

УДК 57.083:616.832-008.6-031.67 (048.8)

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРЕ

Крестецкая С.Л., Крестецкий¹ Н.Г.

ДУ «ІМІ ім.І.І. Мечникова АМН України», Харь-
ков

¹Областной специализированный диспансер ра-
диационной защиты населения, Харьков

Синдром Гийена-Баре (Guillain-Barré syndrome (GBS)) – острая воспалительная полинейропатия, для которой характерны симметричные восходящие парезы и переменные сенсорные нарушения. В отличие от большинства аутоиммунных заболеваний нервной системы, процесс при GBS является монофазным и характеризуется тенденцией к самоограничению. Скорость прогрессирования может существенно варьировать, однако у >95% пациентов в течение четырех недель нарастание симптоматики заканчивается и начинается обратное развитие, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими подострыми и хроническими полинейропатиями [1].

Патологический процесс может ограничиться дистальными отделами периферической нервной системы (ПНС), или прогрессировать в направлении её проксимальных отделов с вовлечением дорсальных и вентральных ганглиев. В тяжелых случаях наблюдаются поражения стволовых структур головного мозга, сопровождающиеся бульбарными нарушениями, а так же дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС). Последняя может проявляться в виде колебаний артериального давления, нарушений сердечного ритма, задержки мочи или псевдообструкции гастроинтестинального тракта [2]. В искусственной вентиляции лёгких нуждается до 25% пациентов [2], однако, независимо от степени тяжести, GBS классифицируется как угрожающее жизни состояние и требует безотлагательной госпитализации.

Заболевание, в большинстве случаев, не сопровождается необратимыми дегенеративными изменениями, однако уровень летальности составляет 3-10%, 20% пациентов не способны передвигаться без посторонней помощи в течение 6 месяцев, а функциональные дефекты различной степени тяжести сохраняются у 9-17% пациентов [1-3]. Значительный процент случаев сопровождается выраженным болевым синдромом, – боль часто является первым симптомом GBS и у 38% пациентов персистирует более года [4].

Комбинации двух типов поражения (аксональная дегенерация и демиелинизация) и различных вариантов локализации патологического процесса обеспечивают высокую степень разнообразия клинической картины. Выделяют четыре основных клини-

ческих фенотипа GBS: острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (AIDP); острая моторная аксональная нейропатия (AMAN); острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (AMSAN), а так же синдром Мюллера Фишера (MFS), характерными признаками которого являются вовлечение краниальных нервов и атаксия [5].

Встречаются и другие локализованные формы (изолированные поражения в области шеи, гортани, верхних или нижних конечностей) [6], а также комбинации различных клинических фенотипов. Например, при MFS часто наблюдаются периферические поражения, сходные с AMAN, что в комплексе с результатами нейрофизиологических исследований, даёт основания рассматривать комплекс клинических синдромов, объединённых в рамках GBS, как энцефало-миело-радикуло-нейропатии с различной степенью вовлечения центральных и периферических структур нервной системы (Wong V.A., 1997) [7].

Заболевание встречается со средней частотой 1,3 случая в год на 100 000 населения, что, с учётом разнообразия клинических проявлений, может обуславливать определённые диагностические сложности. Первичными диагностическими критериями являются наличие более или менее симметричных парезов, изменение миотатических рефлексов и отсутствие других причин для возникновения полинейропатии [5].

GBS позиционируется как постинфекционная аутоиммунная патология – около 70% пациентов имеют в ближайшем анамнезе (до 6 недель) предшествующую острую кишечную или респираторную инфекцию [8]. В 22-30% случаев GBS ассоциирован с *Campylobacter jejuni*, 10-15 % с цитомегаловирусом (CMV) [8,9]. Статистически значимой является ассоциация с *Mycoplasma pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*, а так же вирусами *Varicella zoster* и EBV [9-11]. Описаны случаи идентификации и других инфекционных возбудителей [12-15], однако детекция патогена, по ряду очевидных объективных причин, не всегда представляется возможной.

К событиям, предшествующим GBS обычно относят и вакцинацию. В частности не вызывает сомнений наличие определённой связи между риском развития GBS и использованием антирабической вакцины, изготовленной с использованием тканей нервной системы, что может объясняться контаминацией препарата нейроантигенами. Кроме того, эпидемическая вспышка GBS наблюдалась в США в 1976 г. после использования вакцинального штамма свиного гриппа A/New Jersey, при этом механизм так и не получил удовлетворительного объяснения [16]. Последующие исследования не показали наличия ассоциации GBS ни с другими противогриппозными вакцинами, ни с фактом иммунизации [17-19].

Известны также случаи развития GBS у пациентов, получавших парентерально фармацевтические препараты ганглиозидов [20,21] и стрептокиназу [22, 23].

Повторные эпизоды GBS, так же как и случаи заболевания более чем одного члена семьи, встречаются крайне редко, что, в целом, не характерно для

аутоиммунной патологии и не свидетельствует в пользу распространённого мнения о существенной роли генетической предрасположенности [24].

Усилия, направленные на поиск ассоциации с HLA, выявляемой при большинстве аутоиммунных заболеваний, не увенчались значимыми результатами. В единичных исследованиях показано, что HLA DQB1*03 присутствовал у 83% из 30 пациентов с GBS или MFS, ассоциированными с *C. jejuni*, и у 49% из 67 пациентов с GBS не инфицированных *C. jejuni* [25]. Однако эти данные, так же как и информация о наличии HLA B35 у 6 из 6 японских пациентов с GBS, ассоциированным с *C. jejuni* [26], последующих подтверждений не имели.

