных стволов и корешков клетками собственной иммунной системы. Представлено описание клинического случая развития ОВДП-ГБ у пациентки, страдающей гепатитом С и сахарным диабетом 2-го типа. Пациентке был проведен курс плазмафереза и для увеличения эффективности терапии – последующий курс инфузий внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). На фоне данной терапии было отмечено существенное улучшение состояния пациентки и снижение неврологического дефицита, подтвержденное данными неврологического осмотра и электронейромиографии, сразу после проведения лечения и через 6 месяцев. Также пациентке выполнялись реабилитационные мероприятия, включавшие занятия лечебной физкультурой, сеансы физиотерапии и рефлексотерапии. Таким образом, эффективное лечение ОВДП-ГБ складывается из патогенетической терапии (плазмаферез, ВВИГ) и реабилитационных мероприятий, позволяющих ускорить выздоровление пациента и возвращение его к трудовой деятельности.

Ключевые слова: острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, синдром Гийена – Барре, гепатит С, сахарный диабет, плазмаферез, иммуноглобулин, реабилитация

Воинов В. А., Гапешин Р. А., Тарабанова Е. С., Яковлев А. А., Карчевский К. С., Исаулов О. В. Опыт применения плазмафереза при острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии Гийена – Барре у пациентки с хроническим вирусным гепатитом С и сахарным диабетом 2-го типа. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(3):96 – 103. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-3-96-103.

*Автор для связи: Роман Андреевич Гапешин, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, д. 6-8. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

© CC BY Composite authors, 2018
UDC [616.833-002-031.14. + 616.36-002.2 + 616.379-008.64.] - 08.382.014.45

**Valery A. Voinov¹, Roman A. Gapeshin^{1*}, Elena S. Tarabanova¹, Alexey A. Iakovlev^{1,2},
Konstantin S. Karchevskii¹, Oleg V. Isaulov¹**

¹ Pavlov University, Russia, St. Petersburg

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg

EXPERIENCE IN THE USE OF PLASMAPHERESIS IN ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY GUILLAIN – BARRE SYNDROME IN THE PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary

Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy Guillain – Barre syndrome (AIDP-GB) – acquired immune mediated disease with acute onset characterized by the development of peripheral tetraparesis due to immune system attack to peripheral nerves and

spinal roots. This article describes the case report of AIDP-GB development in the patient with hepatitis C and type 2 diabetes mellitus. The patient was treated with course of plasmapheresis and subsequent course of intravenous immunoglobulin (IVIG) for increasing the effectiveness of therapy. During the therapy, there was a significant improvement in the condition of patient and reduction of neurological deficit, confirmed by neurological examination and electroneuromyography, immediately after treatment and in 6 months. In addition, rehabilitation measures for the patient included physical therapy, including physiotherapy and acupuncture. To sum up, the effective treatment of AIDP-GB includes pathogenic therapy (plasmapheresis, IVIG) and rehabilitation measures to facilitate the recovery of the patient and return to professional practice.

Keywords: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, Guillain – Barre syndrome, hepatitis C, diabetes mellitus, plasmapheresis, immunoglobulin, rehabilitation

Voinov V. A., Gapeshin R. A., Tarabanova E. S., Iakovlev A. A., Karchevskii K. S., Isaulov O. V. Experience in the use of plasmapheresis in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy Guillain – Barre syndrome in the patient with chronic hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2018;25(3):96 – 103. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-3-96-103.

*Corresponding author: Roman A. Gapeshin, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена – Барре (ОВДП-ГБ) – приобретенное иммуноопосредованное заболевание с острым началом, характеризующееся появлением мышечной слабости в конечностях и исчезновением глубоких сухожильных рефлексов, которому предшествует перенесение инфекционного заболевания или другого иммунокомпromитирующего события, запускающего искаженный иммунный ответ против периферических нервов и корешков спинно-мозговых нервов [1 – 3]. Также клиническая картина может включать нарушение чувствительности в конечностях, поражение черепных нервов, вегетативные проявления и развитие дыхательной недостаточности [2]. Частота возникновения ОВДП-ГБ находится в пределах 0,38 – 2,66/100 000 населения [4].

Особенно осложняет лечение наличие сопутствующей патологии, в том числе хронических вирусных гепатитов, сахарного диабета, аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Комплексность лечения достигается путем сочетания патогенетической терапии (плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ)), симптоматической терапии и реабилитационных мероприятий (лечебная гимнастика, физиотерапия, рефлексотерапия).

Обычный терапевтический плазмаферез заключается в удалении или уменьшении концентрации нежелательных веществ в плазме крови, включает сепарацию плазмы и клеток крови и замещение выводимой плазмы коллоидными растворами. Цельная кровь забирается у пациента через венозный доступ и пропускается через экстракорпоральный контур аппарата, в котором находится сепаратор плазмы. Сепаратор является фильтром, позволяющим проходить через него плазме и оставлять за пределами форменные элементы крови (ФЭК), которые возвращаются в организм пациента. Нежелательными веществами могут быть как излишние продукты обмена организма, так и патологические антитела, играющие роль во многих неврологических заболеваниях [5]. Обычный курс плазмафереза удаляет порядка 70 – 90 % IgG. Эффект обме-

на плазмы достигается за счет удаления не только антител, но и компонентов комплемента [6].

