

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	5
КОД МКБ-10	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	8
ДИАГНОСТИКА	10
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	13
ЛЕЧЕНИЕ.....	13
ПРОФИЛАКТИКА	15
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ.....	15

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ

Данные клинические рекомендации разработаны профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, актуализированы, утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Авторский коллектив: академик РАН А.А. Баранов, член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова, д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова, д.м.н., проф. В.М. Студеникин, д.м.н. А.Л. Куренков, к.м.н. Б.И. Бурсагова, к.м.н. Н.Л. Нечаева, к.м.н. О.А. Ключкова

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок.
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок.
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок.
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев).
4	Мнение экспертов.

Методы, использованные для анализа доказательств

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+.
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++.
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.

- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (неврологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D), уровня доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Гийена-Барре (*Guillain-Barré syndrome*) – острое, быстро прогрессирующее аутоиммунное поражение периферической нервной системы, проявляющееся в виде парестезии конечностей, мышечной слабости и/или вялых параличей (монофазная иммунно-опосредованная нейропатия).

Синонимы синдрома Гийена-Барре: острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, острая идиопатическая полинейропатия, инфекционный полиневрит (полинейропатия), острый полирадикулит, синдром Гийена-Барре-Штроля (*Guillain-Barré-Strohl syndrome*), синдром Ландри-Гийена-Барре (*Landry-Guillain-Barré syndrome*), синдром Ландри-Гийена-Барре-Штроля (*Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome*), синдром Ландри (*Landry's syndrome*), восходящий паралич Ландри (*Landry's ascending paralysis*), французский полиомиелит (*French polio*) и др.

КОД МКБ-10

G61.0 – Синдром Гийена-Барре

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Синдром Гийена-Барре – редкий вид острой демиелинизирующей патологии, встречающейся с частотой 1,0-1,9 случая на 100 тысяч населения.

На долю аксональных вариантов синдрома Гийена-Барре (острая моторно-аксональная нейропатия - ОМАН, острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия - ОМСАН) в странах Запада приходится 3-5%, а в Азии и Латинской Америке – 30-50%.

Около 5% от всех случаев синдрома Гийена-Барре составляет синдром Миллера-Фишера. По другим данным, распространенность синдрома Миллера-Фишера – 1,9 случаев на 1000000 населения, что примерно соответствует распространенности острой моторно-аксональной и острой моторно-сенсорной аксональной нейропатий.

Острая панавтонномная дизавтономия – самый редкий вариант синдрома Гийена-Барре, ее распространенность в настоящее время не изучена.

Данных о распространенности стволового энцефалита Бикерстаффа в доступной литературе также не представлено.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Этиологические факторы синдрома Гийена-Барре окончательно не изучены, что позволяет именовать болезнь идиопатической полинейропатией. Имеются основания рассматривать целый ряд патогенных микроорганизмов в качестве этиологически значимых, поскольку инфицирование ими зачастую (в 66% случаев) предшествует развитию синдрома Гийена-Барре. В их числе фигурируют следующие: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус *Epstein-Barr*, *Haemophilus influenzae* тип *b*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* и многие другие возбудители инфекционных болезней и процессов.

При этом *Campylobacter jejuni* является причинно-значимым инфекционным агентом у трети пациентов, а молекулярная мимикрия между ганглиозидами и липосахаридами (эпитопы G_{M1}, G_{M1b}, G_{D1a}, G_{Q1b}, GalNAc-G_{D1a}) данного микроорганизма способствует выработке антиганглиозидных антител. Высокие титры антиганглиозидных антител классов IgM, IgG и IgA, вступающие в реакции с эпитопами аксоплазматического отдела аксонов и миелиновой оболочки, обнаруживаются в сыворотке крови у 40% больных с синдромом Гийена-Барре.

Не исключается этиологическая роль некоторых видов профилактической иммунизации (противополиомиелитной, антирабической, противодифтерийной, противогриппозной и др.) в развитии синдрома Гийена-Барре. Риск развития болезни после противогриппозной вакцинации (H1N1) составляет порядка 1-2 случая на 1 миллион привитых.

В ходе генетических исследований выявлена связь между антигенами HLA-54, HLA-CW1, HLA-DQB*3 и синдромом Гийена-Барре. Обнаружена положительная корреляция между острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и аллелем DQB1*0603 с уникальным эпитопом DQβED⁷⁰⁻⁷¹, а также отрицательная корреляция – с аллелями AQB1*0503, DQB1*0601, DQB1*0602 и DQB1*0603, характеризуемыми эпитопом RDP⁵⁵⁻⁵⁷. Считается, что класс HLA является определяющим при различных вариантах синдрома Гийена-Барре, а сама болезнь представляет комплексное генетическое нарушение, на исход которого оказывают влияние генетические факторы и окружение.