GBS встречается у ВИЧ-инфицированных, главным образом, в период сероконверсии или на ранних этапах заболевания, когда количество CD4+ T лимфоцитов в периферической крови снижено незначительно [27]. Предполагается, что триггером процесса в данном случае может быть восстановление иммунитета после антиретровирусной терапии [28]. Известны и случаи развития GBS у пациентов с AID при количестве CD4 менее 50/мм³, а также у пациентов получающих иммуносупрессивную терапию в посттрансплантационном периоде [29]. Следует отметить, что в этих двух категориях существенно возрастает частота цитомегаловирусных инфекций, что может иметь определённое патогенетическое значение.

Обращает на себя внимание сам факт возможности развития GBS на фоне иммуносупрессии, что в комплексе с отсутствием позитивного клинического эффекта от использования иммуносупрессивных препаратов у иммунокомпетентных пациентов с GBS [30], так же не вполне укладывается в рамки существующих представлений об аутоиммунном процессе.

Доказанный позитивный терапевтический эффект при GBS на сегодня имеет плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина. Считается, что клиническое внедрение этих методов позволило снизить GBS-ассоциированную летальность [3, 31] однако, по мнению многих исследователей, их положительное воздействие касается, в основном, скорости восстановления, но не его степени [32].

Механизм терапевтического эффекта плазмафереза, очевидно, связан со снижением концентрации аутоантител и, возможно, комплемента, или других сывороточных факторов, регулирующих активность аутоиммунного процесса. Механизм позитивного воздействия внутривенного введения больших доз иммуноглобулина до сих пор является предметом дискуссии, хотя предложено немало вариантов его объяснения (инактивация комплемента, нейтрализация идиотипических антител, насыщение Fc-рецепторов макрофагов [33]). Следует отметить, что оба метода имеют свои ограничения и побочные эффекты, однако недостаточно чёткие представления о патогенетических механизмах развития процесса и отсутствие релевантной модели на лабораторных животных существенно ограничивают возможности совершенствования терапевтической тактики. Кроме того, накапливаются данные, свидетельствующие о

вариабельности терапевтического эффекта этих мероприятий при различных комбинациях клинических, физиологических, иммунологических и микробиологических параметров [5].

Наиболее распространённая (если не единственная) гипотеза патогенеза GBS состоит в том, что определённый инфекционный агент в некоторых случаях может стать триггером возникновения перекрёстного иммунитета к одному, или нескольким миелиновым или аксональным антигенам, что приводит к развитию аутоиммунной агрессии в отношении тканей нервной системы.

Предполагается, что поражение опосредовано присутствием в сыворотке антител к ганглиозидам. Последние принадлежат к большому семейству гликофинголипидов, состоящих из N-ацелированного сфингозина (церамида) и одного, или нескольких сахаров (гексоз). Гидрофобный керамид погружён в липидную мембрану, в то время как гидрофильные углеводородные структуры, как правило, представлены на клеточной поверхности и являются мишенью для всех известных на сегодня аутоантител, ассоциированных с нейропатиями. Ганглиозиды содержат N-ацетилнейраминовую (сиаловую) кислоту, соединённую с олигосахаридным ядром, экспрессируются различными типами клеток, в том числе микроваскулярным эндотелием и клетками иммунной системы, но в наибольших концентрациях представлены в тканях нервной системы [34-37].

В экспериментальных условиях показано, что антиганглиозидные антитела способны обеспечивать повреждение нерва за счёт связывания комплемента и формирования мембрано-атакующего комплекса. Некоторые антигликолипидные антитела могут вызывать дисфункцию потенциалозависимых кальциевых каналов, сопровождающуюся нарушениями проводимости, и без активации комплемента [37].

Ключевой мишенью для аутоиммунной атаки при GBS являются узлы Ранвье [34], - участки аксона, находящиеся в промежутке между двумя смежными шванновскими клетками. Связывание антигенов на лишенной миелинового покрова аксономме может приводить к аксональной дегенерации. Фиксация антител на антигенных детерминантах паранодальных поверхностей шванновских клеток может быть причиной паранодальной демиелинизации. Каждый из этих процессов приводит к возникновению кондукционных нарушений. При наличии полной блокады проведения электродиагностические критерии, достаточно чётко определённые для демиелинизирующего процесса и для процесса аксональной дегенерации, не позволяют проводить дифференциальную диагностику между различными формами GBS. Так же, как и в случаях сочетания аксональной дегенерации и демиелинизации, установить какой из процессов является первичным, на основании данных электромиографии не представляется возможным. В результате определённое количество клинических случаев описывается, как неидентифицированная форма GBS.

AIDP является наиболее распространённой формой GBS в Европе и северной Америке. В аутоп-

сильном материале наблюдается мультифокальная демиелинизация с различной степени выраженности лейкоцитарными периневральными инфильтратами. В тяжелых случаях происходит вторичная аксональная дегенерация.

