

# **Синдром Гийена – Барре в детском возрасте**



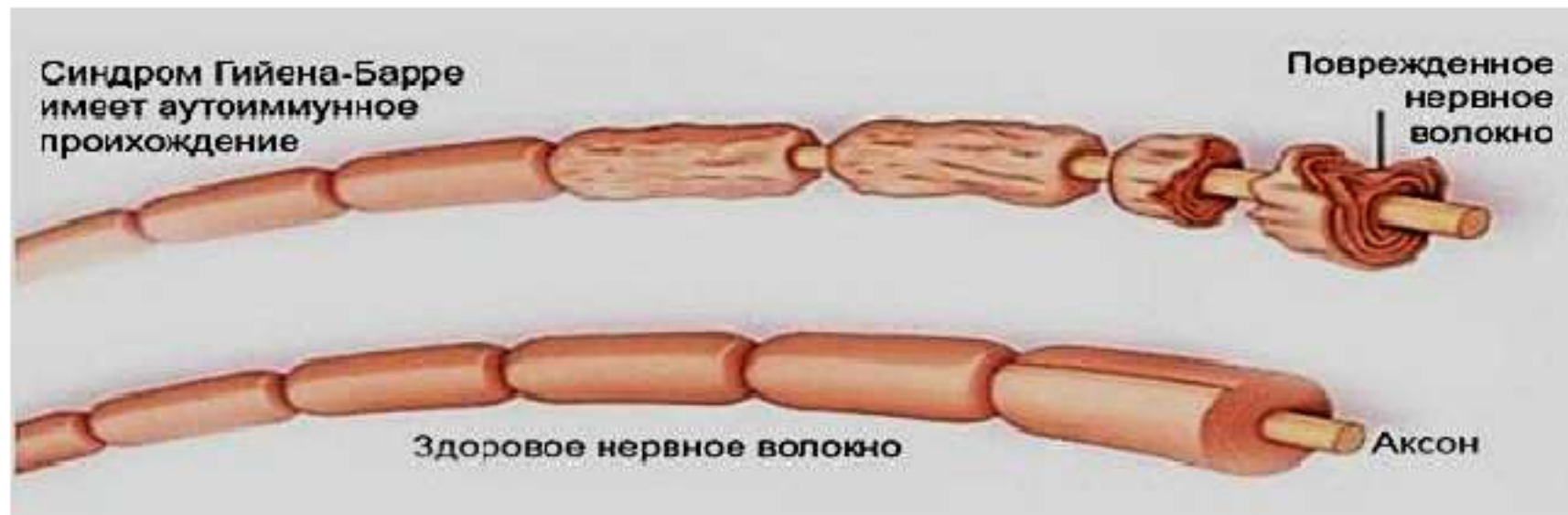
**профессор Р.Ц. Бембеева  
профессор Н.Н. Заваденко**

**Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики  
им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России**

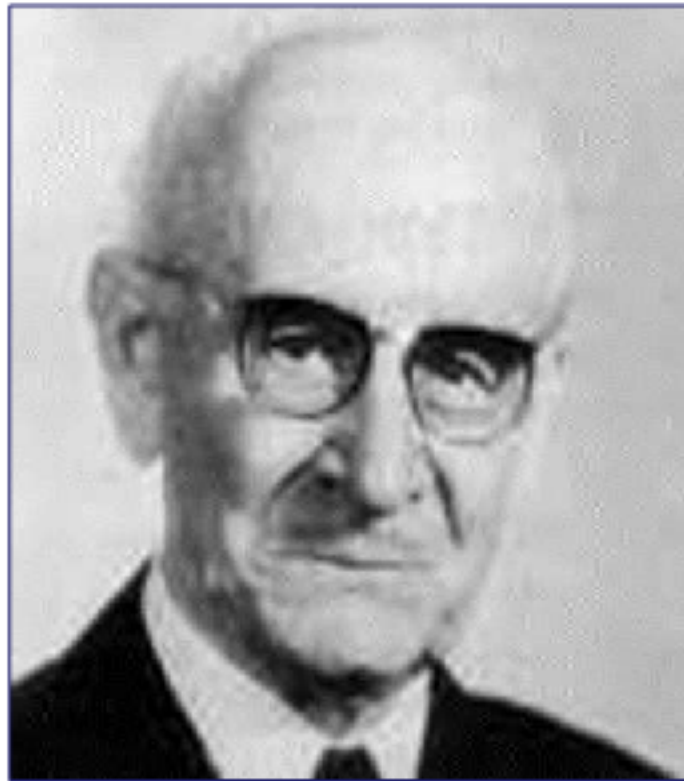
- 1. Определение**
- 2. Эпидемиология**
- 3. Этиология**
- 4. Патогенез**
- 5. Классификация**
- 6. Клиническая картина**
- 7. Диагностика**
- 8. Дифференциальный диагноз**
- 9. Принципы лечения**
- 10. Прогноз**