К.Н. Chang и соавт. (2012) описали 256 генов и 18 генных сетей, достоверно ассоциированных с синдромом Гийена-Барре; среди них наиболее частыми генами оказались FOS, PTGS2, HMGB2 и MMP9.

Болезнь вызывается аномальным Т-клеточным ответом, индуцированным инфекционным процессом. Возникает воспалительная нейропатия с перекрестной реактивностью между антителами к инфекционным агентам и антителами к нейроантигенам, поскольку липоолигосахариды в клеточной стенке бактерий напоминают ганглиозиды, а антиганглиозидные антитела формируются в ответ на острые инфекции.

Таким образом, синдром Гийена-Барре рассматривается, как приобретенная иммунно-опосредованная нейропатия, развивающаяся вследствие aberrантной иммунной реакции на предшествующее иммуноактивирующее событие (перенесение вирусной инфекции, вакцинация и т.д.). Иммунопатологические реакции приводят к аутоиммунному повреждению тканей, ассоциированному с механизмами молекулярной мимикрии, участием суперантигенов и стимуляцией цитокинов.

Обнаружение ДНК *Campylobacter jejuni* в миеломоноцитарных клетках позволяет предполагать представление нейритогенных антигенов Т-клеткам комплексом HLA класса II.

Начальным этапом в иммунопатогенезе болезни является представление антигена наивным Т-клеткам с их последующей активацией, циркуляцией по кровотоку и привязыванием к венозному эндотелию периферических нервов. Затем Т-клетки пересекают гематоэнцефалический барьер, мигрируют через эндотелиальный слой в периваскулярную область и направляются в эндоневрий, задействуя механизмы молекул адгезии (селектины, лейкоцитарные интегрины и их контррецепторы). Заключительным этапом в патогенезе синдрома Гийена-Барре является входение Т-клеток и аутоантител в эндоневрий вместе с макрофагами, где при помощи антительных и Т-клеточных механизмов идентифицируются аутоантигены на аксональных или шванновских клетках. Описываемый процесс приводит к выраженному повреждению тканей, чему способствует активный фагоцитоз клеток моноцитарно-макрофагальной линии.

При классической форме синдрома Гийена-Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) происходит поражение волокон двигательных и чувствительных нейронов. При этом основными структурами, подвергающимися патологическому воздействию, являются преимущественно корни мотонейронов и смежные проксимальные сплетения. Характерен феномен выраженной сегментарной воспалительной демиелинизации, сопровождающейся очаговой и диффузной инфильтрацией Т-лимфоидными и моноцитарно-макрофагальными клетками на всех уровнях периферической нервной системы. Воспалительные клетки аккумулируются вокруг мелких сосудов эндоневрия/эпинеурия. Комплемент-опосредованное связывание антител с эпитопами, расположенных на поверхностной мембране шванновских клеток, предшествует Т-клеточной инфильтрации.

Аксональные варианты синдрома Гийена-Барре (острая моторно-аксональная и моторно-сенсорная нейропатии) характеризуются отсутствием выраженных признаков воспаления и наличием аксональной дегенерации нервных волокон. Изменения в ЦНС при этих вариантах болезни вторичны по отношению к дегенерации аксонов. При острой моторно-аксональной нейропатии «иммунной атаке» подвержены, в первую очередь, двигательные узлы Ранвье. ОМАН и ОМСАН ассоциированы с антиганглиозидными антителами (GM1/GD1a/GM1b/GalNAc-GD1a); предполагается, что оба аксональных варианта синдрома Гийена-Барре вызываются антительно-опосредованной первичной

аксональной дегенерацией или антительно-опосредованной ингибицией вольтаж-зависимых натриевых каналов.

Точные механизмы патогенеза синдрома Миллера-Фишера окончательно не изучены, но известно, что болезнь ассоциирована с повышенными титрами антиганглиозидных антител (преимущественно к GQ1b), как и стволовой энцефалит Бикерстаффа.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Синдром Гийена-Барре относят как к числу нейроинфекций, так и к постинфекционным состояниям.

В сравнительно недавнем прошлом рассматривались 2 клинические формы синдрома Гийена-Барре; речь шла об острой идиопатической форме и хронической (рецидивирующей). Предполагалось, что на первую (основную) форму приходится до 95% случаев болезни, а остальные 5% – на хроническую. В настоящее время хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) рассматривается в качестве отдельного заболевания (см. соответствующий раздел).