Долгое время AIDP считалась T- опосредованным аутоиммунным процессом. Мнение это базировалось на сходстве гистологической картины с широко известной моделью экспериментального аутоиммунного неврита, воспроизводимого спомощью T-лимфоцитов, специфичных в отношении пептидов миелиновых протеинов P0, P2 и PMP22. Однако роль T- опосредованного иммунитета при AIDP на сегодня не ясна. Показано наличие возможности презентации антигенов клетками Шванна, а так же признаки активации T-лимфоцитов в острой стадии заболевания, но TCR, специфичных по отношению к нейрoантигенам не выявлено [38].

При этом результаты иммуноцитохимического исследования аутопсийного материала свидетельствуют о более существенной роли антител в патогенезе процесса, нежели считалось ранее. В одном высокоинформативном исследовании состояния тканей ПНС пациента, умершего на 3 сутки после возникновения первых симптомов AIDP показано наличие отдельных полностью демиелинизированных волокон и продуктов активации комплемента на фоне минимальных признаков воспаления и лимфоцитарного инфлюкса [36].

При аксональных формах GBS и MFS патологическая картина имеет принципиальные отличия – аксональная дегенерация является первичной, а процесс демиелинизации может не быть выраженным [2]. Мишенью для антител является аксолема и прилегающая к ней поверхность шванновских клеток, клеточные инфильтраты представлены преимущественно макрофагами, распространяющимися периаксонально на фоне отслоения и деградации миелина. Процесс подобен валериановской дегенерации, впервые описанной британским нейрофизиологом Валлером в 1850 г. [39]. Развитие событий по этому сценарию является распространённым явлением при многих нейродегенеративных заболеваниях и наблюдается как в периферической, так и в центральной нервной системе.

Иницирующим фактором считается нарушение аксонального транспорта никотинамид мононуклеотид аденилтрансферазы 2 [40]. Через 24-36 ч после повреждения, приводящего к нарушению анатомической целостности аксона (и/или аксонального транспорта), происходит дезинтеграция аксонального осевого скелета с последующей деградацией миелиновой оболочки и макрофагальной инфильтрацией, обеспечивающей удаление тканевого дебриса [39]. При этом невролема не разрушается и напоминает полую трубку. Через 96 часов после повреждения дистальные концы части нервных волокон, находящихся проксимальнее очага поражения, начинают расти по ходу этой трубки под действием ростовых факторов, продуцируемых Шванновскими клетками, со средней скоростью 1 мм в сутки [39]. При благоприятном исходе процесс может закон-

читься полным восстановлением целостности аксона и иннервации соответствующей области. Регенерация протекает значительно медленнее в спинном мозге, нежели в периферической нервной системе, главным образом в связи с тем, что в ЦНС миелин продуцируется олигодендроцитами, а не Шванновскими клетками.

AMAN является превалирующей формой GBS в Японии и Китае и достаточно жёстко ассоциирована с инфекцией *S.jejuni*. В некоторых северных провинциях Китая наблюдается ежегодный подъём уровня заболеваемости, сопряженный с ухудшением эпидемиологической ситуации по кишечным инфекциям. Показано, что некоторые штаммы *S.jejuni* экспрессируют липоолигосахариды (ЛОС) с сиаловой (N-ацетилнейраминовой) кислотой и варианты ганглиозидной мимикрии могут контролироваться геном сиалилтрансферазы *cst-II* [41,42].

Сиалилтрансфераза *S. jejuni* (*Cst-II*) содержит 291 аминокислоту и пятьдесят первая позиция определяет её антигенные свойства. Штаммы с *cst-II* (*Thr51*) экспрессируют липоолигосахариды подобные GD1a, в то время, как штаммы, экспрессирующие *cst-II* (*Asn51*) продуцируют GT1a, GD1c и GQ1b – подобные эпитопы. [43].

Кроме того показано, что сиаловая кислота является модулятором иммунореактивности и что сиализированные ЛОС штаммов *S.jejuni*, выделенных от пациентов с GBS, являясь лигандами для TLR4, стимулируют созревание и активацию дендритных клеток, а также пролиферацию наивных В лимфоцитов [44]. Клональная экспансия В-лимфоцитов, специфичных по отношению к сиализированным гликоэпитопам, в свою очередь, может быть причиной резкого повышения уровня сывороточных антиганглиозидных аутоантител. Таким образом, сиализация является не только фактором, определяющим сходство антигенной структуры ЛОС *S.jejuni* и гангиозидных эпитопов ПНС, но и возможным элементом воздействия на характер и интенсивность иммунного ответа.

Сиализированные гликаны выявлены и у других бактериальных патогенов, в том числе, ассоциированных с GBS. Нетипабельный штамм *Haemophilus influenzae* DH1, изолированный от 25 пациентов с MFS, имеет бифункциональную сиалилтрансферазу Lic3B, катализирующую добавление терминальных и субтерминальных остатков сиаловой кислоты и сиализированные структуры в ЛОС имитирующие терминальный трисахаридный фрагмент дисиализированных ганглиозидов [45].

Что касается вирусных инфекций, ассоциированных с GBS, потенциальный механизм индукции антигликозидных антител выяснен только в отношении CMV [46], – показано, что CMV-инфицированные фибробласты экспрессируют ганглиозидоподобный эпитоп, который специфически распознаётся анти-GM2 антителами.