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

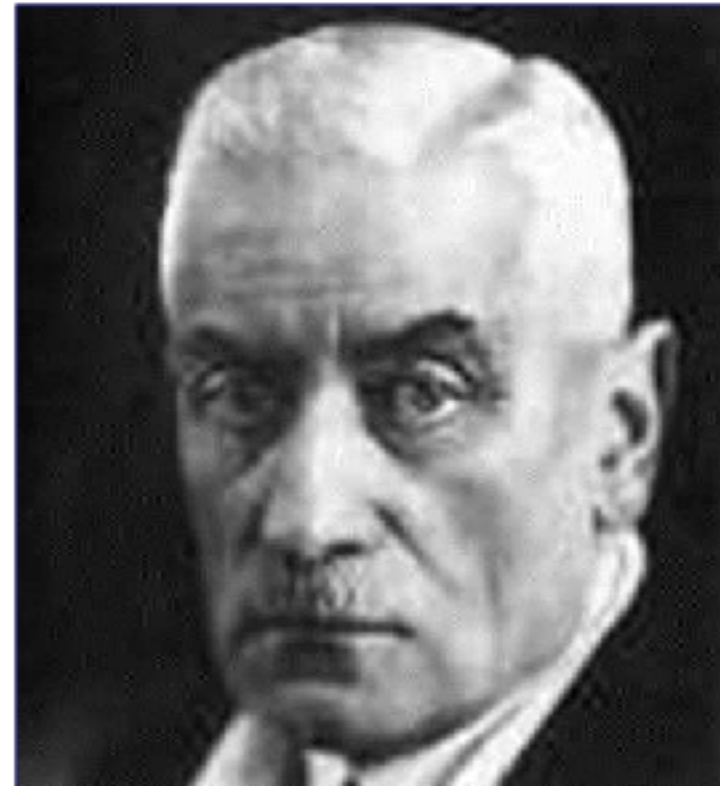
Синдром Гийена-Барре (Guillain-Barré syndrome) – аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, проявляющееся острой сенсомоторной полиневропатией и представляющее собой наиболее частую причину развития острых вялых параличей.



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ



Jean-Alexandre Barré



Georges Charles Guillain

**Острые аутоиммунные полиневропатии** классифицируются под эпонимом ***синдром Гийена-Барре***

(по фамилиям авторов, впервые описавших заболевание).

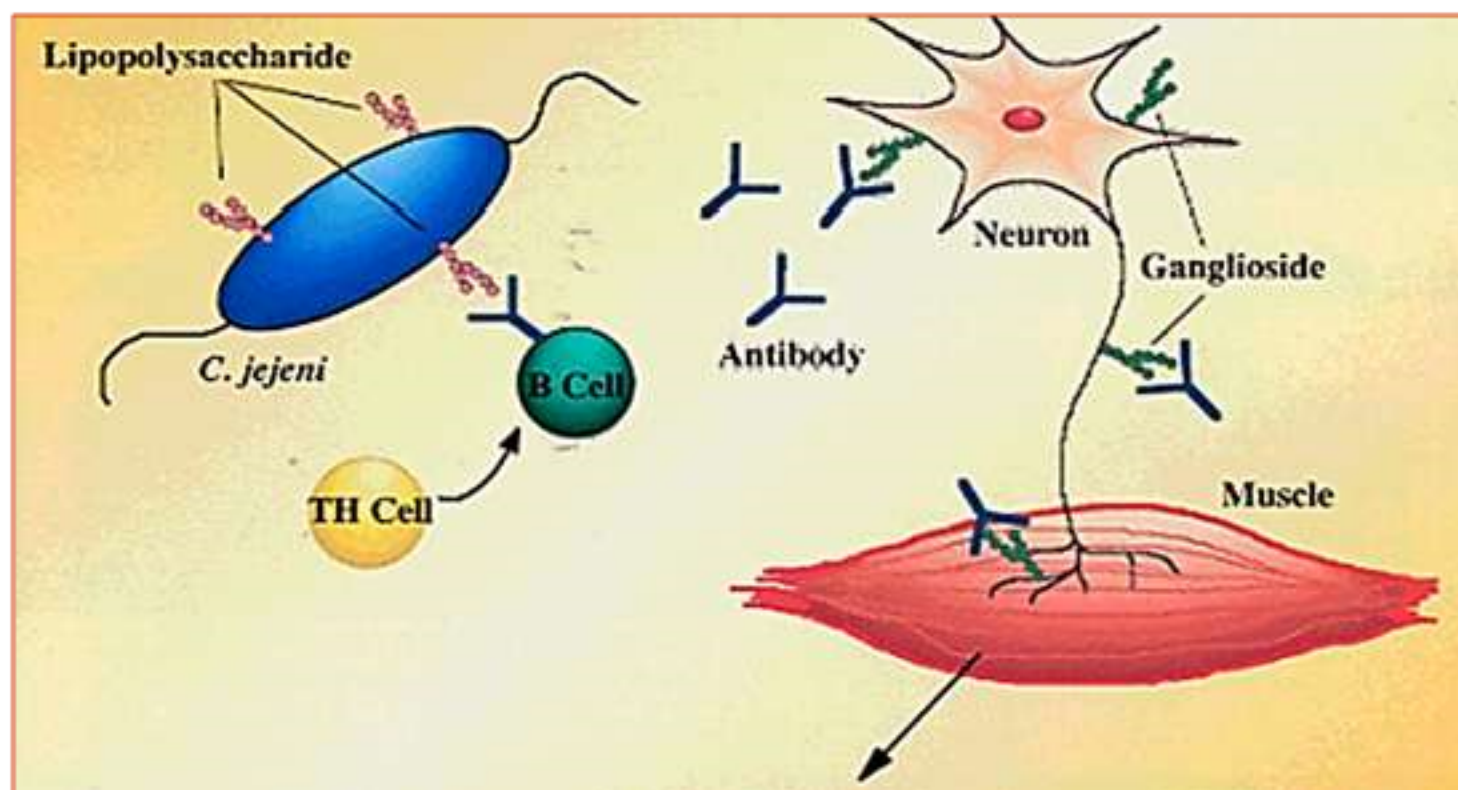
# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Синдром Гийена-Барре (СГБ) встречается как у взрослых, так и у детей, с незначительным преобладанием лиц мужского пола (М:Ж = 1,25:1).
- Заболеваемость среди взрослых составляет 1-2/100 тыс. населения/год, среди детей и подростков (до 18 лет) – 0,34-1,34/100 тыс. населения/год (Yuki N., Hartung H.P., 2012).
- В редких случаях СГБ встречается у детей грудного и младшего возраста.
- Заболеваемость после первого десятилетия жизни возрастает на 20% в каждые последующие 10 лет.