По современным представлениям, выделяют не менее 8 разновидностей (клинических вариантов/подтипов) синдрома Гийена-Барре:

- 1) острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (классическая форма синдрома Гийена-Барре),
- 2) острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН),
- 3) острая моторно-аксональная нейропатия (ОМАН),
- 4) синдром Миллера-Фишера (СМФ),
- 5) острая панавтономная нейропатия (острый панавтономный синдром Гийена-Барре, острая пандизавтономия),
- 6) стволовой энцефалит Бикерстаффа (Bickerstaff),
- 7) фаринго-цервико-брахиальный вариант,
- 8) острая краниальная полинейропатия.

Существуют также варианты сочетания синдрома Миллера-Фишера с другими формами синдрома Гийена-Барре (*MFS/GBS overlap syndrome*).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Клинические проявления болезни являются прямым следствием нарушения сальтаторной проводимости по миелинизированным волокнам (возникает блок проведения). Первые симптомы синдрома Гийена-Барре чаще появляются при отсутствии выраженного повышения температуры. Практически во всех случаях началу заболевания предшествуют острые респираторные инфекции, иногда – травмы или оперативное вмешательство, реже – переохлаждение или профилактическая вакцинация. В анамнезе примерно у двух третей пациентов за 2 недели до появления мышечной слабости отмечается перенесение эпизода острой респираторной инфекции или гастроэнтерита.

Классическими проявлениями болезни считаются прогрессирующий (восходящий) паралич мышц конечностей и дыхательной мускулатуры, что сопровождается расстройствами чувствительности по полинейропатическому типу; впоследствии у пациентов возникают вегетативно-трофические нарушения.

Характерно внезапное появление неврологической симптоматики: болевой синдром (до 80%) и парестезии (20%); типичны атаксия, парезы и параличи черепных нервов; примерно у 30% детей регистрируются нарушения функций сфинктеров. Поражение симпатической нервной системы проявляется различными вегетативными нарушениями (гипертензия, постуральная гипотензия, профузное потоотделение, нарушения терморегуляции и т.д.).

Паралич дыхательной мускулатуры является типичным и тяжелым осложнением острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, требующим проведения ИВЛ и/или трахеостомии.

Неврологический дефицит при синдроме Гийена-Барре является следствием поражения корешков спинного мозга, спинальных и черепных нервных стволов.

В течении болезни принято выделять 3 стадии (периода): 1) период прогрессирования, 2) период стойкой симптоматики, 3) период восстановления.

Острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия. Клинические проявления этого варианта синдрома Гийена-Барре практически неотличимы от симптомов острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (мышечная слабость и сенсорный дефицит), но заболевание протекает более тяжело, а прогноз является гораздо более серьезным (см. «Исходы и прогноз»).

Острая моторно-аксональная нейропатия. Этот вариант болезни представляет собой чисто моторно-аксональную нейропатию, при которой отмечается поражение преимущественно проксимальной части двигательных нейронов (мышечная слабость, отсутствие сухожильных рефлексов). У части пациентов в дебюте острой моторно-аксональной нейропатии отмечаются гипертермия (лихорадка), геморрагический конъюнктивит, асимметричная мышечная слабость, а также плеоцитоз в спинномозговой жидкости. Вследствие поражения органов дыхания многим пациентам требуется ИВЛ. В отличие от острой моторно-сенсорной аксональной нейропатии, при острой моторно-аксональной нейропатии отсутствует сенсорный дефицит и редко бывают нарушены функции черепных нервов.

Синдром Миллера-Фишера (краниальный вариант синдрома Гийена-Барре). Отличительными чертами этого варианта болезни является наличие клинической триады в виде сочетания наружной офтальмоплегии (главный признак) с атаксией походки и арефлексией, появляющиеся в пределах первой недели после начала заболевания.

Наиболее ранними симптомами синдрома Миллера-Фишера служат диплопия, а также двухсторонний парез лицевого нерва (у 50% пациентов). Встречаются параличи/парезы лицевого нерва и бульбарные расстройства. Офтальмоплегия (внутренняя) регистрируется у 70-75% детей с синдромом Миллера-Фишера.

Клиническая картина этого варианта синдрома Гийена-Барре в некоторой степени напоминает стволочной энцефалит Бикерстаффа. По достижении максимальной выраженности, описываемые симптомы обычно сохраняются на протяжении 1-2 недель, после чего отмечается постепенное восстановление неврологических функций (обычно оно бывает полным или практически полным). Известны случаи прогрессирования синдрома Миллера-Фишера до формирования дыхательной недостаточности (при синдроме *MFS/GBS overlap*).