Клинические исследования [47-50] продемонстрировали, что у пациентов с CMV ассоциированным GBS, антитела к ганглиозиду GM2 встречаются в 10 раз чаще, чем у пациентов с GBS без признаков

недавней CMV инфекции (50% vs 4,8%). В группах сравнения распространение частоты выявления этих же антител выглядело следующим образом: пациенты с другой неврологической патологией – 1,5%; пациенты с цитомегаловирусной инфекцией без GBS – 10%; пациенты с инфекцией, вызванной EBV – 27% [47]. В последнем случае титры были невысоки, что может свидетельствовать о неспецифическом механизме их индукции, вероятно связанном с поликлональной экспансией В-лимфоцитов, характерной для этой инфекции. Низкоафинные антитела к GM2 обнаруживаются и в сыворотке здоровых людей. Высказывается предположение, что CMV может быть источником антигена, обеспечивающего эффективную селекцию высокоафинных анти-GM2 антител из нормально продуцируемого пула [47]. Вероятно, это предположение может быть отнесено и к другим инфекционным агентам, ассоциированным с GBS, и, соответственно, к другим антигликолипидным антителам.

Следует отметить, что CMV-ассоциированный GBS встречается чаще у молодых пациентов, как правило, сопровождается сенсорными поражениями и имеет более тяжелое клиническое течение, в сравнении с чисто моторными вариантами. Признаков специфического вирусного поражения тканей ПНС в материале от пациентов с данной формой не обнаруживается.

Наиболее простым объяснением причины развития той или иной клинической формы GBS могла бы стать связь между специфичностью антиганглиозидных антител, присутствующих в сыворотке конкретного пациента, и характером распределения соответствующих ганглиозидов в различных структурах ПНС [51]. Результаты иммуногистохимического анализа ганглиозидного состава показывают, что GM1, GD1b, GQ1b и полисиализированные ганглиозиды в значительных количествах представлены в паранодальном миелине, GQ1b в высоких концентрациях встречается в узлах Ранвье аксонов III, IV и VI пар краниальных моторных нервов и мозжечке, а GM1 в аналогичных структурах моторных нейронов [52, 53].

На серии моноклональных анти GM1 IgM, клонированных из лимфоцитов периферической крови пациентов с мультифокальной моторной нейропатией и AMAN, показана их способность к перекрестному реагированию со структурно близкими гликолипидами асиало-GM1 (GA1) и GD1b [54]. Описаны паттерны связывания шести моноклональных анти-GM I антител, показана их способность связываться с моторными нейронами, серым веществом спинного мозга, дорсальными и вентральными корешками спинного мозга, нейронами дорсальных ганглиев, узлами Ранвье, нейромышечными соединениями, а так же скелетными мышцами. Эти данные, в частности, тропность к сенсорным структурам, свидетельствуют о том, что наличие антигенного эпитопа является не единственным фактором в патогенезе опосредованных антителами моторных нейропатий, а абсолютное тканевое распределение ганглиозидов не является удовлетворительным объяснением локали-

зации патологического процесса при GBS [53]. Предполагается, что влияние на клиникопатологический исход может иметь локальная топография ганглиозидов, определяющая их доступность для аутоиммунной атаки.

Относительно недавно была предложена новая концепция, в соответствии с которой сывороточные антитела некоторых пациентов с GBS могут распознавать антигенные эпитопы, формируемые двумя различными гликозидами, т.н. ганглиозидным комплексом (GSC) [55]. Был синтезирован имитирующей GSC димерный гибридный ганглиозид GM1-GD1a, содержащий две различные олигосахаридные цепи. Анализ взаимодействия сыворотки пациентов с GBS показал наличие антител к этой структуре, распознающих IV Gal-H1 of GM1 и IV Gal-H2 GD1a [56]. При этом антитела к комплексу не вступали в реакцию ни с GM1, ни с GD1a, ни с их гомодимерами. Показано, что с тяжелым клиническим течением GBS ассоциировано наличие антител к комплексу GD1a/GD1b [35].

Тем не менее, стандартного серологического диагностикума для аксональных форм GBS, (так же как и для AIDP) на сегодня нет. Достигнут определённый прогресс в области идентификации отдельных гликоэпитопов и их комплексов, однако статистически значимая ассоциация показана только в отношении анти-GQ1b антител, встречающихся в 95% случаев MFS [57]. Эти же антитела встречаются в 26% других вариантов GBS и в 66% случаев стволового энцефалита Бикерстаффа [58]. Антитела к GM1, GM1b, GD1a и GalNac-GD1a, ассоциированные с аксональными формами GBS, выявляются только у 20-36% пациентов [59]. Следует так же учитывать тот факт, что наличие антител ко многим нейроантигенам может быть не причиной, а следствием деструктивных процессов в тканях нервной системы.

Неясным остаётся и вопрос, каким образом сывороточные антитела получают возможность контакта с тканями ПНС, – в физиологических условиях непосредственная экспозиция этих антигенов происходит только в области нервно-мышечных соединений, – при GBS наблюдаются мультифокальные поражения на различных уровнях. Предполагается, что имеющие патогенетическое значение антигенные эпитопы могут экспрессироваться эндотелием эндоневрального микроваскулярного русла и служить первичной мишенью, обеспечивающей разрушение барьера между кровяным руслом и эндоневральным пространством. Показано наличие гликолипидов, содержащих глюкуроновую кислоту, в частности сульфоглюкуронозил параглобозида (SGPG) и сульфоглюкуронозиллактозаминил параглобозида (SGLPG), несущих HNK-1 эпитоп, в микрососудистом русле головного мозга у крыс и коров, а также в культуре эндотелия умбиликальной вены. Показано также, что данный эпитоп в ЦНС специфически связывается антителами к гликопротеинам миеллина [60]. Однако информативных исследований в этой области немного, и нарушения гемато-неврального барьера может быть обусловлено и другими факторами.

