

## СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА МИЛЛЕРА – ФИШЕРА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

А.С. Беденко<sup>1</sup>, М.Г. Соколова<sup>1</sup>, Т.В. Сергеева<sup>2,3,4</sup>, Ю.А. Шербук<sup>3</sup>, Д.Ю. Бутко<sup>4</sup>, А.А. Гавриченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Беденко А.С., Соколова М.Г., Сергеева Т.В., и др. Случай развития синдрома Миллера – Фишера во время беременности // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 76–80. doi: 10.17816/mechnikov201810376-80

Поступила в редакцию: 04.07.2018

Принята к печати: 14.09.2018

♦ Синдром Миллера – Фишера (СМФ) — редкая форма синдрома Гийена – Барре (СГБ), который характеризуется наружной офтальмоплегией, гипо- или арефлексией, мозжечковой атаксией. Представлен клинический случай СМФ у пациентки во втором триместре беременности с признаками тяжелого раннего токсикоза. Летальность при СГБ составляет 5–10 %, следует помнить, что примерно треть беременных пациенток нуждается в респираторной поддержке в период заболевания. Освещен вопрос патогенетической терапии СМФ в контексте возможных рисков для развития плода и исхода беременности.

♦ **Ключевые слова:** синдром Гийена – Барре; синдром Миллера – Фишера; беременность; полиневропатия; лечение.

## THE CASE OF MILLER-FISHER SYNDROME DURING PREGNANCY

A.S. Bedenko<sup>1</sup>, M.G. Sokolova<sup>1</sup>, T.V. Sergeeva<sup>2,3,4</sup>, Yu.A. Shcherbuk<sup>3</sup>, D.Yu. Butko<sup>4</sup>, A.V. Gavrichenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Hospital named after Saint Elizabeth, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bedenko AS, Sokolova MG, Sergeeva TV, et al. The case of Miller-Fisher syndrome during pregnancy. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(3):76-80. doi: 10.17816/mechnikov201810376-80

Received: 04.07.2018

Accepted: 14.09.2018

♦ Miller-Fisher syndrome (MFS) is the rare form of Guillain-Barre syndrome (GBS). The patient with signs of severe hyperemesis of gravidarum demonstrates development of Miller-Fisher syndrome in the second trimester of pregnancy. The morbidity is about 5–10%. It is considerable, that one third of pregnant patients need respiratory support in the period of disease. The article describes pathogenic treatment of Miller-Fisher syndrome in the aspect of potential risk for fetus and pregnant women.

♦ **Keywords:** Guillain-Barré syndrome; Miller-Fisher syndrome; pregnancy; polyneuropathy; treatment.

Синдром Миллера – Фишера относится к воспалительным полиневропатиям, являясь редкой формой синдрома Гийена – Барре, при которой вследствие аутоиммунной агрессии происходит поражение периферических нервов, приводящее к сенситивной атаксии и на-

рушению функции глазодвигательных нервов. В тяжелых случаях может присоединиться тетрапарез и паралич дыхательной мускулатуры. СМФ может иметь идиопатический характер, однако было отмечено, что заболевание может развиваться после вирусных, бактери-

альных и микоплазменных инфекций, а также после вакцинации.

Заболеваемость СГБ колеблется от 0,8 до 4 на 100 000 населения [1]. В Российской Федерации среди всех форм СГБ синдром Миллера – Фишера составляет 2–5 % [2, 3]. В странах Восточной Азии доля форм с вовлечением черепных нервов достигает 15–20 % [4, 5]. Летальность при различных формах СГБ в среднем достигает 5–10 %. Заболеваемость СГБ среди беременных не отличается от показателей в общей популяции, однако эта патология повышает материнскую и перинатальную смертность [6–8].

Постановка диагноза основывается на клинических, нейрофизиологических и лабораторных данных. Специфическим иммунологическим маркером СМФ является высокий титр антигликолипидных аутоантител GQIb, который обнаруживается у 90 % больных [9].

Сложность ведения беременных с СМФ и СГБ связана с опасениями со стороны больной по поводу нормального развития плода на фоне проводимого лечения. Известны случаи отказа от применения патогенетической терапии [7].

Ниже приводим описание клинического случая.

Больная В., 36 лет, переведена в СПбГБУЗ «Елизаветинская больница» из инфекционной больницы в состоянии средней степени тяжести с жалобами на двоение в глазах, слабость лицевой мускулатуры, нечеткость речи, огрубение голоса, поперхивание при приеме пищи.