Острая пандизавтономная нейропатия (острый панавтономный синдром Гийена-Барре, острая пандизавтономия). Частыми симптомами болезни являются нарушения

потоотделения, отсутствие слезообразования, фотофобия, тошнота, дисфагия, сухость слизистых оболочек носа и ротовой полости, сухость и отслойка кожи, а также нарушения дефекации (запоры, диарея). В числе ранних неспецифических проявлений заболевания фигурируют головная боль, летаргия, усталость, сниженная мотивация (к принятию инициативных решений), а также признаки вегетативных нарушений (ортостатическое головокружение, размытость зрения, сухость глаз, нарушения мочеиспускания).

В дебюте заболевания наиболее часты симптомы в виде нарушений, ассоциированных с ортостатической непереносимостью, а также расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушение функции потовых желез (судомоторная дисфункция). Могут отмечаться парасимпатические расстройства (боли в животе, рвота, запор, илеус, задержка мочи, расширение и ареактивность зрачков, потеря аккомодации). Иногда острой пандизавтономной нейропатии сопутствует энцефалопатия.

Стволовой энцефалит Бикерстаффа (Bickerstaff's brainstem encephalitis). Характеризуется острым, внезапным дебютом в виде офтальмоплегии, атаксии, нарушения сознания, гиперрефлексии и наличия симптома Бабинского. Течение болезни монофазное или ремиттирующее-рецидивирующее. В отдельных случаях у пациентов отмечается тетрапарез с поражением черепных нервов (включая внутриглазные). У значительной части пациентов с острой пандизавтономной нейропатией болезнь ассоциирована с аксональными вариантами синдрома Гийена-Барре (ОМАН, ОМСАН).

Фаринго-цервико-брахиальный вариант. Характеризуется изолированной слабостью в лицевых, ротоглоточных, шейных мышцах, а также в мускулатуре верхних конечностей (без вовлечения нижних конечностей).

Острая краниальная полинейропатия. Проявляется вовлечением в патологический процесс только черепных нервов.

ДИАГНОСТИКА

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (классический синдром Гийена-Барре). Основные диагностические критерии синдрома Гийена-Барре основаны на клинических проявлениях и лабораторных (анализ ликвора) показателях:

- 1) наличие прогрессирующей двигательной слабости с вовлечением в патологический процесс более одной конечности;
- 2) арефлексия или выраженная гипорефлексия;
- 3) присутствие в 1 мкл спинномозговой жидкости не более 50 моноцитов и/или 2 гранулоцитов²⁺.

Дополнительными признаками, подтверждающими диагноз, являются следующие клинические, лабораторные и инструментальные данные):

- 1) первоначальное отсутствие гипертермии (лихорадки);
- 2) начало восстановления неврологических функций по прошествии 2-4 недель после прекращения прогрессирования;
- 3) относительно симметричная мышечная слабость;
- 4) умеренные признаки сенсорных нарушений;
- 5) симптомы поражения черепных нервов (ЧН);
- 6) повышение содержания белка в ликворе по прошествии 1 недели после появления характерных симптомов болезни;

7) замедление скорости проведения импульса по периферическим нервам (<60% от нормы в 80% случаев), отсутствие Н-рефлекса, отсутствие или снижение амплитуды сенсорного потенциала, увеличение латентности F-волн (при электронейромиографическом исследовании);

7) вегетативная (автономная) дисфункция²⁻.

Электромиографическое исследование: денервационный тип кривой в пораженных мышцах²⁺.

Анализ спинномозговой жидкости: 1) повышенное содержание белка (>0,55 г%); 2) повышение фракции альбумина; 3) отсутствие сопутствующего нарастания цитоза (<10 клеток/мм³)²⁺⁺. Отсутствие повышенного цитоза в спинномозговой жидкости рассматривается в качестве источника «ценной негативной информации»²⁺⁺.

Острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия. Диагноз устанавливается на основании характерных клинических признаков (острый тетрапарез, арефлексия, дистальная потеря чувствительности, дыхательная недостаточность), а также данных лабораторных и инструментальных методов исследований (в объеме, аналогичном таковому при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии)²⁺.

При исследовании спинномозговой жидкости характерно повышение содержания белка²⁻. Электромиографическое исследование: признаки потери моторных и сенсорных потенциалов с диффузной активной денервацией (аксональная дегенерация без признаков первичной демиелинизации)²⁺.

В крови и сыворотке крови пациентов могут обнаруживаться антиганглиозидные антитела к GM1, GD1a, GM1b и GalNAc-GD1a²⁻.

Острая моторно-аксональная нейропатия. Диагноз устанавливается на основании типичных клинических проявлений болезни (прогрессирующий вялый паралич с арефлексией, часто приводящий к дыхательной недостаточности), а также наличия плеоцитоза в спинномозговой жидкости²⁺.