Пробелом в описанной патогенетической схеме является и невозможность объяснить редкость заболевания. Явление антигенной мимикрии у патогенных микроорганизмов является полезным адаптивным признаком, предоставляющим очевидные селективные преимущества, что, очевидно, должно обеспечивать достаточно высокий уровень его распространённости. При этом, более чем существенная разница в уровнях заболеваемости GBS и GBS-ассоциированными инфекциями, свидетельствует о наличии и других причин срыва в функционировании механизмов поддержания иммунологической толерантности.

Література

1. Hughes, R.A. Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome [Text]/ R.A. Hughes, JH.Rees // *J Infect Dis.* – 1997. – V176 . – Suppl. 2 . – P. 92-98.
2. van Doorn, P.A. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome[Text]/ P.A. van Doorn, L. Ruts, B.C. Jacobs // *Lancet Neurol.* . – 2008 . – V 7 . - N10 . – P.939-950 . - PMID: 18848313
3. Kuwabara, S. Guillain-Barré syndrome: epidemiology, pathophysiology and management [Text]/ S. Kuwabara// *Drugs.* – 2004 . – V 64 . – N 6 . – P. 597-610. – PMID: 15018590
4. Ruts, L. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. L. Ruts, J. Drenthen, J.L. Jongen, W.C. Hop, G.H. Visser, B.C. Jacobs, P.A. van Doorn; Dutch GBS Study Group.//*Neurology.* – 2010 . - V19 . - V75 . - N16 . – P. 1439-47. – PMID: 20861454
5. van der Meche, F. G. A. Guillain-Barre ´ Syndrome: Multifactorial Mechanisms versus Defined Subgroups [Text]/ F. G. A. van der Meche ´, L. H. Visser, B. C. Jacobs, H. Ph. Endtz, J. Meulstee, and P. A. van Doorn // *The Journal of Infectious Diseases.* . – 1997 . – V 176 . - (Suppl 2) . – P.99–102
6. Nagashima, T. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome [Text]/ T. Nagashima, M. Koga, M. Odaka, K. Hirata, N.Yuki // *Arch Neurol.* . – 2007 . - V64 . - N10 . – P.1519-23 . – PMID: 17923636
7. Wong, V. A neurophysiological study in children with Miller Fisher s syndrome and Guillain-Barre syndrome. [Text]/ Wong, V. // *Brain Dev.* . - 1997 . - N19 . – P.197-204.
8. McGrogan, A. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review [Text]/ A. McGrogan, G.C. Madle, H.E. Seaman, C.S.de Vries.// *Neuroepidemiology.* – 2009 . - V32 . - N2 . – P.150-63 . - PMID: 19088488
9. Ma, Y. An immunocompetent adult patient with hepatitis and guillain-barré syndrome after cytomegalovirus infection [Text]. Ma Y, Feng J, Qi Y, Dou XG. // *Virology.* – 2011 . - V8 . – P.95-101 . – PMID: 21371337
10. Jacobs, B.C. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. [Text]/ B.C. Jacobs, P.H. Rothbarth, F.G. van der Meché, P. Herbrink, P.I. Schmitz, M.A. de Klerk, P.A.van Doorn// *Neurology.* – 1998 . – V 51 . – N 4 . – P.1110-1115.
11. Sharma, M.B. The presence of Mycoplasma pneumoniae infection and GM1 ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome [Text]/ M.B. Sharma, R. Chaudhry, I. Tabassum, N.H. Ahmed, J.K. Sahu, B. Dhawan, V. Kalra // *J Infect Dev Ctries.* . – 2011 . – V 5 . – N 6 . – P. 459-64 . – PMID: 21727645
12. Maurissen, I. First case of anti-ganglioside GM1-positive Guillain-Barré syndrome due to hepatitis E virus infection [Text]/ I. Maurissen, A. Jeurissen, T. Strauven, D. Sprengers, B.De Schepper // *Infection.* . – 2011 Aug 30. - [Epub ahead of print] . – ISSN: 1439-0973 . - Electronic Links: <http://www.springerlink.com/content/0300-8126>
13. Kono, Y. Rapidly progressive Guillain-Barré syndrome following Escherichia coli infection [Text]/ Y. Kono, K. Nishitarumizu, T. Higashi, K. Funakoshi, M. Odaka.// *Intern Med.* .-2007 . – V46 . – N 9 . – P. 589-91 . - PMID:17473495
14. Kutlesa, M. Acute motor axonal neuropathy associated with pandemic H1N1 influenza A infection [Text]/ M. Kutlesa, M. Santini, V. Krajnović, D. Raffanelli, B. Barsić // *Neurocrit Care.* – 2010 . – V 13 . – N 1 . – P. 98-100 . – PMID: 20428968
15. Kamihiro, N. Acute motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome with unilateral facial nerve paralysis after rotavirus gastroenteritis in a 2-year-old boy [Text]/ N. Kamihiro, M. Higashigawa, T. Yamamoto, A. Yoshino, K. Sakata, Y. Nashida, T. Maji, T. Fujiwara, M..Inoue // *J Infect Chemother.* . – 2011 . - Sep 14. – ISSN: 1437-7780 [Epub ahead of print] . - Electronic Links: <http://www.springerlink.com/content/103369/>
16. Langmuir, A.D. An epidemiologic and clinical evaluation of GBS reported in association with administration of swine influenza vaccines [Text]/ A.D. Langmuir, D.J. Bregman, L.T. Kurland, N. Nathanson, M.Victor // *Am J Epidemiol.* . – 1984 . – V 119 . – P. 841–879.
17. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB. [Text]/ Guillain-Barre ´ syndrome in the United States, 1979–1980 and 1980–1981. Lack of an association with influenza vaccination. // *JAMA.* – 1982 . - V248 . – P.698–700.
18. Andrews, N. Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: Self-controlled case series[Text]/ N. Andrews, J. Stowe, R. Al-Shahi Salman, E.Miller // *Vaccine.* – 2011 . - Aug 27. - [Epub ahead of print] PMID:21875631
19. Hughes, R.A.C. Vaccines and Guillain-Barre ´ syndrome [Text]/ Hughes RAC, Rees J, Smeeton N, Winer J. // *Br Med J.* . – 1996 . – V 312 . – P.1475–1476.
20. Illa, I. Acute axonal Guillain-Barre ´ syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides[Text]/ I. Illa, N. Ortiz, E. Gallard, C. Juarez, J.M. Grau, M.C.Dalakas // *Ann Neurol.* . – 1995 . – V 38 . – P.218–224.
21. Landi, G. Guillain-Barre ´ syndrome after exogenous gangliosids in Italy [Text]/ G. Landi, R. D’Alessandro, B.C. Dossi, S. Ricci, I.L. Simone, A.Ciccione // *Br Med J.* . – 1993 . – V 307 . – P.1463–1464.
22. Barnes, D. Guillain-Barré syndrome after treatment with streptokinase [Text]/ D. Barnes, R.A.C. Hughes.//