Однако в данном случае была проведена более патогенетически оправданная эфферентная терапия в виде плазмоцитафереза, когда после центрифугирования пакета с кровью плазма удаляется, а лимфоциты собираются в небольшой пакет, содержащий 8 мг дексаметазона, с последующим помещением его в специальный термостат (37 °С) с постоянным перемешиванием, а эритроцитарная масса разбавляется изотоническим раствором натрия хлорида и возвращается пациенту. При последующих циклах порции лимфоцитов снова направляются в тот же пакет. Всего таких циклов бывает 3 – 4. А через 3 ч от начала процедуры вся инкубированная лимфоцитарная клеточная масса возвращается больному. За процедуру удаляется до 1000 мл плазмы, возмещаемой лишь изотоническим раствором натрия хлорида без использования донорской плазмы, что делает такую процедуру более безопасной. За весь курс, состоящий из 4 таких процедур, удаляется до 1,5 объема циркулирующей плазмы. При такой методике каждый лимфоцит адресно получает в десятки раз большее воздействие гормонального препарата, чем при пульс-терапии гораздо большими его дозами, с минимальными отрицательными последствиями для всего организма. Таким образом, воздействию подвергается не вся кровь, а лишь конкретная ее часть, что уменьшает вероятность побочных реакций. При этом важно не только удалить сформировавшиеся аутоантитела и цитокины, но и подавить активность их продуцентов – В- и Т-лимфоцитов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Ч., 52 лет, 14.06.2016 г. поступила на неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» с жалобами на слабость в нижних конечностях, боли в бедрах, общую слабость, головные боли в теменных областях, субфебрильную температуру, преимущественно в вечернее время, боли в правом подреберье, ощущение сухости в кистях, боли в правой кисти, боли в стопах (6 – 7 баллов по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), ощущение ползания мурашек в стопах.

Из анамнеза заболевания известно, что 21.05.2016 г. с утра отметила появление болей в икроножных мышцах. На следующий день, на фоне болевого синдрома, появилась слабость в правой ноге. Пациентка отметила, что за месяц до этого перенесла серьезный стресс на работе. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) от 24.05.2016 г.: признаки нейрональной заинтересованности на уровне L2-L5-S1-S2 с двух сторон (ЭНМГ-паттерн в проксимальных и дистальных мышцах нижних конечностей редуцирован, стремится к переднероговому типу); по-видимому, вторичные умеренные аксональные нарушения периферических нервов (малоберцового, левого большеберцового). Спонтанная нейрональная активность L2-L5-S1-S2 с двух сторон. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 05.2016 г., патологических изменений не выявлено. По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 05.2016 г.: признаки начального остеохондроза, спондилоартроз L3-S1, данных за радикулопатию и миелопатию не получено. С конца мая 2016 г. отмечает периодические подъемы температуры ближе к вечеру до 37,2–38 °С. Лечилась амбулаторно, принимала препараты витаминов группы В, тиоктовой кислоты — без выраженного эффекта. Из анамнеза известно, что пациентка в течение 7 лет страдает хроническим вирусным гепатитом С (ВГС). Противовирусной терапии не получала.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, интеллектуально-мнестических нарушений не выявлено. Черепные нервы — без особенностей. Тонус мышц конечностей не изменен. Сила мышц верхних конечностей полная, нижних — снижена в проксимальных группах мышц до 4 баллов справа и 4,5 балла слева и в разгибателях стоп до 4 баллов D=S. Сухожильные рефлексы: с верхних конечностей: карпорадиальные, бицепс- и трицепс-рефлексы оживлены D=S; с нижних конечностей: коленные живые D=S; ахилловы снижены D=S, патологических кистевых и стопных знаков не выявлено. Чувствительность изменена по типу гипестезии на верхних конечностях с уровня локтевых суставов и на нижних конечностях с уровня коленных суставов с гиперпатией в стопах. Вибрационная чувствительность нарушена на уровне лодыжек до 5 с с двух сторон. Оболочечные симптомы отрицательны. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно D=S, пяточно-коленную пробу выполняет с интенцией D=S. В позе Ромберга неустойчива без четкой латерализации сторон. Состояние пациентки было оценено по шкалам: Neuropathy disability scale (NDS) — 20 баллов; Inflammatory neuropathy cause and treatment (INCAT) — 3 балла; Overall neuropathy limitations scale (ONLS) — 4 балла. Данные показатели свидетельствуют о наличии умеренного моторного и сенсорного дефицита, а также умеренных расстройств жизнедеятельности и трудоспособности.