# ЭТИОЛОГИЯ

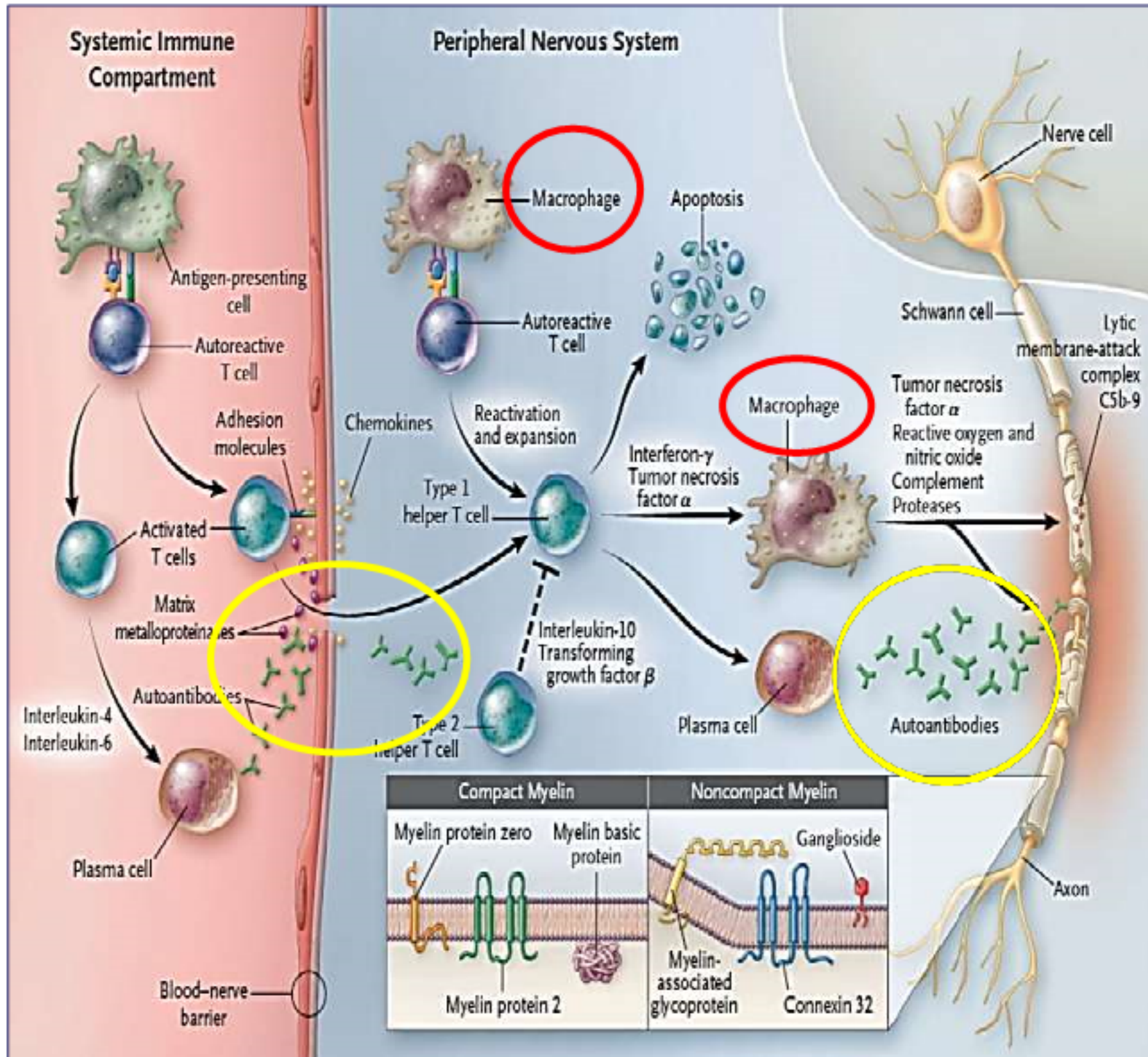
- Этиология СГБ не известна.
- Предполагается, что в основе заболевания лежат аутоиммунные механизмы, а роль пускового фактора отводится вирусам и бактериям.
- Основные триггеры аутоиммунного процесса:
  - Бактерия *Campylobacter jejuni*
  - Цитомегаловирус (CMV)
  - Вирус Эпштейна-Барр (EBV)
  - Бактерия *Mycoplasma pneumoniae*
  - Вирус гепатита E
  - Вирус Зика
- У небольшого числа пациентов СГБ развивается после других пусковых факторов: вакцинация, хирургическое вмешательство, травма, трансплантация костного мозга и др. (Van den Berg B. et al., Neurology, 2014).