- British Medical Journal. – 1992. – V 304. – N 6836. – P.1225.
23. Kaiser, R. Guillain-Barré syndrome following streptokinase therapy [Text]/ R. Kaiser, R. Kaufmann, M. Czygan, H. Lang, C.H. Lücking // Clin Investig. – 1993. – V 71. – N10. – P.795-801.
24. Hardy, T.A. Guillain-barré syndrome: modern theories of etiology [Text]/ T.A. Hardy, S. Blum, P.A. McCombe, S.W. Reddel.// Curr Allergy Asthma Rep. . – 2011. – V11. – N3. – P.197-204. – doi: 10.1007/s11882-011-0190-y.
25. Rees, J.H. HLA-class II alleles in Guillain-Barre ´ syndrome and Miller Fisher syndrome and their association with preceding Campylobacter jejuni infection [Text]/ J.H. Rees, R.W. Vaughan, E. Kondeatis, R.A.C.Hughes // J Neuroimmunol. – 1995. – V 62. – P.53–57.
26. Yuki, N. Serotype of Campylobacter jejuni, HLA, and the Guillain-Barre ´ syndrome [Text]/ N. Yuki, S. Sato, S. Fujimoto, et al.// Muscle Nerve. – 1992. – V15. – P.968–969.
27. Nishijima T. Antiretroviral Therapy for Treatment-naïve Chronic HIV-1 Infection with an Axonal Variant of Guillain-Barré Syndrome Positive for Anti-ganglioside Antibody: A Case Report [Text]/ Takeshi Nishijima; Kunihisa Tsukada; Sosuke Takeuchi; Atsuro Chiba; Miwako Honda; Katsuji Teruya; Hiroyuki Gatanaga; Yoshimi Kikuchi and Shinichi Oka.// Intern. Med. – 2011. – V 50. – P. 2427-2429. – doi:10.2169/internalmedicine.50.5883
28. Kashyap, A.S. Guillain-Barré syndrome [Text]/ A.S. Kashyap, K.P. Anand, S. Kashyap // Lancet. – 2006. – V 367(9509). – P.472-474.
29. Qureshi, A.I. Guillain-Barré syndrome in immunocompromised patients: a report of three patients and review of the literature [Text]/ A.I. Qureshi, A.A. Cook, H.P. Mishu, D.A.Krendel // Muscle Nerve. – 1997. – V 20. – N8. – P.1002-1007.
30. Hughes, R.A. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome [Text]/ R.A. Hughes, A.V. Swan, R. van Koningsveld, P.A.v an Doorn // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Apr 19. – V2. – CD001446.
31. Winer, J.B. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value [Text]/ J.B. Winer, R.A. Hughes, C. Osmond // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1988. – V51. – P. 605-612. – doi:10.1136/jnnp.51.5.605
32. Hughes, R.A.C. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review [Text]/ Richard A. C. Hughes, Anthony V. Swan, Jean-Claude Raphaël, Djillali Annane, Rinske van Koningsveld and Pieter A. van Doorn// Brain. – 2007. – V 130. – N9. – P. 2245-2257. – doi: 10.1093/brain/awm004
33. Walgaard, C. Emerging drugs for Guillain-Barré syndrome [Text]/. C. Walgaard, B.C. Jacobs, P.A. van Doorn.// Expert Opin Emerg Drugs. – 2011. – V 16. – N1. – P.105-120.
34. GriYn, J.W. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome [Text]/ J.W. GriYn, C.Y. Li, C. Macko, et al. // Neurocytol. – 1996. – V 25. – P.33–51
35. Kaida, K. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain–Barré syndrome and related disorders—A review [Text]/K. Kaida, T.Ariga, R.K. Yu // Glycobiology. – 2009. – V 19. – N 7. – P. 676–692. – doi: 10.1093/glycob/cwp027
36. Willison H. J. Antiglycolipid antibodies in peripheral neuropathy: fact or fiction? [Text]/ H. J. Willison // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1994. – V 57. – N 11. – P. 1303–1307. – PMID: PMC1073177
37. Hakomori, S. Functional role of glycosphingolipids and gangliosides in control of cell adhesion, motility, and growth, through glycosynaptic microdomains[Text]/ Sen-itiroh Hakomori, Adriane Regina Todeschini // Biochim Biophys Acta. – 2008. – V 1780. – N 3. – P. 421–433. – doi: 10.1016/j.bbagen.2007.10.008
38. Hughes, R.A. Guillain-Barré syndrome [Text]/ R.A. Hughes, D.R.Cornblath //Lancet. – 2005. –V 366. – N9497. – P.1653-1666.
39. Waller, A. “Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres.” [Text]/ Waller A. //Philos. Trans. R. Soc. London. – 1850. – V 140. – P.423–429.
40. Coleman M.P. “An 85-kb Tandem Triplication in the Slow Wallerian Degeneration (Wld s) Mouse.” [Text]/ M.P. Coleman; L.Conforti; E.A.Buckmaster; A.Tarlton; R. M. Ewing; M.C. Brown; M.F. Lyon; V. H.Perry. //Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1998. – Vol. 95. – N 17. – P. 9985-9990.
41. Godschalk, P. C. The crucial role of Campylobacter jejuni genes in anti-ganglioside antibody induction in Guillain-Barre syndrome [Text]/ P. C.Godschalk, A. P. Heikema, M. Gilbert, T. Komagamine, C. W. Ang, J. Glerum, D. Brochu, J. Li, N. Yuki, B. C. Jacobs, et al. //J. Clin. Invest. – 2004. – V 114. – P. 1659–1665.
42. van Belkum, A. A Campylobacter jejuni gene associated with immune-mediated neuropathy. [Text]/ A.van Belkum, N. van den Braak, P. Godschalk, W. Ang, B. Jacobs, M. Gilbert, W. Wakarchuk, H. Verbrugh, and H. Endtz. // Nat. Med. – 2001. – V 7. – P. 752–753.
43. Yuki, N. Campylobacter sialyltransferase gene polymorphism directs clinical features of Guillain-Barré syndrome [Text]/ N. Yuki //J Neurochem. – 2007. – V 103. – Suppl 1. – P. 150-158. – PMID: 17986150
44. Burger, N.C.J. TLR4-Mediated Sensing of Campylobacter jejuni by Dendritic Cells Is Determined by Sialylation [Text]/. Nieuwenhuis and Bart C. Jacobs Burgers, T.M. Luider, H.P. Endtz, Edward E. S., van Doorn, A.van Belkum, Y.van Kooyk, Peter C., Marieke Bax, Ruth Huizinga, Astrid P. Heikema, Pieter A., Mark L. Kuijf, Janneke N. Samsom, Wouter van Rijs, // J Immunol. – 2010. – V 185. – P.748-755. – doi:10.4049/jimmunol.0903014
45. Houliston, R.S. A Haemophilus influenzae strain associated with Fisher syndrome expresses a novel disialylated ganglioside mimic [Text]/ R.S. Houliston, M. Koga, J. Li, H.C. Jarrell, J.C. Richards, V.Vitiazeva, E.K. Schweda, N.Yuki, M. Gilbert //Biochemistry. – 2007. – V 46. – N 27. – P.8164-8171. – PMID: 17567050.

