

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

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

2013 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

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

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013г.

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 Кокрейновскую 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 1-1,9 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 панавтономная 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 интегрин 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 ингибцией 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 6 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, появляющееся 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 стволовой 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 эпинеурия³.

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 в отделение реанимации и интенсивной терапии (в связи с потенциальной потребностью в осуществлении ИВЛ). Показаниями для госпитализации в указанное отделение (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 (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)^B. 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 свежемороженой плазмой)^B.

Среди известных и используемых ранее методов фармакотерапии синдрома Гийена-Барре (иммуносупрессоры – циклоспорин, циклофосфамид и азатиоприн; кортикостероиды; препараты интерферона- β ; аутологичная трансплантация стволовых клеток; человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения) только последние могут считаться эффективными с позиций доказательной медицины^A.

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

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;
- 2) по 2,0 г/кг в разделенных дозах в течение двух дней.

Первый из описываемых режимов более распространен и считается предпочтительным^B.

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^B.

Используемые препараты:

- преднизолон (МНН: преднизолон, *prednisolone*; код АТХ: Н02АВ06),
 - метилпреднизолон (МНН: метилпреднизолон, *methylprednisolone*; код АТХ: Н02АВ04
- 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^B.

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^A.

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^D.

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.

Дети с СГБ должны находиться в стационаре 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 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.

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⁺.