# ПАТОГЕНЕЗ



- Предполагается, что антигенная схожесть оболочки инфекционного агента с отдельными структурными элементами периферических нервов (оболочка, аксон) обуславливает выработку специфических аутоантител (ААТ) и формирование циркулирующих иммунных комплексов, атакующих периферические нервы по механизму молекулярной мимикрии.
- У трети пациентов инфекционным триггером является *Campylobacter jejuni*, а молекулярная мимикрия между ганглиозидами и липосахаридами (эпитопы GM1, GM1b, GD1a, GQ1b, GalNAc-GD1a) данного микроорганизма способствует выработке антиганглиозидных антител. Высокие титры антиганглиозидных ААТ классов IgM, IgG и IgA, вступающие в реакции с эпитопами аксоплазматического отдела аксонов и миелиновой оболочки, обнаруживаются в сыворотке крови у 40% пациентов с СГБ.

# ПАТОГЕНЕЗ



Иницирующее событие приводит к активации клеточной и гуморальной иммунных систем.

## Клеточный иммунный ответ:

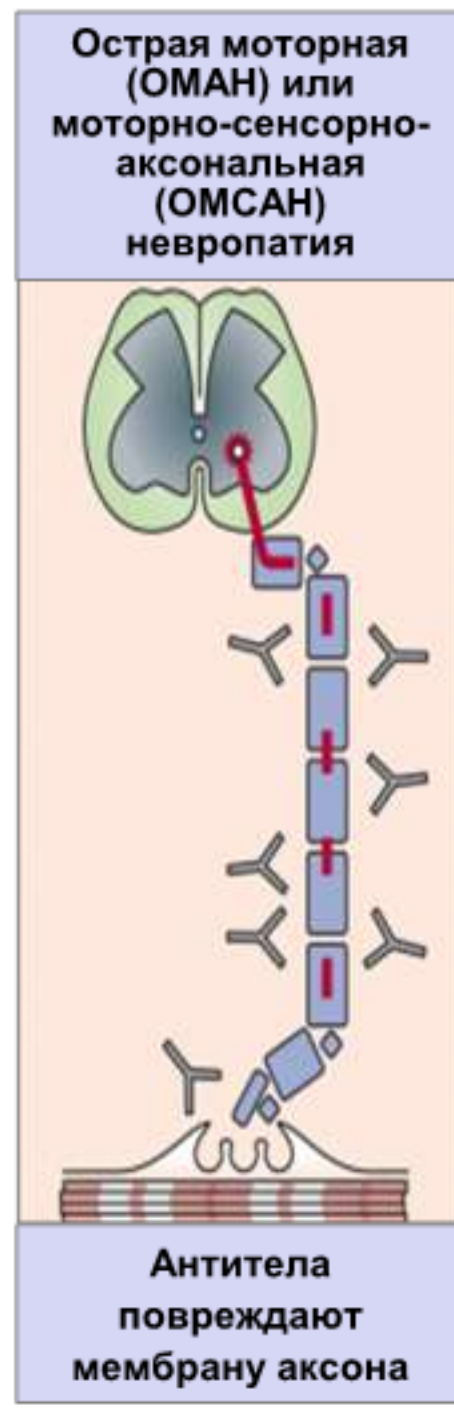
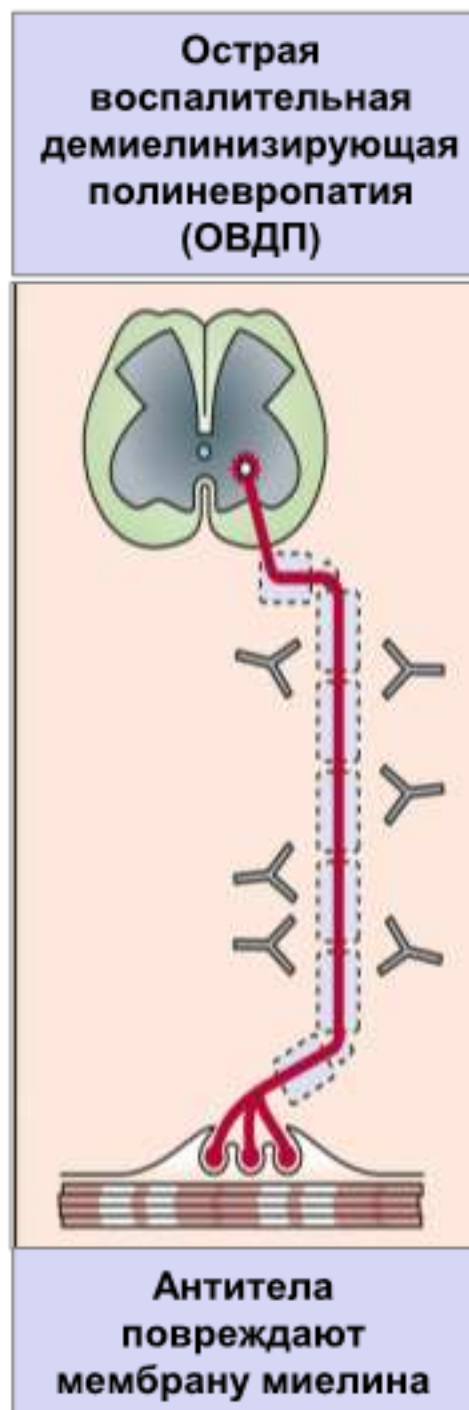
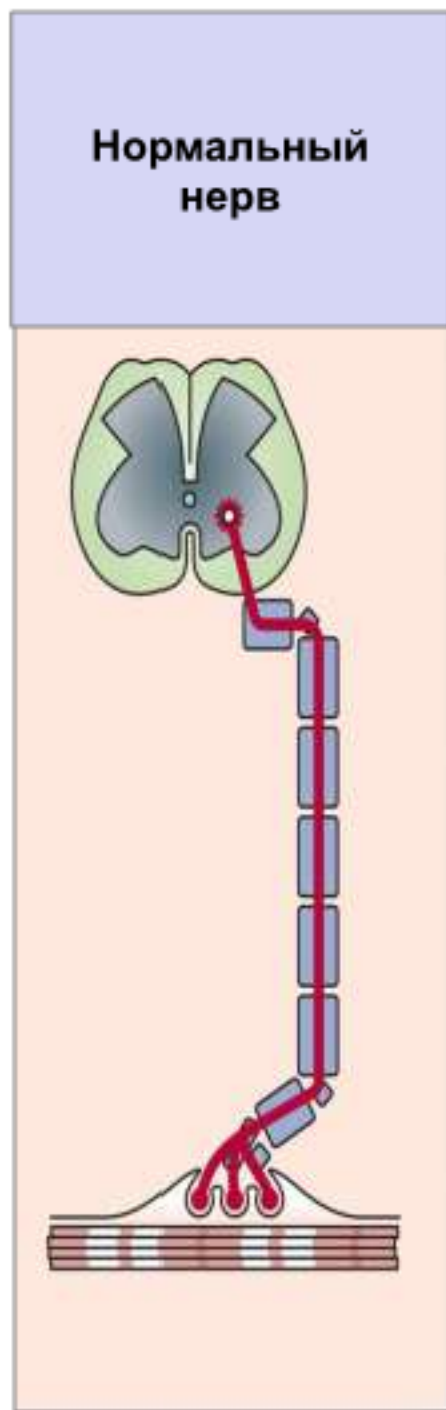
- Макрофаги, содержащие пусковые антигены, активируют Т-клетки.
- Активированные Т-клетки пересекают гемато-невральный барьер (ГНБ) и высвобождают медиаторы воспаления.
- Макрофаги активируют и высвобождают нейротоксические вещества, направленные против миелина.