Анамнез заболевания: с середины сентября у пациентки наблюдался ранний токсикоз беременности (данная беременность четвертая, предыдущие также сопровождалась явлениями токсикоза в первой половине).

24.10.2017 в связи с цитолитическим синдромом была госпитализирована в инфекционную больницу с подозрением на гепатит. Обследована на ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты — результаты отрицательные. Выявлен субклинический тиреотоксикоз первого триместра (ТТГ — 0,0015 мкМЕ/мл, Т4 — 1,34 мкМЕ/мл, Т3 — 2,94 мкМЕ/мл).

01.11.2017 у больной возникло чувство онемения и покалывания в кистях рук и стопах, затем присоединились боли в голених жгучего характера в ночное время.

08.11.2017 стала отмечать двоение в глазах, изменился тембр голоса, появилась слабость лицевых и жевательных мышц. Проведено МРТ-исследование головного мозга, которое не выявило патологических очагов.

22.11.2017 больная переведена в неврологическое отделение СПбГБУЗ «Елизаветинская больница».

В момент поступления в неврологическое отделение в соматическом статусе отмечается увеличение печени (нижний край при перкуссии определяется по краю реберной дуги). Пациентка осмотрена акушером-гинекологом, установлено — беременность 17 недель, развивается нормально.

В неврологическом статусе: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Высшие мозговые функции не нарушены. Оценка функции черепных нервов: зрачки  $D = S$ , фотореакции сохранены, прямая и содружественная реакции живые. Движения глазных яблок ограничены медиально и латерально, а также вверх и вниз с двух сторон. Диплопии и нистагма не выявлено. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Нарушения чувствительности на лице не отмечались. Двусторонний прозопарез, более выраженный справа, в виде лагофтальма. Глоточные рефлексы слева снижены, справа — отсутствовали. Наблюдалась умеренная дисфония. Мягкое нёбо малоподвижно. *Uvula* расположена по средней линии. Отмечалась легкая дизартрия. Язык по средней линии.

Двигательная система: сила в мышцах рук сохранена — 5 баллов с двух сторон. При определении силы в ногах выявлено снижение мышечной силы до 4 баллов в *m. iliopsoas dexter*, сгибателях стопы слева, в остальных группах мышц ног мышечная сила была сохранена — 5 баллов. В рефлекторной сфере: глубокие рефлексы с рук средней живости, коленные — снижены, ахилловы — отсутствовали с двух сторон. Брюшные рефлексы: верхний, средний и нижний сохранены с двух сторон. Мышечный тонус в руках и ногах снижен симметрично. Трофических нарушений выявлено не было. Нарушений поверхностной чувствительности не наблюдалось, мышечно-суставное чувство нарушено справа в пальцах стопы. Вибрационная чувствительность снижена на уровне медиальных лодыжек до 6 секунд с двух сторон. Легкая интенция с двух сторон при выполнении координаторных проб (пальценосовая и пяточно-коленная). Вегетативные нарушения в виде нестойкого белого дермографизма. Менингеальных знаков не выявлено. Функции тазовых органов не нарушены.

#### Лабораторные анализы

Клинический анализ крови: эритроциты —  $3,16 \cdot 10^{12}$ ; гемоглобин — 98 г/л; тромбоциты —

$270 \cdot 10^{12}$ ; лейкоциты —  $8,44 \cdot 10^9$ ; лимфоциты —  $2,63 \cdot 10^9$ ; СОЭ — 39 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ — 63 ед/л; АСТ — 47 ед/л; ЛДГ — 522 ед/л; общий белок 55 г/л; триглицериды — 2,51 ммоль/л; общий холестерин — 6,4 ммоль/л.

Коагулограмма: фибриноген — 4,98; протромбин по Квику — 99 мг/дл; АЧТВ — 2,78 с; МНО — 1,01. Гормоны ТТГ и Т4 были в пределах нормы: 1,36 мМЕ/л и 1,14 нг/дл.

Электронейромиографическое исследование при проведении сенсорной стимуляции выявило замедление скорости передачи импульса в проксимальных отделах локтевых нервов и в дистальных отделах большеберцовых и малоберцовых нервов. Заключение: «У больной имеет место поражение по типу демиелинизирующей дистальной полиневропатии, выявлены признаки аксональной радикулопатии L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub> с двух сторон».

От проведения люмбальной пункции пациентка письменно отказалась.

Диагноз: «Острая воспалительная демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Синдром Миллера – Фишера».