В клиническом анализе крови отмечается умеренный лейкоцитоз до $10,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок — в пределах нормы. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 274,1 Ед/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) — до 184,7 Ед/л, глюкозы — до 13,2 ммоль/л, креатинфосфокиназы — до 1844 Ед/л, лактатдегидрогеназы — до 730 Ед/л. Уровень общего белка снижен до 56 г/л. В общем анализе мочи отмечается увеличение содержания белка до 0,286 г/л и глюкозы до 14 ммоль/л. Анализ спинно-мозговой жидкости (СМЖ): белок — 1561 мг/л; поликлональный тип синтеза IgG в ликворе и сыворотке крови. Антитела к ганглиозидам: не обнаружены. Легкие цепи kappa-типа — 990 мг/дл (норма — от 629 до 1350), lambda-типа — 527 мг/дл (норма — от 313 до 723) в крови, легкие цепи kappa-типа — 15,7 мг/дл (норма — от 0 до 1,85), lambda-типа — менее 5,0 мг/дл (норма) в моче.

На основании жалоб, анамнеза заболевания с развитием клинической картины в течение месяца, данных неврологического осмотра, указывающих на наличие легкого нижнего периферического парапареза, полиневритического синдрома на верхних и нижних конечностях, данных ЭНМГ за поражение периферических нервов нижних конечностей, наличия белково-клеточной диссоциации в СМЖ пациентке был выставлен диагноз острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии Гийена — Барре.

Во время госпитализации пациентке был проведен курс из 4 процедур плазмафереза с временной инкубацией лейкоцитов с раствором дексаметазона. После проведения курса плазмафереза в неврологическом статусе отмечалась следующая динамика — увеличение силы в проксимальных группах мышц нижних конечностей до 4,5 балла; уменьшение выраженности гиперпатии в стопах, уменьшение выраженности болевого синдрома в стопах (ВАШ — 3–4 балла).

После окончания процедур плазмафереза пациентке был проведен курс внутривенного иммуноглобулина в течение 5 дней в дозе 0,4 мг/кг массы тела. Курсовая доза составила 156 г. По окончании курса иммуноглобулина у пациентки уменьшилась выраженность гипестезии: с верхних конечностей — с уровня средней трети предплечий; с нижних конечностей — с уровня верхней трети голени. Во время госпитализации у пациентки был выявлен сахарный диабет 2-го типа, и назначена диета № 9 для коррекции гликемического статуса. На фоне курса плазмафереза и ВВИГ, а также диетотерапии уровень глюкозы крови натощак уменьшился с 13,2 до 7,3 ммоль/л.

Также на отделении пациентка получала терапию антиконвульсантами (Карбамазепин 200 мг на ночь) с целью купирования болевого синдрома, курс лечебной физкультуры, курс физиотерапии и курс

рефлексотерапии № 5. Проводился курс лечебной физкультуры по методике для распространенного остеохондроза в группе № 10. Каждое занятие продолжалось 15 мин и включало в себя комплекс упражнений на различные группы мышц поясничного отдела позвоночника. Курс физиотерапии включал в себя 10 сеансов электростимуляции нервов нижних конечностей и 10 сеансов амплипульс-терапии на область поясничного отдела позвоночника.

На фоне проводимой терапии было отмечено увеличение мышечной силы в нижних конечностях до 4,5 балла, уменьшение гиперпатии в стопах, улучшение общего состояния пациентки, нормализация температуры тела, купирование болевого синдрома. В клиническом анализе крови количество лейкоцитов нормализовалось ($5 \cdot 10^9/\text{л}$), уровень креатинкиназы уменьшился до 63 Ед/л, АЛТ — до 210 Ед/л, АСТ — до 131 Ед/л, концентрация общего белка и калия в крови достигла нормальных значений (81 г/л и 3,7 ммоль/л соответственно). Уровень легких цепей капша-типа в моче также снизился до менее чем 1,85 мг/дл.

По данным ЭНМГ от 10.08.16 г.: по сравнению с предыдущими записями у пациентки имеет место положительная динамика симптомов. Сохраняются демиелинизирующая невропатия малоберцового нерва слева и признаки радикулопатии большеберцового нерва слева, а также частичное вовлечение мышц дистальных отделов левой конечности денервационного характера.

В октябре 2016 г. пациентка проходила плановое обследование у инфекциониста. Заключение: «Хронический вирусный гепатит С, HCV (+), слабо выраженной степени активности (F1, генотип 2)».

31.10.2016 г. пациентка Ч. повторно поступила на неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» с жалобами на ночные боли в голених, онемение и снижение болевой чувствительности в пальцах рук и стопах.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, интеллектуально-мнестических нарушений не выявлено. Черепные нервы — без особенностей. Тонус мышц конечностей не изменен. Сила мышц верхних и нижних конечностей полная, сухожильные рефлексы: с верхних конечностей: карпо-радиальные, бицепс- и трицепс-рефлексы оживлены D=S; с нижних конечностей: коленные живые D=S; ахилловы снижены D=S, патологических кистевых и стопных знаков не выявлено. Чувствительность изменена по типу гипестезии на верхних конечностях с уровня лучезапястных суставов и на нижних конечностях с уровня середины голени. Вибрационная чувствительность нарушена на уровне лодыжек до 8 с с двух сторон. Оболочечных симптомов не выявлено. Пальценосовую и пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно D=S. В позе Ромберга устойчива, в усложненной