## Гуморальный иммунный ответ

- ААТ проходят через ГНБ
- ААТ атакуют белки миелиновой оболочки.



# ПАТОГЕНЕЗ



Иммунный ответ может быть направлен на миелин или аксон периферического нерва, что приводит к **демиелинизирующей** или **аксональной** формам СГБ.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- Ранее **синдром Гийена-Барре** (СГБ) считался однородным заболеванием, но в настоящее время признано, что это **гетерогенное** состояние, имеющее несколько форм.
- Основные формы:
  - острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ОВДП),
  - острая моторная аксональная невропатия (ОМАН),
  - острая моторно-сенсорно-аксональная невропатия (ОМСАН),
  - синдром Миллера Фишера (СМФ).
- Каждая форма СГБ имеет свои отличительные клинические, патофизиологические и морфологические особенности.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

ФОРМА	% случаев СГБ	КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА
Классическая сенсо-моторная	30-85 %	Быстро прогрессирующая симметричная слабость (парез) с нарушением чувствительности при отсутствии или снижении сухожильных рефлексов, достигающие пика в течение 2 недель.
Моторная	5-70 %	Парез без нарушений чувствительности.
Парапаретическая	5-10 %	Парез ограничивается только ногами.
Фаринго-цервико-брахиальная	<5 %	Слабость глоточных, шейных и плечевых мышц без слабости мышц нижних конечностей.
Двусторонний паралич лица с парестезией	<5 %	Двусторонняя слабость мышц лица, парестезии и снижение рефлексов.
Сенсорная	<1 %	Острая или подострая сенсорная невропатия без других нарушений.
Синдром Миллера-Фишера	5-25 %	Офтальмоплегия, атаксия и арефлексия. Неполные формы с изолированной атаксией (острая атактическая невропатия) или офтальмоплегия (острая офтальмоплегия). Перекрывается с классическим сенсо-моторным СГБ примерно у 15% пациентов.
Стволовой энцефалит Бикерстаффа	<5 %	Офтальмоплегия, атаксия, арефлексия, пирамидные симптомы и нарушение сознания, часто перекрывается с сенсо-моторным СГБ.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

Классическая  
сенсо-моторная  
форма

Чисто  
моторная  
форма

Парапарети-  
ческая  
форма

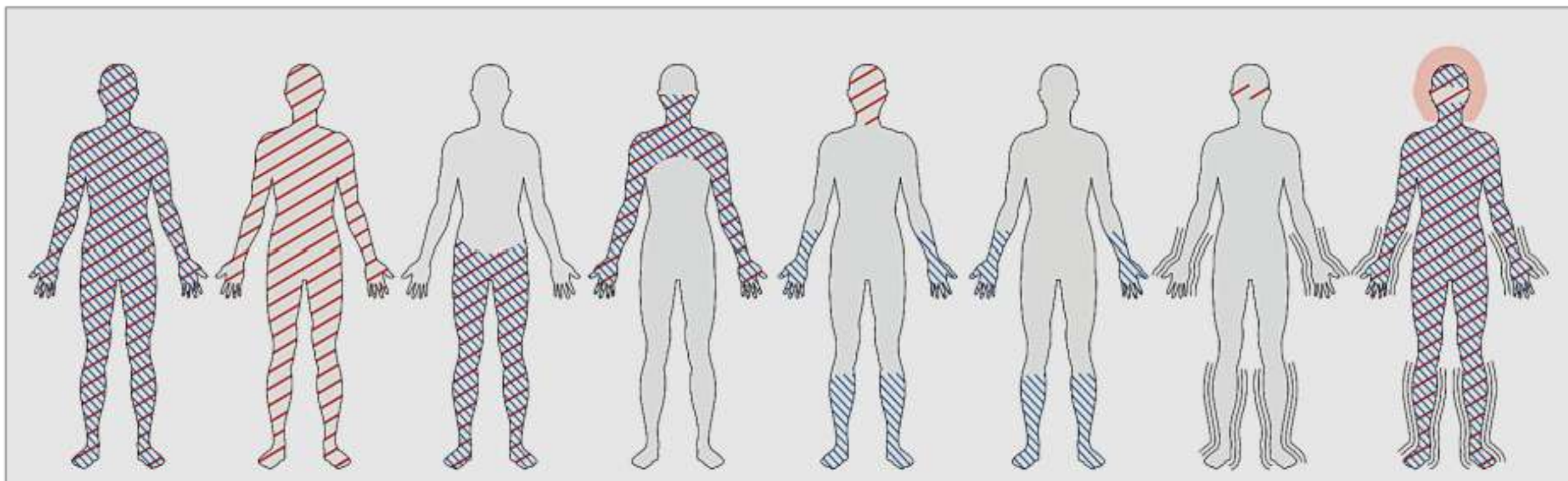
Фаринго-  
цервико-  
брахиальная  
форма