При электромиографическом исследовании у пациентов выявляются снижение амплитуды М-ответов, а также денервационный тип ЭМГ²⁺, изредка – блок проведения при отсутствии признаков демиелинизации³. При этом отмечается сохранение нормальных скоростей проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов²⁺. Отсутствуют признаки демиелинизации (в отличие от острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии)²⁺.

В крови и спинномозговой жидкости пациентов нередко обнаруживаются антиганглиозидные антитела к GD1a и/или GD3²⁻.

Синдром Миллера-Фишера. Клиническими проявлениями болезни, подтверждающими наличие болезни, являются двухсторонняя офтальмоплегия, атаксия и арефлексия, слабость лицевых или бульбарных мышц/нервов (50% случаев), слабость мышц туловища и конечностей (50% случаев)²⁺. Объем и выбор диагностических мероприятий аналогичен таковому при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии²⁺.

Исследование ликвора: у части пациентов отмечаются повышенное содержание белка и плеоцитоз; иногда может присутствовать типичная альбумино-цитологическая диссоциация, как при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии³.

Электронейромиографическое исследование: в части случаев у детей регистрируется замедление проводимости по двигательным и чувствительным нервам³.

В 90% случаев у пациентов с синдромом Миллера-Фишера обнаруживаются антиганглиозидные антитела к GQ1b (могут также обнаруживаться GD3 и GT1a)²⁺.

Острая пандисавтономная нейропатия. Диагноз острой пандисавтономии устанавливается на основании признаков выраженной вегетативной дисфункции (ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, запор/диарея, атония мочевого пузыря, ангидроз, нарушения слезоотделения и саливации, зрачковые нарушения) и сенсорных расстройств без выраженных соматических проявлений и нарушений моторных функций²⁺.

Примерно у четверти пациентов имеется холинергическая форма дисавтономии (без ортостатической гипотензии, но с нарушениями судомоторной и других вегетативных систем – ортостатическая тахикардия, головокружение, усиленное сердцебиение без изменения артериального давления)³.

При этом варианте синдрома Гийена-Барре данные анализа спинномозговой жидкости и электромиографического исследования могут не выявлять каких-либо патологических изменений (при чистой дисавтономии)²⁻. В осложненных случаях обнаруживаются изменения, напоминающие таковые при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии²⁻.

Функциональные тесты (исследование судомоторных, кардиовагальных и адренергических функций – проба минора, спектральный анализ вариативности сердечного ритма и другие) выявляют множественные нарушения со стороны вегетативной нервной системы²⁻.

При анализе биоптата икроножных нервов обнаруживаются инфильтраты мононуклеарных клеток в области эпинеуря³.

Стволовой энцефалит Бикенстаффа. Обязательными клиническими признаками болезни являются атаксия и офтальмоплегия (как при синдроме Миллера-Фишера)²⁺. Стволовой энцефалит Бикенстаффа устанавливается лишь при наличии других симптомов, позволяющих исключить наличие синдрома Миллера-Фишера (сонливость, кома или гиперрефлексия)²⁺.

Объем диагностических мероприятий аналогичен таковому при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии²⁺.

Анализ спинномозговой жидкости: повышение содержания белка и плеоцитоз обнаруживаются часто, но не являются специфическими²⁻. Повышение содержания белка в СМЖ без плеоцитоза (альбумино-цитологическая диссоциация) более не считаются характерными признаками этого варианта синдрома Гийена-Барре³.

Электронейромиографическое исследование: могут присутствовать признаки аксональной полинейропатии²⁻.

Для установления диагноза при этом варианте синдрома Гийена-Барре следует проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. При помощи этого метода нейровизуализации у части пациентов (около 30%) выявляются гиперинтенсивные очаги неправильной формы, локализованные преимущественно в области ствола головного мозга (мост, средний мозг, мозговое вещество)²⁺.

У двух третей пациентов со стволовым энцефалитом Бикерстаффа обнаруживаются антитела к GQ1b³.

При ЭЭГ-исследовании часто обнаруживаются нарушения (обычно только медленно-волновая активность), что позволяет считать этот метод обладающим ограниченной диагностической значимостью³.