46. Ang, C.W. Cross-reactive antibodies against GM2 and CMV-infected fibroblasts in Guillain-Barré syndrome [Text]/ C.W. Ang, B.C. Jacobs, A.H. Brandenburg, J.D. Laman, F.G. van der Meché, A.D. Osterhaus, P.A. van Doorn //Neurology. – 2000 . – V 54 . – N7 . – P.1453-1458.

47. Khalili-Shirazi, A. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome after a recent cytomegalovirus infection [Text]/ A. Khalili-Shirazi, N. Gregson, I. Gray, J. Rees, J. Winer, R. Hughes //J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1999 . – V 66 . – N 3 . – P. 376-379.

48. Irie, S. Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome with acute cytomegalovirus infection [Text]/ S. Irie, T. Saito, K. Nakamura, et al. // J Neuroimmunol . – 1996 . – V 68 . – P.19–26.

49. Jacobs, B.C. Cytomegalovirus infections and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome [Text]/ B.C.Jacobs, P.A.van Doorn, J.H.M.Groeneveld, et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry . – 1997 . – V 62 . – P. 641–643.

50. Yuki, N. Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody[Text]/ N. Yuki, Y.Tagawa // J Neurol Sci . – 1998 . – V 154 . – P.14–17.

51. van Belkum, A. A Campylobacter jejuni gene associated with immune-mediated neuropathy [Text]/ v A.an Belkum, N. van den Braak, P. Godschalk, W. Ang, B. Jacobs, M. Gilbert, W. Wakarchuk, H. Verbrugh, and H. Endtz. //Nat. Med. – 2001 . – V 7 . – P. 752–753.