Двусторонний  
лицевой  
паралич с  
парестезиями

Чисто  
сенсорная  
форма

Синдром  
Миллера  
Фишера

Стволовой  
энцефалит  
Бикерстаффа



Двигательные  
нарушения



Чувствительные  
нарушения



Нарушения сознания



Атаксия

По Leonhard S.E. и соавт., 2019

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ (NINDS, 1990)

## Признаки, необходимые для постановки диагноза

- Прогрессирующая двусторонняя слабость рук и ног (первоначально могут быть задействованы только ноги);
- Отсутствие или снижение сухожильных рефлексов в пораженных конечностях (в какой-то момент клинического течения заболевания)

## Признаки, поддерживающие диагноз

- Прогрессирующая фаза длится от нескольких дней до 4 недель (обычно <2 недель)
- Относительная симметричность неврологических симптомов
- Умеренные чувствительные нарушения (отсутствуют при чисто моторной форме)
- Вовлечение ЧН, особенно часто двусторонний паралич мышц лица
- Вегетативная дисфункция
- Мышечная или корешковая боль в спине или конечностях.
- Повышенный уровень белка в ЦСЖ; не исключен и нормальный уровень белка.
- ЭНМГ-признаки моторной или сенсомоторной невропатии (нормальная электрофизиология на ранних стадиях не исключает постановки диагноза)

## Признаки, ставящие под сомнение диагноз

- Повышенное количество мононуклеарных или полиморфноядерных клеток в ЦСЖ ( $>50 \times 10^6$  /л)
- Выраженная, стойкая асимметрия слабости
- Дисфункция мочевого пузыря или кишечника в начале заболевания или весь период болезни.
- Тяжелая дыхательная дисфункция с ограниченной слабостью конечностей в начале болезни
- Чувствительные нарушения с ограниченной слабостью в начале
- Лихорадка в начале заболевания
- Пик заболевания <24 часов
- Четкий чувствительный уровень поражения, указывающий на повреждение спинного мозга.

# ОСТРАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

- ОВДП – прототип СГБ и является наиболее распространенной его формой.
- У 2/3 пациентов неврологические симптомы развиваются через 2-4 недели после респираторной или желудочно-кишечной инфекции.
- Классический дебют – парестезии в пальцах ног, за которыми следует симметричная или умеренно асимметричная слабость в ногах, распространяющаяся вверх с вовлечением мышц верхних конечностей, а в тяжелых случаях – дыхательной мускулатуры.

# ОВДП. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

- Мышечная слабость развивается остро и может в течение нескольких дней привести к параличу всех конечностей.
- Прогрессирование от нескольких часов до нескольких дней.
- Доминирующие симптомы у детей – боль и нарушение походки.
- У детей дошкольного возраста наиболее частые симптомы – отказ от ходьбы и боль в ногах.
- Боль обычно локализуется в спине и ногах.
- Черепные нервы: чаще всего страдают лицевые нервы, развивается двусторонняя слабость мышц лица.

# ОВДП. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

- Вегетативная дисфункция встречается примерно у 50% пациентов с ОВДП. Ее проявления:
  - нарушения сердечного ритма (асистолия, брадикардия, стойкая синусовая тахикардия, предсердная и желудочковая тахиаритмия);
  - ортостатическая гипотензия;
  - транзиторная или персистирующая гипертензия;
  - парез кишечника;
  - дисфункция мочевого пузыря;
  - гипергидроз.



# ОВДП. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

- Неврологический статус:
  - Симметричная слабость в конечностях со снижением или отсутствием сухожильных рефлексов и нарушениями походки.
  - Чувствительные расстройства: симптомы «раздражения» (боль или парестезии) могут быть выражены больше, чем симптомы «выпадения» (анестезия).
  - У некоторых больных начальная слабость в проксимальных отделах нижних конечностей или тазовые нарушения имеют сходство с симптомами повреждения спинного мозга.

# ОВДП. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

- Клиническое течение:
  - Более 90 % пациентов достигают пика симптомов в течение 2-4 недель, после чего наблюдается медленное восстановление нарушенных функций в течение недель - месяцев.
  - СГБ имеет монофазное клиническое течение, хотя у некоторых пациентов могут возникать рецидивы.
  - Клиническое течение СГБ у детей короче, чем у взрослых, и восстановление обычно более полное.
  - У пациентов, не нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, время восстановления самостоятельной ходьбы обычно составляет 43-52 дня у детей и 85 дней у взрослых.