Дифференциальная диагностика. Синдром Гийена-Барре (классический и его варианты) необходимо дифференцировать от таких состояний, как острый (эпидемический) полиомиелит, энцефалит, менингит, миастения (*myasthenia gravis*), миопатия, острый миелит, миелопатия, полинейропатия при дифтерии, острые полинейропатии иного происхождения (ботулизм, сахарный диабет, васкулит, болезнь Лайма) и др.²⁺

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Синдром Гийена-Барре или Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП)

Острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН)

Острая моторно-аксональная нейропатия (ОМАН)

Синдром Миллера-Фишера или Краниальный вариант синдрома Гийена-Барре или Синдром Фишера

Острая панавтономная нейропатия или Острая пандисавтономия или Острый панавтономный синдром Гийена-Барре

Стволовой энцефалит Бикерстаффа (Bickerstaff)

Фаринго-цервико-брахиальный вариант синдрома Гийена-Барре

Острая краниальная полинейропатия

ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтические мероприятия при синдроме Гийена-Барре подразделяются на *фармакологические* и *нефармакологические*. Обязательным условием лечения синдрома Гийена-Барре является срочная госпитализация, а при необходимости перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (в связи с потенциальной потребностью в осуществлении ИВЛ). Показаниями для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (риск дыхательной недостаточности) являются показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) <20 мл/кг (или <60% от предполагаемой), пиковое давление на вдохе <30 см H₂O и пиковое давление на выдохе <40 см H₂O.

Необходимость в ИВЛ возникает в 25% случаев. Показаниями к интубации пациента является наличие форсированной ЖЕЛ <20 мл/кг (при слабости черепных нервов – 15-18 мл/кг), максимальное давление при вдохе <30 см H₂O и максимальное давление на выдохе <40 см H₂O.

Возможность отмены ИВЛ рассматривают при ЖЕЛ >15 мл/кг (при отсутствии легочной патологии)^A.

Среди нефармакологических методов лечения синдрома Гийена-Барре особое место занимает *плазмаферез*, который является единственным способом инструментальной (экстракорпоральной) терапии болезни с доказанной эффективностью (исследования класса I, уровень доказательности A). Применение плазмафереза снижает риск развития дыхательной недостаточности и необходимости ИВЛ, уменьшает период достижения способности к самостоятельному передвижению, способствует полному восстановлению мышечной силы, снижает процент тяжелых последствий по прошествии 1

года. Объем заменяемой плазмы и оптимальное число процедур плазмафереза варьируют, но предпочтительным считается протокол, используемый в США (замещение 200-250 мл/кг в течение 7-10 дней). При синдроме Гийена-Барре требуется не менее двух процедур плазмафереза для значимого снижения числа циркулирующих иммунных комплексов (при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии легкой выраженности проводят 2 процедуры, а при умеренной и тяжелой – 4-5 процедур, через день). Возможно применение низкообъемного заменного плазмафереза (15 мл/кг). Плазмаферез в постоянном режиме предпочтительнее интермиттирующего (используются альбумин и свежезамороженная плазма). В качестве альтернативы заменного плазмафереза может использоваться метод иммуноадсорбционной терапии (удаление иммуноглобулинов из крови, не требующее замещения альбумином или свежезамороженной плазмой)^В.

Среди известных и используемых ранее методов фармакотерапии синдрома Гийена-Барре только *человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения* считаются эффективными с позиций доказательной медицины^{1++, А}.

Иммунотерапия человеческими иммуноглобулинами при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии способствует скорейшему восстановлению неврологических функций, по меньшей мере, не уступая эффективности плазмафереза.

Существуют 2 основных режима назначения детям с синдромом Гийена-Барре человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения:

- 1) по 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (суммарная доза 2 г/кг массы тела);
- 2) по 2,0 г/кг в разделенных дозах в течение двух дней.

Первый из описываемых режимов более распространен и считается предпочтительным.

В лечении синдрома Гийена-Барре могут успешно применяться как внутривенные иммуноглобулины с содержанием только IgG (стимулирует ремиелинизацию за счет иммуномодулирующей активности), так и обогащенные IgM. Последние предпочтительны, так как IgM в большей степени стимулирует ремиелинизацию – за счет взаимодействия с антигенами ЦНС и олигодендроцитов. При использовании человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения с содержанием IgM достигается дополнительный положительный эффект на процесс ремиелинизации.

Лечение синдрома Миллера-Фишера отличается от терапии классической формы синдрома Гийена-Барре возможностью применения *гормонов-кортикостероидов*. С этой целью используются препараты преднизолон и метилпреднизолон.

Кортикостероидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон) применяются в лечении не только синдрома Миллера-Фишера, но и острой панавтономной нейропатии, а также острой моторно-сенсорной аксональной нейропатии и стволового энцефалита Бикерстаффа.

В остальном в лечении различных клинических вариантов синдрома Гийена-Барре (ОМАН, ОМСАН, синдром Миллера-Фишера, острая панавтономная нейропатия, стволовой энцефалит Бикенстаффа) используются терапевтические методы, аналогичные таковым при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, то есть человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения и плазмаферез.