*Лечение.* Проведены курс плазмафереза № 5 (с выведением 2500 мл плазмы за один сеанс из расчета 35 мл/кг с учетом веса пациентки 71 кг 400 г), в качестве замещающей среды использовали коллоидные плазмозаменители, в конце операции плазмафереза вводили альбумин (750 мл). Осуществляли медикаментозную терапию витаминами группы В. Реабилитационные мероприятия планировали с учетом наличия беременности по щадящей методике, они включали в себя лечебную физкультуру — индивидуальные занятия с врачом ЛФК, упражнения для лицевой мускулатуры, занятия с логопедом, массаж рук и ног, фототерапию зеленой матрицей по лабильной методике. На фоне лечения отмечена стабилизация состояния и положительная динамика в виде регресса глазодвигательных нарушений, уменьшения выраженности дизартрии и прозопаresas. Проведен осмотр акушером-гинекологом с УЗИ-исследованием плода: беременность 18–19 недель, плод развивается нормально. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога и акушера-гинеколога по месту жительства.

### Обсуждение

Описанная клиническая картина соответствует характеристике синдрома Миллера – Фишера по критериям ВОЗ (1990). СГБ чаще раз-

вивается во второй половине беременности: на первый триместр приходится 13 % случаев, на второй — 40 %, на третий 47 % случаев [6]. Описаны случаи развития СГБ на фоне токсикоза первой половины беременности с цитолитическим синдромом [10]. Однако данных, чтобы рассматривать эту патологию беременности фактором риска развития СГБ или других воспалительных полиневропатий, недостаточно. Считается, что перенесенный гестоз с развитием преэклампсии является фактором риска развития СГБ в течение жизни [11]. Особенностью данного случая было сочетание симптомов поражения глазодвигательных нервов, атаксии и односторонней прозоплегии. Отмечено, что преэклампсия также служит фактором риска для развития паралича Белла в третьем триместре и послеродовом периоде у беременных и рожениц [12].

Перинатальная выживаемость детей от матерей, перенесших СГБ, в период беременности составляет более 96 % [13]. Не исключено, что случаи неблагоприятных исходов беременности у пациенток, перенесших СГБ, связаны с внутриутробным инфицированием плода [14]. Известно, что СГБ не оказывает тератогенного влияния на плод, а способ родоразрешения зависит от акушерских показаний [2, 6, 12]. Однако на выбор способа родоразрешения также влияет тот фактор, что у пациенток, переносящих СГБ во время беременности, в два раза чаще возникает необходимость применения искусственной вентиляции легких, чем у небеременных пациенток [6].

Принципы терапии пациенток с СГБ на фоне беременности не отличаются от общих рекомендаций. Так, в качестве патогенетической терапии показан плазмаферез или внутривенное введение иммуноглобулинов [6, 15, 16]. При этом не выявлено отрицательного влияния на плод этих методов терапии, однако назначение иммуноглобулинов предпочтительнее, так как не ведет к колебаниям объема циркулирующей крови [6]. Важно отметить, что плазмаферез имеет противопоказания к применению: анемия, тромбоцитопения, гипофибриногенемия, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, геморрой, коагулопатии и геморрагии. Вследствие этого рекомендованы комплексный анализ крови, фиброгастро-дуоденоскопия и консультация проктолога. В процессе проведения плазмафереза необходимы мониторинг и своевременная коррекция уровней ионизированного кальция в крови [16].

Реабилитационные мероприятия при СМФ включают лечебную физкультуру и физиотерапевтические методики. Однако с учетом беременности возможно выполнение только массажа, селективной фотохромотерапии, оксигенотерапии и использование природных лечебных факторов (бальнеотерапии, пелоидотерапии).

При подборе терапии врачу необходимо помнить, что согласно отечественным и мировым рекомендациям назначение глюкокортикостероидных средств в качестве патогенетической терапии недопустимо. При данной патологии глюкокортикоидная терапия является неэффективным методом лечения, имеющим ряд побочных действий, прежде всего ulcerогенного характера, на слизистую желудочно-кишечного тракта, что делает невозможным проведение плазмафереза. Ряд авторов отмечают, что у больных, получавших кортикостероидные препараты, наблюдаются более выраженные остаточные явления в виде стойкого неврологического дефицита со стороны периферической нервной системы [2, 17–19]. Важно отметить, что своевременное проведение патогенетической терапии (плазмаферез, иммуноглобулины) способствует исчезновению неврологического дефицита у больной и не наносит вреда плоду.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Список литературы