# ОСТРАЯ МОТОРНАЯ АКСОНАЛЬНАЯ НЕВРОПАТИЯ (ОМАН)

- ОМАН характеризуется сезонностью и чаще связана с предшествующей инфекцией *Campylobacter jejuni*.
- ОМАН – чисто моторная форма СГБ.
- Отличается от ОВДП поражением преимущественно двигательных нервов и электрофизиологическим паттерном, подтверждающим аксональное повреждение.
- Клинические проявления сходны с ОВДП, хотя у большей части пациентов развивается дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких.

# ОСТРАЯ МОТОРНО-СЕНСОРНО-АКСОНАЛЬНАЯ НЕВРОПАТИЯ (ОМСАН)

- ОМСАН напоминает моторно-аксональный вариант, но характеризуется выраженными чувствительными нарушениями.
- Заболевание имеет тяжелое и длительное течение.
- Наблюдается преимущественно аксональное повреждение двигательных и чувствительных нервных волокон.
- У детей ОМСАН встречается редко.

# СИНДРОМ МИЛЛЕРА ФИШЕРА

- В 1956 г. канадский невролог Чарлз Миллер-Фишер описал 3 клинических случая с **офтальмоплегией, атаксией и арефлексией** и отнёс это заболевание к разновидности синдрома Гийена - Барре.
- Описанный им симптомокомплекс получил название синдрома Миллера - Фишера.
- Состав ЦСЖ и электрофизиологические особенности сходны с таковыми при ОВДП.

# ФАРИНГО-ЦЕРВИКО-БРАХИАЛЬНАЯ НЕВРОПАТИЯ

- Фаринго-цервико-брахиальный вариант СГБ характеризуется остро возникающей слабостью мышц глотки, гортани, шейных и плечевых мышц с нарушениями глотания. Иногда отмечается слабость мышц лица.
- Сила мышц нижних конечностей и сухожильные рефлексy обычно в норме.
- Считается, что он представляет собой локальную аксональную форму СГБ.
- У некоторых пациентов с данной формой заболевания выявляются ААТ IgG к GT1a, GQ1b или (реже) к GD1a.

# ЭНЦЕФАЛИТ БИКЕРСТАФФА

- Описан в 1951 г. английским неврологом Эдвином Бикерстаффом под названием «мезенцефалит и ромбэнцефалит». Им наблюдались три пациента с угнетением сознания, офтальмоплегией и атаксией.
- В 1957 г. Бикерстафф выделил синдром в отдельную нозологическую форму под названием «стволовой энцефалит».
- В 1978 г. термин «Энцефалит Бикерстаффа» был введён в одном из клинических руководств по неврологии (Bickerstaff E.R. Brain stem encephalitis, Bickerstaff's encephalitis. Handbook of clinical neurology, 1978).
- Энцефалит Бикерстаффа – стволовой энцефалит, сопровождающийся энцефалопатией, повышением сухожильных рефлексов в сочетании с офтальмоплегией и атаксией.
- Клинически сходен с синдромом Миллера - Фишера, выявляются анти-GQ1 АТ, при лечении эффективны ВВИГ и плазмаферез.

# ДИАГНОСТИКА

- Первоначальный диагноз синдрома Гийена-Барре (СГБ) основывается на клинической картине заболевания.
- Типичными клиническими признаками СГБ являются прогрессирующая, обычно симметричная или умеренно асимметричная мышечная слабость и отсутствие или угнетение глубоких сухожильных рефлексов.
- Слабость может варьировать от легких затруднений при ходьбе до почти паралича мышц всех конечностей, лицевых, дыхательных и бульбарных.



# ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ

- Анализ ЦСЖ в основном используется для исключения других причин, вызывающих мышечную слабость.
- Классическая изменения при СГБ – это сочетание повышенного уровня белка с нормальным количеством клеток (белково-клеточная диссоциация). Белок повышен из-за увеличения проницаемости гемато-неврального барьера на уровне проксимальных нервных корешков. Повышение белка варьирует от 45 мг/дл до 1000 мг/дл (0,45-10,0 г/л) .
- Уровень белка в ЦСЖ может быть нормальным у 30-50 % пациентов на 1-й неделе болезни, у 10-30 % – на 2-й неделе. Таким образом, нормальный уровень белка в ЦСЖ не исключает диагноза СГБ.
- Плеоцитоз (>50 клеток в 1 мкл) может указывать на наличие других заболеваний, лептоменингеальные метастазы, инфекционные поражения спинного мозга или нервных корешков. Умеренный плеоцитоз (10-50 клеток в 1 мкл) допустим для СГБ, но требует проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями.

# ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЯ

- Тщательное нейрофизиологическое исследование (ЭНМГ) позволяет диагностировать СГБ у детей в 90 % случаев в течение 1-й недели болезни.
- Ко 2-й неделе болезни изменения достаточно специфичны:
  - при демиелинизирующих формах СГБ – моторные блоки проведения возбуждения, замедление моторной и сенсорной нервной проводимости, удлинение дистальной латентности.
  - при аксональных формах СГБ: снижение амплитуды моторных (сенсорных) ответов при нормальных скоростях проведения.

# НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ

- Чувствительность МРТ позвоночника с контрастным усилением для диагностики СГБ у детей составляет > 90 %.
- На МРТ отмечается контрастное усиление корешков спинномозговых нервов, конского хвоста или корешков ЧН.
- МРТ позвоночника с введением гадолиния уже в первые недели болезни демонстрирует усиление корешков спинномозговых нервов и конского хвоста.
- В некоторых случаях усиление нервных корешков может быть отсрочено и наблюдается при повторной МРТ.
- Иногда отмечается усиление корешков ЧН, что указывает на диффузное поражение нервов.
- При УЗИ периферических нервов в начале заболевания могут выявляться увеличенные шейные нервные корешки, что указывает на их воспаление. Этот метод является ценным для постановки диагноза на ранних стадиях заболевания.