52. Scherer, S.S. Molecular specializations at nodes and paranodes in peripheral nerve [Text]/ SS. Scherer //Microsc Res Tech. – 1996 . – V 34 . – N5 . – P. 452-461. - PMID: 8837021

53. Ogawa-Goto, K. Myelin gangliosides of human peripheral nervous system: an enrichment of GM1 in the motor nerve myelin isolated from cauda equine [Text]/ K. Ogawa-Goto, N. Funamoto, Y. Ohta, T. Abe, K.Nagashima //J Neurochem. – 1992 . – V 59 . – N 5 . – P. 1844-1849 . – PMID: 1402926

54. O'Hanlon G.M. Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies [Text]/ G.M. O'Hanlon, G.J. Paterson, J.Veitch, G.Wilson, H.J.Willison // Acta Neuropathol. – 1998 . – V 95 . – N6 . – P. 605-616. - PMID: 9650753

55. Kaida, K. Anti - ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome [Text]/ K. Kaida, M. Kanzaki, D. Morita, K. Kamakura, K. Motoyoshi, M.Hirakawa, S. Kusunoki // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2006 . – V 77 . – N 9 . – P. 1043–1046. – doi: 10.1136/jnnp.2006.087940

56. Mauri, L. Anti-GM1/GD1a complex antibodies in GBS sera specifically recognize the hybrid dimer of GM1-GD1a [Text]/ L. Mauri, R. Casellato, M.G. Ciampa, Y. Uekusa, K. Kato, K.I. Kaida, M. Motoyama, S.Kusunoki, S. Sonnino// Glycobiology. – 2011 . – Sep 14. [Epub ahead of print] . - doi: 10.1093/glycob/cwr139 . - http://glycob.oxfordjournals.org/

57. Kaida, K. Anti-ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome [Text]/ K. Kaida, M.Kanzaki, D.Morita, K.Kamakura, K.Motoyoshi, M.Hirakawa, S.Kusunoki // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2006 . – V 77 . – N 9 . – P. 1043-1046.

58. Lo Y.L. A Guillain-Barré syndrome [Text]/ Y.L. Lo Y.L. //The Lancet Neurology . – V 7 . – N 12 . – P.1082 – 1083 . – 2008 . – doi :10.1016/S1474-4422(08)70249

59. Sekiguchi, Y. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barre syndrome: A Japanese-Italian collaborative study [Text]/ Y. Sekiguchi, A. Uncini, N. Yuki, S. Misawa, F. Notturmo, S. Nasu, K. Kanai, Y.I. Noto, Y. Fujimaki, K. Shibuya, S. Ohmori, Y. Sato, S.Kuwabara // Neurosurg Psychiatry. – 2011 . - Oct 18. [Epub ahead of print] . - http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010183

60. Matà, S. Anti-myelin associated glycoprotein antibodies recognize HNK-1 epitope on CNS [Text]/ Matà S., Ambrosini S., Mello T., Lolli F., Minciacchi D.// J Neuroimmunol. – 2011 . - V 236 . – N 1-2 . – P. 99-105. - PMID: 21621858

MICROBIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME

Krestetska S.L., Krestetsky N.G.

Guillain-Barré syndrome (GBS) is rare postinfection monophasic autoimmune disorder, which includes different clinical phenotypes of acute immune-mediated neuropathy. The symptoms may be caused by inflammatory demyelination, axonal degeneration, or both. Disease pathogenesis remains to be not clear, despite significant efforts in this field. Nevertheless certain progress in understanding of disease driving factors had been achieved, particularly in some points of association between the clinical phenotypes, the nature of antecedent infection and some types of circulating anti-ganglioside antibodies. It was shown the link between acute motor axonal neuropathy and antibodies to GM1, GD1a, GM1b and GalNAc-GD1a, and between the cranial, bulbar and sensory variants of GBS and antibodies to the disialylated gangliosides GQ1b, GT1a, GD1b and GD3. In addition to clinical and serological studies, the origins and measurement of antiglycolipid antibodies and their relationships to similar carbohydrate structures on infectious organisms are discussed in the context of a molecular mimicry hypothesis. Despite these advances, considerable gaps in our knowledge persist, and it is likely that other factors are involved in GBS pathogenesis. This review highlights existing level of understanding and last updates on this topic.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМА ГІЙЕНА-БАРЕ.

Крестецька С.Л., Крестецький Н.Г.

Синдром Гієна-Барре – постінфекційна моно фазна аутоімунна патологія, що об'єднує різні клінічні фенотипи гострої запальної поліневропатії. Патогенез захворювання, незважаючи на значні зусилля в галузі його дослідження, залишається не цілком зрозумілим. Тим не менш, досягнутий певний прогрес в окремих аспектах, розгляду яких і присвячено цей огляд.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ

Крестецька С.Л., Крестецький Н.Г.

Синдром Гийена-Барре – редкая постинфекционная монофазная аутоиммунная патология, объединяющая ряд различных клинических фенотипов острой воспалительной полинейропатии. Патогенез заболевания, несмотря на значительные усилия, предпринимаемые в области его изучения, продолжает оставаться не вполне ясным. Тем не менее, достигнут определённый прогресс в отдельных аспектах, рассмотрению которых и посвящён данный обзор.