Динамика изменения состояния пациентки по шкалам

Patient's status changing assessed by scales

Шкала	Сумма баллов	
	июнь 2016 г.	октябрь 2016 г.
NDS	20	12
INCAT	3	2
ONLS	4	3

позе Ромберга неустойчива без четкой латерализации сторон. Состояние пациентки было оценено по шкалам: NDS — 12 баллов, INCAT — 2 балла, ONLS — 3 балла (таблица). Таким образом, в сравнении с данными от июня 2016 г., выраженность моторного и сенсорного дефицита уменьшилась, а трудоспособность пациентки возросла.

Клинический анализ крови и общий анализ мочи — без особенностей. Биохимический анализ крови: АЛТ — 75 Ед/л, АСТ — 47 Ед/л, уровни калия, общего белка, креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы — в пределах нормы. Анализ СМЖ: белок — 411 мг/л при цитозе 1/3 (лимфоциты).

Во время госпитализации пациентке проводилась комплексная консервативная терапия, включавшая медикаментозную терапию (Ипидакрин, препараты тиоктовой кислоты и витаминов группы В) и немедикаментозные методы лечения. Проводился курс лечебной физкультуры по методике для распространенного остеохондроза в группе № 10. Каждое занятие продолжалось 15 мин и включало в себя комплекс упражнений на различные группы мышц поясничного отдела позвоночника. Курс физиотерапии включал в себя 10 сеансов электростимуляции нервов нижних конечностей и 10 сеансов амплипульс-терапии на область поясничного отдела позвоночника. Также проводился курс рефлексотерапии № 5. На фоне проводимой терапии пациентка отметила улучшение общего состояния, уменьшение болевого синдрома в ногах и улучшение чувствительности в конечностях.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Американским обществом по применению афереза (American Society for Apheresis, ASFA) были разработаны категории по применению плазмафереза для различных заболеваний с учетом данных доказательной медицины. В первую категорию входят заболевания, для которых плазмаферез является терапией 1-й линии либо самостоятельно, либо в комбинации с другими видами лечения. Эффективность применения плазмафереза в данном случае подтверждена исследованиями класса доказательности А. К данной категории относится и ОВДП-ГБ. Во вторую категорию включены заболевания, где плазмаферез является терапией

2-й линии. Третья категория представляет те заболевания, для которых эффективность использования плазмафереза и схемы его применения еще не разработаны или требуют проведения дополнительных исследований. В четвертую категорию входят те болезни, при которых использование плазмафереза в исследованиях высокого класса доказательности показало себя неэффективным или приводящим к ухудшению состояния пациента. В таком случае для применения плазмафереза требуется разрешение этического комитета [7].

В стандарте лечения пациентов с воспалительными полиневропатиями, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24 апреля 2006 г. № 310 «Стандарт медицинской помощи больным воспалительными полинейропатиями», основными лечебными мероприятиями являются плазмаферез и симптоматическая терапия [8]. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению синдрома Гийена — Барре, специфическая терапия (плазмаферез, ВВИГ) показана при нарастании неврологической симптоматики (до 4 недель заболевания), повторном нарастании неврологической симптоматики после временного улучшения (на фоне лечения или без него) или при спонтанной стабилизации состояния или регрессе неврологического дефицита у пациентов с тяжелой формой заболевания для ускорения темпов восстановления и снижения выраженности последствий ОВДП-ГБ [9]. Курс плазмафереза составляет в среднем 4–5 процедур. Эффективность кортикостероидов, как в форме длительного перорального курса, так и в форме пульс-терапии высокими дозами, не только не доказана, но их применение сомнительно с точки зрения безопасности при ОВДП-ГБ. В масштабном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 242 пациентов введение высоких доз Метилпреднизолона (500 мг в течение 5 дней) по эффективности не превосходило симптоматическую терапию [10]. Аналогичные результаты получены при применении аденокортикотропного гормона. Тем не менее в некоторых случаях кортикостероиды продолжают использовать. Есть данные о том, что в сочетании с плазмаферезом или человеческим иммуноглобулином они могут повысить эффективность лечения [11]. Возможно проведение курсов плазмафереза 2 раза в год, как и при других аутоиммунных заболеваниях, для поддержания состояния пациента на приемлемом уровне ремиссии [12].