Имеются единичные сообщения об успешном применении препарата на основе анти-CD20 моноклонального антитела (ритуксимаб) в лечении стволового энцефалита

Бикенстаффа, резистентного к терапии с использованием плазмафереза и человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Для пациентов с синдромом Гийена-Барре, находящихся на ИВЛ, предусмотрено *клиническое питание (энтеральное или парентеральное)*, целью которого является обеспечение потребности в пищевой энергии при высокой метаболической потребности (40-45 небелковых калорий/кг, повышенное содержание белка – 2-2,5 г/кг)². В ряде случаев такая питательная поддержка требуется пациентам без ИВЛ, но со значительной выраженностью дисфагии³. Применение клинического питания позволяет предотвратить аспирацию пищи с последующим развитием пневмонии у пациентов группы риска по этому состоянию³.

Организационно-технические особенности оказания медицинской помощи

Дети с СГБ должны быть госпитализированы в инфекционный стационар. Длительность госпитализации не менее 1 месяца в связи с тем, что именно в течение этого времени возможно нарастание неврологической симптоматики и высока вероятность перевода ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения ИВЛ. В дальнейшем возможно проведение восстановительного лечения в условиях дневного стационара или амбулаторно. После выписки из стационара наблюдение за детьми, перенесшими СГБ должен осуществлять невролог по месту жительства в течение 1 года с частотой 1 раз в 3 месяца.

ПРОФИЛАКТИКА

Не разработана. Тем не менее, лечение инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni*, может рассматриваться в качестве меры профилактики синдрома Гийена-Барре (как классической формы болезни, так и ее аксональных и иных подтипов)².

Пациентам с синдромом Гийена-Барре рекомендуется избегать вакцинаций в течение 1 года от начала заболевания, поскольку они могут провоцировать рецидив болезни. В дальнейшем проводят иммунизации, если для этого есть соответствующие показания. При развитии синдрома Гийена-Барре в течение периода до 6 месяцев после проведения какой-либо вакцинации, пациенту целесообразно рекомендовать воздерживаться от подобной вакцинации в дальнейшем³.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

В прошлом синдром Гийена-Барре являлся лидером по части неблагоприятных исходов и инвалидности среди нейроинфекций, уступая только острому эпидемическому полиомиелиту.

В настоящее время у большинства пациентов с синдромом Гийена-Барре отмечается спонтанное выздоровление (на фоне проводимой терапии), хотя до четверти больных могут нуждаться в проведении ИВЛ³.

Средняя продолжительность стадии прогрессирования болезни составляет около 4 недель, а стадии сохранения стойкой симптоматики – около 2 недель. Активное восстановление утраченных неврологических функций продолжается в течение примерно 1,5 месяцев; в дальнейшем темпы восстановления существенно снижаются²⁺.

Неврологические нарушения, сохраняющиеся по завершении острого периода болезни, впоследствии отмечаются у 7-22% детей (у взрослых пациентов – в 20-30% случаев)³.

Рецидив/рецидивы заболевания (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) отмечаются у 5-10% пациентов²⁺⁺. Летальность при синдроме Гийена-Барре может достигать 10%, хотя чаще регистрируется на уровне 2-5%²⁺⁺.

Предикторами неблагоприятного прогноза или долгосрочной инвалидности при синдроме Гийена-Барре служат следующие факторы: быстрое прогрессирование и тяжесть болезни; признаки аксональных потерь при электромиографическом исследовании; потребность в ИВЛ >1 месяца; отсутствие моторной реакции; неспособность к ходьбе к 14-му дню болезни¹⁺.

При острой моторно-сенсорной аксональной нейропатии у детей отмечается выраженная аксональная дегенерация с первичным поражением аксонов двигательных и чувствительных нервов. Впоследствии ожидается позднее и неполное восстановление нарушенных неврологических функций (по сравнению с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией)²⁺.

При острой моторно-аксональной нейропатии выздоровление может наступать сравнительно быстро, хотя у пациентов с выраженной аксональной дегенерацией оно нередко затягивается²⁺.

В части случаев у пациентов с острой пандисавтономной нейропатией отмечается энцефалопатия³. Для этого варианта синдрома Гийена-Барре характерен высокий уровень летальности (вследствие поражения сердечно-сосудистой системы и кардиоаритмий). Восстановление неврологических функций происходит медленно и не полностью³.

При синдроме Миллера-Фишера происходит постепенное полное или почти полное восстановление неврологических функций (при минимальном неврологическом дефиците)²⁺.

Прогноз при стволовом энцефалите Бикерстаффа обычно благоприятен²⁺.

ЛИТЕРАТУРА

Никитин С.С., Куренков А.Л. Особенности острой воспалительной и хронической демиелинизирующих невропатий у детей. В книге: Аутоиммунные заболевания в неврологии (под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко, С.С. Никитина, Н.Н. Спирина, А.В. Переседовой). Клиническое руководство. – Т. 2. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. – С. 63-75.

Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 208 с.

Студеникин В.М., Шелковский В.И. Современные представления о синдроме Гийена-Барре в детской неврологии // Лечащий врач. 2009. №6. С. 30-33.

Студеникин В.М., Шелковский В.И., Пак Л.А., Гурсунхужаева С.Ш. и др. Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении синдрома Гийена-Барре у детей // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012. №2. С. 22-27, С. 89-90.

Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия-Телеком, 2013. – 312 с.

Akbaugram S., Dogan S., Akgun C., Peker E. et al. Clinical features and prognosis with Guillain-Barré syndrome // Ann. Indian Acad. Neurol. 2011. Vol. 14. P. 98-102.

Alberti M.A., Alentorn A., Martinez-Yelamos S., Martinez-Matos J.A. et al. Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2011. Vol. 16. P. 136-142.

Aranyi Z., Kovacs T., Sipos I., Bereczki D. Miller Fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings // *Eur. J. Neurol.* 2012. Vol. 19. P. 15-20.

Baraba R., Sruk A., Sragali L., Butkovic-Soldo S. et al. Electrophysiological findings in early Guillain-Barré syndrome // *Acta Clin. Croat.* 2011. Vol. 50. P. 201-207.

Chang K.H., Chuang T.J., Lyu R.K., Ro L.S. et al. Identification of gene networks and pathways associated with Guillain-Barré syndrome // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. e29506.

Dua K., Banerjee A. Guillain-Barré syndrome: a review // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* 2010. №71(9). P. 495-498.

Hardy T.A., Barnett M.H., Mohamed A., Garsia R.J. et al. Severe Bickerstaff's encephalitis treated with Rituximab: serum and CSF GQ1b antibodies // *J. Neuroimmunol.* 2012. Vol. 251. P. 107-109.

Hardy T.A., Blum S., McCombe P.A., Reddel S.W. Guillain-Barré syndrome: modern theories of etiology // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011. Vol. 11. P. 197-204.

Hughes R.A., Pritchard J., Hadden R.D. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. (3): CD008630.

Hughes R.A., Pritchard J., Hadden R.D. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. (2): CD008630.

Hughes R.A., Raphael J.C., Swan A.V., van Doorn P.A. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. 1: CD002063.

Hughes R.A., van Doorn P.A. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. (8): CD001446.

Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. (2): CD001446.

Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. (6): CD002063.

Khan F., Ng L., Amatya B., Brand C. et al. Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome // *Arch. Neurol.* 2011. Vol. 68. P. 1209.

Lambracht-Washington D., Wolfe G.I. Cytokines in Guillain-Barré syndrome: a lesson in time // *Arch. Neurol.* 2011. Vol. 68. P. 427-428.

McMillan H.J., Darras B.T., Kang P.B. Autoimmune neuromuscular disorders in childhood // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011. Vol. 13. P. 590-607.

Meena A.K., Khadilkar S.V., Murthy J.M. Treatment guidelines for Guillain-Barré syndrome // *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2011. Vol. 14. Suppl 1. S. 73-81.

Overell J.R., Hsieh S.T., Odaka M., Yuki N. et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. 1: CD004761.

Pithadia A.B., Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS) // *Pharmacol. Rep.* 2010. Vol. 62. P. 220-232.

Raphaël J.C., Chevret S., Hughes R.A., Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. (7): CD001798.

Sederholm B.H. Treatment of acute immune-mediated neuropathies: Guillain-Barre syndrome and clinical variants // *Semin. Neurol.* 2010. Vol. 30. P. 365-372.

Shahrizaila N., Yuki N. The role of immunotherapy in Guillain-Barré syndrome: understanding the mechanism of action // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. P. 1551-1560.

Struhal W., Hodl S., Mazhar S., Ransmayr G. Acute pandysautinimia – restitutio ad integrum by high prednisolone therapy // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2011. Vol. 123. S. 508-511.

Tabarki-Melaiki B. Guillain-Barré syndrome in children // Neurosciences (Riyadh). 2011. Vol. 52. P. 845-847.

Walling A.D., Dickson G. Guillain-Barre syndrome // Am. Fam. Physician. 2013. Vol. 87. P. 191-197.

Wang Y.Z., Liang Q.H., Ramkalawan H., Wang Y.L. et al. Expression of Toll-like receptors 2, 4 and 9 in patients with Guillain-Barre syndrome // Neuroimmunomodulation. 2012. Vol. 19. P. 60-68.

Winer J.B. Guillain-Barré syndrome: clinical variants and their pathogenesis // J. Neuroimmunol. 2011. №231(1-2). P. 70-72.