1. Левин ОС. Полиневропатии: клиническое руководство. – М.: МИА, 2011. – С. 94–107. [Levin OS. Polinevropatii: klinicheskoe rukovodstvo. Moscow: MIA; 2011. (In Russ.)]
2. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена – Барре: Диагностика и лечение. Монография. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 72–73. [Piradov MA, Suponeva NA. Sindrom Gijena-Barre: Diagnostika i lechenie. Monografiya. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 72–73. (In Russ.)]
3. Muñiz AE. Multiple cranial nerve neuropathies, ataxia and areflexia: Miller Fisher syndrome in a child and review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(4):661. doi: 10.1016/j.ajem.2016.07.042.
4. Хакимова А.Р., Попова Н.А., Якупов Э.З. Синдром Гийена – Барре и беременность: Диагностика и особенности ведения // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7(2). – С. 183–188. [Hakimova AR, Popova NA, Yakupov EhZ. Sindrom Gijena-Barre i beremennost': Diagnostika i osobennosti vedeniya. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2014;7(2):183–188. (In Russ.)]
5. Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, et al. A multicentre prospective study of Guillain–Barré Syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2015;86(1):110–114. doi: 10.1136/jnnp-2013-306509.
6. Шифман Е.М., Куликов А.В., Лубнин А.Ю. Анестезия и интенсивная терапия у беременных с синдромом Ландри – Гийена – Барре – Штроля. Клинические рекомендации Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. – М., 2015. – С. 180. [Shifman EM, Kulikov AV, Lubnin AYU. Anesteziya i intensivnaya terapiya u beremennyh s sindromom Landri-Gijena-Barre-Shtrolya. *Klinicheskie rekomendacii Associacii akusherskih anesteziologov-reanimatologov*. Moscow; 2015. P. 180. (In Russ.)]
7. Nath MP. Pregnancy with Guillain-Barre syndrome — anaesthetic challenges and management. *J Clin Case Rep*. 2014;4:397. doi: 10.4172/2165-7920.1000397.
8. Ваках А., Солодкова И.В., Корнишина Т.Л., и др. Характеристики течения беременности как факторы, определяющие деятельность сердечного осциллятора ребенка в раннем неонатальном периоде // Педиатр. – 2014. – Т. 5(4). – С. 77–85. [Vakah A, Solodkova IV, Kornishina TL, et al. Harakteristiki techeniya beremennosti kak faktory, opredelayayushchie deyatel'nost' serdechnogo oscillyatora rebenka v rannem neonatal'nom periode. *Pediatr*. 2014;5(4);77-85. (In Russ.)]
9. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillian-Barre syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27:21–24.
10. Ono M, Sato H, Shirahashi M, et al. Clinical Features of Miller-Fisher Syndrome in Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:840680. doi: 0.1155/2015/840680.
11. Auger N, Quach C, Healy-Profitos J, et al. Early predictors of Guillain-Barre syndrome in the life course of women. *Int J Epidemiol*. 2018;47(1):280–288. doi: 10.1093/ije/dyx181.
12. Alvis JS, Hicks RJ. Pregnancy-Induced Acute Neurologic Emergencies and Neurologic Conditions Encountered in Pregnancy. *Semin Ultrasound. CT MR*. 2012;33(1):46–54. doi: 10.1053/j.sult.2011.09.002.
13. Brooks H, Christian AS, May AE. Pregnancy, anaesthesia and Guillain-Barre syndrome. *Anaesthesia*. 2000;55(9):894–898.
14. Lupo J, Germi R, Jean D, et al. Guillain-Barré syndrome and cytomegalovirus infection during pregnancy. *J Clin Virol*. 2016;79:74–76. doi: 10.1016/j.jcv.2016.04.010.
15. Hukuimwe M, Matsa TT, Gidiri MF. Guillain-Barré syndrome in pregnancy: A case report. *Women's Health (Lond)*. 2017;13(1):10–13. doi: 10.1177/1745505717704128.
16. Pacheco LD, Saad AF, Hankins GD, et al. Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1105–1110.

17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Гийена – Барре / Всероссийское общество неврологов. – М., 2015. – С. 18–23. [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu sindroma Gijena-Barre. Vserossijskoe obshchestvo nevrologov. Moscow; 2015. P. 18-23. (In Russ.)]
18. Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(2):CD0011446.
19. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Barohn R, et al. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. *Neurology Sep.* 2003;61(6):736-740.

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Мария Георгиевна Соколова / Mariya Sokolova

Тел. / Tel.: +7(921)9137335

E-mail: sokolova.m08@mail.ru