Эффективность плазмафереза доказана в 2 больших клинических испытаниях (GBS Study Group, 1985 г.; French Coop. Group, 1987 г.). В обоих исследованиях применение плазмафереза привело к более раннему улучшению и более быстрому регрессу симптомов по сравнению с симптоматической терапией. Контрольные исследования, проведенные

после окончания курса плазмафереза (в США — через 6 месяцев; во Франции — через 1 год) показали стойкость положительного эффекта плазмафереза [13, 14]. Необходимое число курсов плазмафереза определяется тяжестью заболевания: при наличии умеренно выраженных симптомов достаточно 2 курсов, при более выраженной симптоматике — 4 курса. Более высокое число курсов плазмафереза не повышает эффективность лечения, даже при тяжелых поражениях [15]. Большое значение имеет как можно более раннее начало лечения. По данным Н. В. Prasad et al. [16], пациенты, начавшие курс плазмафереза в течение 4 дней после манифестации заболевания, имели более быстрый регресс неврологического дефицита, по сравнению с более поздним стартом курса. Но оба режима выражались в существенном уменьшении неврологической симптоматики. По данным французского исследования, плазмаферез наиболее эффективен при старте терапии в течение 7 дней после манифестации ОВДП-ГБ, но имеет существенный клинический эффект при проведении лечения в течение 30 дней. Во время первого курса плазмафереза рекомендуется проводить обмен 10–12 л плазмы за 5–6 сеансов. К возможным осложнениям относятся инфекции, кровотечения, дегидратация, нарушения электролитного обмена, а также анафилактические реакции на чужеродный белок (минимальны при применении 5 %-го человеческого альбумина в качестве замещающего раствора), резкая артериальная гипотензия [17]. На основании рекомендаций ASFA от 2010 г., стандартный курс плазмафереза при ОВДП-ГБ включает в себя обмен 200–250 мл плазмы на кг массы тела на протяжении 10–14 дней (5–6 процедур) с замещением 5 %-м раствором альбумина [7, 18]. По данным исследования A. Tombak et al. [18], замещение плазмы пациента 5 %-м раствором альбумина или гидроксипроксиэтилкрахмала имеет сравнимую эффективность, но при использовании раствора гидроксипроксиэтилкрахмала достигается лучшее соотношение «затраты — эффективность».

Эффективность внутривенного иммуноглобулина была впервые убедительно доказана в мультицентровом испытании в Голландии и подтверждена в дальнейших исследованиях. Эффективность внутривенного иммуноглобулина считается, как минимум, эквивалентной эффективности плазмафереза. Доза — 0,4 г/кг/сут. в течение 4 дней [19]. По данным S. V. Dhadke et al. [20], пациенты, получающие курс ВВИГ в раннем периоде заболевания, имеют более быстрые темпы регресса неврологического дефицита, чем пациенты, получающие только поддерживающую терапию.

Комбинация плазмафереза и иммуноглобулина не превосходит по эффективности каждый из этих методов в отдельности — это показало двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное на 390 пациентах [21]. Сообщалось

также, что при лечении 25 пациентов с ОВДП комбинация иммуноглобулина с пульс-терапией Метилпреднизолоном оказалась более эффективной, чем применение одного иммуноглобулина [22]. По данным ASFA, плазмаферез существенно эффективнее, чем ВВИГ, если при ОВДП-ГБ присутствует и аксональное поражение [7].

В описываемом случае необходимость применения плазмафереза была обусловлена как основным заболеванием, так и наличием таких фоновых заболеваний, как вирусный гепатит С и сахарный диабет 2-го типа, при которых также целесообразно применение плазмафереза.

Описан случай развития синдрома Гийена – Барре у пациента, страдающего ВГС, после лечения пегилированным интерфероном-альфа-а2 и Рибавирином [23]. F. Lacaille et al. [24] описали пациента, страдавшего ВГС, у которого ОВДП-ГБ возник на фоне обострения гепатита. Также данные авторы представили пациентку, страдающую ВГС в течение 6 лет, получавшую терапию альфа-интерфероном, через 2 года после которой у нее развился ОВДП-ГБ. Предполагается, что иммунные комплексы, содержащие вирусы гепатита С, вызывают неврологическую симптоматику. А улучшение состояния пациента с ОВДП-ГБ после плазмафереза и ВВИГ связывается с удалением из циркуляции комплексов с вирусами.

Исследователи J. S. Vae et al. [25] проанализировали данные 27 пациентов с ОВДП-ГБ, имеющих СД 2-го типа, в сравнении с 58 пациентами без него. У больных ОВДП-ГБ на фоне СД 2-го типа были отмечены более выраженные чувствительные расстройства, дистальная акцентуация нарушений проводимости по данным ЭНМГ, а также замедленное восстановление в течение 3 месяцев после начала ОВДП-ГБ по сравнению с группой без СД. По данным Y. Wang et al. [26], уровень глюкозы в плазме крови в острую фазу ОВДП-ГБ коррелирует с более тяжелым неврологическим статусом, а также худшим краткосрочным прогнозом для пациента.

По данным H. Inokuchi et al. [27], у пациентов с ОВДП-ГБ, получающих реабилитационные мероприятия, внутрибольничная смертность на 80 % ниже, чем у пациентов, которым реабилитация не проводится. В то же время пациенты, получающие реабилитационное лечение, требуют большего количества койко-дней, проведенных в стационаре. По данным Общества по оценке реабилитационных мероприятий Великобритании (UK Rehabilitation Outcome Collaborative, UKROC) [28], пациенты с ОВДП-ГБ проводят около 69 дней в реабилитационных центрах после развития заболевания.

Различные типы упражнений позволяют улучшить физическое состояние пациента (увеличение мышечной силы, улучшение функций сердечно-легочной системы), а также снизить общую слабость и патологическую утомляемость [29]. Выбор вида ре-

билитационного лечения зависит от выраженности неврологического дефицита, сопутствующей патологии и психического состояния пациента. Занятия должны проводиться под контролем инструкторов и врачей, но средний медицинский персонал также должен иметь представление о мероприятиях, проводимых для пациентов, для обеспечения наиболее подходящего режима реабилитационного лечения для конкретного больного [30]. Частота, интенсивность и длительность занятий различаются в разных реабилитационных центрах, но в среднем программы продолжаются около 12 недель и включают 30 – 60-минутные упражнения 3 раза в неделю при поддержании частоты сердечных сокращений на уровне 70 – 90 % от максимальной [24, 26, 27]. Для оптимального восстановления рекомендуется двухэтапная реабилитация. На 1-м этапе занятия направлены на устранение/уменьшение неврологического и соматического дефицита, а на 2-м – на возвращение пациента к бытовой и трудовой деятельности [29].

Реабилитационные мероприятия при ОВДП-ГБ включают постепенную мобилизацию пациента. Программа направлена на вертикализацию пациента, самостоятельное удержание им равновесия в пространстве, увеличение объема движений в суставах, увеличение мышечной силы. Также существуют программы амбулаторной помощи с использованием средств для опоры (поручни, ходунки и т. п.) и упражнений для дыхательной мускулатуры при необходимости. Данные мероприятия позволяют уменьшить неврологический дефицит, а также предотвратить развитие осложнений, таких как тромбозы и пневмонии [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении ОВДП-ГБ важное значение имеет комплексный подход, сочетающий как патогенетическую, так и симптоматическую терапию и реабилитационные мероприятия. Метод плазмафереза занимает основополагающее место в патогенетической терапии ОВДП-ГБ. Таким образом, проведение как обычного плазмафереза с удалением аутоантител, так и экстракорпоральной иммунофармакотерапии, когда не только удаляются антитела, но и более «адресно» подавляется активность клеточных компонентов иммунной системы, патогенетически вполне оправдано [34].

Кроме того, комбинация экстракорпоральной иммунофармакотерапии с внутривенным введением человеческого иммуноглобулина демонстрирует высокую терапевтическую эффективность и безопасность для пациента, как при оценке первичных терапевтических эффектов, так и при оценке отдаленных результатов. Комбинированное применение экстракорпоральной иммунофармакотерапии и внутривенного введения человеческого иммуноглобулина особенно оправданно при нали-

ции сложных иммунопатогенетических вариантов ОВДП-ГБ при наличии таких сопутствующих заболеваний, как вирусный гепатит и сахарный диабет.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burns T. M. Guillain-Barre syndrome // *Semin. Neurol.* – 2008. – № 28 (2). – P. 152–167.
2. Gunatilake S. S. C., Gamlath R., Wimalaratna H. An unusual case of recurrent Guillain-Barré syndrome with normal cerebrospinal fluid protein levels: A case report // *BMC Neurol.* – 2016. – № 16 (1). – P. 1–5. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0687-z> (дата обращения 12.10.2018).
3. Willison H. J., Jacobs B. C., van Doorn P. A. Guillain-Barré syndrome // *Lancet.* – 2016. – № 388 (10045). – P. 717–727.
4. Sipilä J. O. T., Soilu-Hänninen M., Ruuskanen J. O. et al. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Finland 2004–2014 // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2017. – № 22 (4). – P. 440–445.
5. Nakanishi T., Suzuki N., Kuragano T. et al. Current topics in therapeutic plasmapheresis // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2014. – № 18 (1). – P. 41–49.
6. Kleymen I., Brannagan T. H. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2015. – № 15 (7).
7. Szczepiorkowski Z. M., Winters J. L., Bandarenko N. et al. Guidelines On the Use Of Therapeutic Apheresis In Clinical Practice-Evidence Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society of Apheresis // *Jour. of Clinical Apheresis.* – 2010. – № 25. – P. 83–177.
8. Приказ Минздрава России от 24 апреля 2006 г. № 310 «Об утверждении стандарта оказания медицинской помощи больным воспалительными полинейропатиями».
9. Всероссийское общество неврологов: клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Гийена – Барре. – 2014. – С. 1–23.
10. Guillain-Barre Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome // *Lancet.* – 1993. – № 341. – P. 586–590.
11. van Koningsveld R., Schmitz P. I. M., Van Der Meche F. G. A. et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: Randomised trial // *Lancet.* – 2004. – № 363 (9404). – P. 192–196.
12. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Новости, 2010. – 368 с.
13. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Role of replacement fluids // *Ann. Neurol.* – 1987. – № 22 (6). – P. 753–761.
14. The Guillain-Barré syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome // *Neurology.* – 1985. – № 35 (8). – P. 96–104.
15. Yuki N., Tagawa Y., Hirata K. Minimal number of plasma exchanges needed to reduce immunoglobulin in Guillain-Barre syndrome // *Neurology.* – 1998. – № 51 (3). – P. 875–877.
16. Prognostic indicators of response to plasmapheresis in patients of Guillain Barre syndrome / H. B. Prasad, R. T. Borse, A. N. Avate, N. Palasdeokar // *J. Assoc. Physicians India.* – 2017. – № 65. – P. 32–36.
17. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barre syndrome // *Ann. Neurol.* – 1997. – № 41 (3). – P. 298–306.
18. Tombak A., Uçar M. A., Akdeniz A. et al. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Neurologic Disorders: Review of 63 Cases // *Ind. J. Hematol. Blood Transfus.* – 2017. – № 33 (1). – P. 97–105.
19. van der Meche F. G. A., Schitz P. I. M. A Randomized Trial Comparing IVIG and Plasma Exchange in GBS // *Nejm.* – 1993.
20. Clinical profile of Guillain Barre syndrome / S. V. Dhadke, V. N. Dhadke, S. S. Bangar // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2013. – № 61 (3). – P. 168–172. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475678> (дата обращения 12.10.2018).
21. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome // *Lancet.* – 1997. – № 349 (9047). – P. 225–230. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014908> (дата обращения 12.10.2018).
22. The Dutch Guillain-Barre Study Group. Treatment of Guillain-Barre Syndrome with High-Dose Immune Globulins Combined with Methylprednisolone: A Pilot Study // *The New England Journ. of Medicine.* – 1994. – № 326. – P. 1126–1129.
23. Niazi M. A., Azhar A., Tufail K. et al. Guillain-barre syndrome associated with peginterferon alfa-2a for chronic hepatitis C: A case report // *World J. Hepatol.* – 2010. – № 2 (4). – P. 162–166.
24. Lacaille F., Zylberberg H., Hagège H. et al. Hepatitis C associated with Guillain-Barré syndrome // *Liver.* – 1998. – № 18 (1). – P. 49–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9548267> (дата обращения 12.10.2018).
25. Bae J. S., Kim Y. J., Kim J. K. Diabetes mellitus exacerbates the clinical and electrophysiological features of Guillain-Barré syndrome // *Eur. J. Neurol.* – 2016. – № 23 (3). – P. 439–446.
26. Wang Y., Li G., Yang S. et al. Fasting glucose levels correlate with disease severity of guillain-barré syndrome // *PLoS One.* – 2015. – № 10 (12). – P. 1–9.
27. Inokuchi H., Yasunaga H., Nakahara Y. et al. Effect of rehabilitation on mortality of patients with Guillain-Barre Syndrome: a propensity-matched analysis using nationwide database // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2014. – № 50 (4). – P. 439–446. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651152> (дата обращения 12.10.2018).
28. Alexandrescu R., Siebert R. J., Turner L. Functional outcomes and efficiency of rehabilitation in a national cohort of patients with guillain – Barré syndrome and other inflammatory polyneuropathies // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (11). – P. e110532.
29. Simatos Arsenault N., Vincent P.-O., Yu B. H. S. et al. Influence of Exercise on Patients with Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review. *Physiother Canada.* – 2016. – № 68 (4). – P. 367–376. URL: <http://utpjournals.press/doi/10.3138/ptc.2015-58> (дата обращения 12.10.2018).
30. Khan F., Pallant J. F., Amatya B. et al. Outcomes Of High- And Low-Intensity Rehabilitation Programme for Persons in Chronic Phase After Guillain-Barre Syndrome: A Rndomised Controlled Trial // *J. Rehabil. Med.* – 2011. – № 43. – P. 638–646.
31. Garssen M. P. J., Bussman J. B. J., Schitz P. I. M. et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain – Barré syndrome and CIDP // *Neurology.* – 2004. – № 63. – P. 2393–2396.
32. Bussmann J. B., Garssen M. P., van Doorn P. A. et al. Analysing The Favourable Effects Of Physical Exercise: Relationships Between Physical Fitness, Fatigue and Function-

ing in Guillain-Barre Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // *J. Rehabil. Med.* – 2007. – № 39. – P. 121–125.

33. Orsini M., de Freitas M., Presto B. et al. Guideline for Neuromuscular Rehabilitation in Guillain-Barre Syndrome: What Can We Do? // *Rev. Neuroscienc.* – 2010. – № 18 (4). – P. 572–580.

34. Воинов В. А. Эфферентная терапия нервных болезней. – СПб.: СПбГМУ, 2014. – 38 с.

REFERENCES

1. Burns TM. Guillain-Barre syndrome. *Semin Neurol.* 2008;28(2):152–67.

2. Gunatilake SSC, Gamlath R, Wimalaratna H. An unusual case of recurrent Guillain-Barré syndrome with normal cerebrospinal fluid protein levels: A case report. *BMC Neurol.* 2016;16(1):1–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0687-z>

3. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388(10045):717–27.

4. Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Ruuskanen JO, Rautava P, Kytö V. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Finland 2004–2014. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(4):440–5.

5. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, Nagasawa Y, Hasuike Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(1):41–9.

6. Kleyman I, Brannagan TH. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(7).

7. Szczeplorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society of Apheresis. *Journl of Clinical Apheresis* 2010; 25: 83–177.

8. Order of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation from 24.04.2006 «About standart of medical help to patients with inflammatory polyneuropathies confirmation» (In Russ.).

9. All-Russian Neurology Society. Clinical Recommendations for diagnostics and treatment of Guillain-Barre Syndrome. 2014: 1-23 (In Russ.).

10. Guillain-Barre Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome. *Lancet.* 1993;341:586–90.

11. van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van Der Meche FG a, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn P a. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: Randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9404):192–6.

12. Voinov VA. Efferent therapy. Membrane plasmapheresis. Fifth edition, revised. - Moscow, OAO «Novosti», 2010: 368 p. (In Russ.).

13. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; 22 (6): 753–61.

14. The Guillain-Barré syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. *Neurology.* 1985;35(8):1096–104.

15. Yuki N, Tagawa Y, Hirata K. Minimal number of plasma exchanges needed to reduce immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1998;51(3):875–7.

16. Prasad HB, Borse RT, Avate AN, Palasdeokar N. Prognostic indicators of response to plasmapheresis in patients of Guillain Barre syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2017; 65(APRIL):32–6.

17. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41 (3): 298–306.

18. Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Yilmaz A, Kalegasi H, Sungur MA, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Neurologic Disorders: Review of 63 Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(1):97–105.

19. van der Meche FGA, Schitz PIM. A Randomized Trial Comparing IVIG and Plasma Exchange in GBS. *Nejm.* 1993.

20. Dhadke SV, Dhadke VN, Bangar SS, Korade MB. Clinical profile of Guillain Barre syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2013;61(3):168–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475678>

21. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997; 349(9047):225–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014908>

22. The Dutch Guillain-Barre Study Group. Treatment of Guillain-Barre Syndrome with High-Dose Immune Globulins Combined with Methylprednisolone: A Pilot Study. *The New England Journal of Medicine.* 1994;326: 1126-1129.

23. Niazi MA, Azhar A, Tufail K, Feysa EL, Penny SF, Gregory M, et al. Guillain-barre syndrome associated with peginterferon alfa-2a for chronic hepatitis C: A case report. *World J Hepatol.* 2010;2(4):162–6.

24. Lacaillie F, Zylberberg H, Hagège H, Roualdès B, Meyrignac C, Chousterman M, et al. Hepatitis C associated with Guillain-Barré syndrome. *Liver.* 1998; 18(1):49–51.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9548267>

25. Bae JS, Kim YJ, Kim JK. Diabetes mellitus exacerbates the clinical and electrophysiological features of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2016;23(3):439–46.

26. Wang Y, Li G, Yang S, Gu X, Li X, Liu M, et al. Fasting glucose levels correlate with disease severity of guillain-barré syndrome. *PLoS One.* 2015;10(12):1–9.

27. Inokuchi H, Yasunaga H, Nakahara Y, Horiguchi H, Ogata N, Fujitani J, et al. Effect of rehabilitation on mortality of patients with Guillain-Barré Syndrome: a propensity-matched analysis using nationwide database. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014;50(4):439–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651152>

28. Alexandrescu R, Siegert RJ, Turner L. Functional outcomes and efficiency of rehabilitation in a national cohort of patients with Guillain-Barré syndrome and other inflammatory polyneuropathies. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e110532.

29. Simatos Arsenault N, Vincent P-O, Yu BHS, Bastien R, Sweeney A. Influence of Exercise on Patients with Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review. *Physiother Canada.* 2016;68(4):367–76. Available at: <http://utpjournals.press/doi/10.3138/ptc.2015-58>

30. Khan F, Pallant JF, Amatya B et al. Outcomes Of High-And Low-Intensity Rehabilitation Programme for Persons in Chronic Phase After Guillain-Barre Syndrome: A Rndomised Controlled Trial. *J Rehabil Med.* 2011; 43: 638-646.

31. Garssen MPJ, Bussman JBJ, Schitz PIM et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. *Neurology.* 2004;63:2393–6.

32. Bussmann JB, Garssen MP, van Doorn PA et al. Analysing The Favourable Effects Of Physical Exercise: Relationships Between Physical Fitness, Fatigue and Functioning in Guillain-Barre Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Rehabil Med.* 2007; 39: 121-125.

33. Orsini M, de Freitas M, Presto B et al. Guideline for Neuromuscular Rehabilitation in Guillain-Barré Syndrome: What Can We Do? *Rev Neuroscienc.* 2010; 18(4): 572-580

34. Voinov VA. Efferent therapy of neurologic diseases. Spb: SpbGMU press, 2014: 38 p. (In Russ.).

Дата поступления статьи 30.05.2018 г.

Дата публикации статьи 30.08.2018 г.