# АНТИГАНГЛИОЗИДНЫЕ АНТИТЕЛА

- Диагностическое значение определения сывороточного уровня анти-ганглиозидных АТ ограничено.
- Положительный результат теста может помочь в случаях, когда диагноз ставится под сомнение, но отрицательный результат теста не исключает СГБ.
- ААТ к GQ1b обнаруживаются у 90% пациентов с синдромом Миллера-Фишера, что представляет более высокую диагностическую ценность при подозрении на синдром Миллера-Фишера, чем в случаях классического СГБ или других его вариантов.
- При подозрении на СГБ лучше начинать терапию сразу, не дожидаясь результатов анализа крови на ААТ к ганглиозидам.

# Синдром Гийена - Барре и ассоциированные с его формами антиганглиозидные антитела

Клиническая форма	Антиганглиозидные антитела
Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП)	неизвестно
Острая моторно-сенсорная аксональная невропатия (ОМСАН)	GM1, GM1b, GD1a
Острая моторно-аксональная невропатия (ОМАН)	GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a
Синдром Миллера - Фишера (СМФ)	GQ1b, GT1a
Острая сенсорная полиневропатия	GD1b
Фаринго-цервико-брахиальная невропатия	GT1a
Синдром Миллера - Фишера/СГБ (смешанные синдромы)	GQ1b, GM1, GM1b, GD1a, Gal,Nac-GD1a

По Lancet 2005; 366: 1653-1666

АТТ к ганглиозидам рассматриваются в качестве специфических маркеров синдрома Гийена - Барре.

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

## Причины острого (подострого) вялого пареза/паралича у детей

- Полиомиелит
- Болезнь Лайма (боррелиоз)
- Ботулизм
- Спинальная мышечная атрофия
- Миелопатия
- Миастения Гравис
- Токсическая полиневропатия (уксусная кислота, таллий, органические фосфаты)
- Невропатия критических состояний
- Васкулит

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Миелопатии при компрессии спинного мозга или остром поперечном миелите можно спутать с СГБ, так как рефлексы могут быть угнетены в острой стадии поражения спинного мозга.
- Ранняя дисфункция кишечника и мочевого пузыря, уровень чувствительных нарушений указывают на миелопатию.
- На МРТ спинного мозга – его очаговое поражение.
- При СГБ часто встречается сильная боль в пояснице, что требует проведения МРТ спинного мозга.
- Усиление нервных корешков при контрастировании свидетельствует в пользу диагноза СГБ.

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Нарушения на уровне нервно-мышечного синапса (при ботулизме и миастении) могут сопровождаться острой слабостью, но при них отсутствуют чувствительные расстройства.
- При ботулизме часто наблюдаются мидриаз с ареактивным зрачком и склонность к запорам.
- Острый полимиозит, миопатия и невропатия критического состояния могут имитировать СГБ.
- Миопатический синдром и невропатия критического состояния могут развиваться у пациентов, находящихся на интенсивной терапии.



# ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Чем раньше начинается лечение, тем лучше прогноз.
- К основным методам лечения СГБ относятся следующие направления специфической терапии:
  - иммуноглобулины класса G (IgG) – внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ)
  - плазмаферез (ПФ)
- Лечение проводится всем больным в стадии нарастания клинических симптомов, независимо от исходной тяжести состояния.

# ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ВВИГ и ПФ должны назначаться пациентам детского возраста с СГБ с симптомами:
  - прогрессирующая слабость
  - ухудшение респираторного статуса или потребность в искусственной вентиляции легких
  - выраженный бульбарный синдром
  - неспособность ходить без посторонней помощи
- Общая доза ВВИГ для лечения СГБ у детей составляет 2 г/кг (назначается 1 г/кг в день в течение двух дней или по 400 мг/кг в течение пяти дней).
- Как правило, пациентам назначается только один курс ВВИГ.
- Второй курс ВВИГ показан пациентам с ограниченным ответом на начальный терапевтический курс.

# ПЛАЗМАФЕРЕЗ

- Действие метода основано на выведении из организма антител, направленных против структур периферических нервов.
- Плазмаферез наиболее эффективен в первые семь дней заболевания.
- Технически процедура является более сложной для детей младше двух лет.
- Выполняется в объемах, составляющих не менее 35-40 мл плазмы / кг массы тела за одну операцию и не менее 200-250 мл плазмы / кг массы тела на курс лечения.
- Количество процедур – 4-5 с интервалом не более суток для больных, требующих ИВЛ или не способных пройти более 5 метров с опорой или поддержкой.

# ПРОГНОЗ

- Тяжесть синдрома Гийена-Барре у детей четко не коррелирует с отдаленным исходом заболевания.
- В целом прогноз у детей с СГБ лучше, чем у взрослых.
- Полное долгосрочное выздоровление (например, с отсутствием неврологического дефицита или инвалидности, несмотря на остаточные симптомы) наблюдается у 85-92 % детей.
- Смертность составляет 3-4% и обычно связана с развитием дыхательной недостаточности или кардиологических осложнениям.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. Москва: Издательство Панфилова, БИНОМ, 2013, 1036 с.
2. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, т. 1, 880 с.
3. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. Москва: МК, 2016, 656 с.
4. Leonhard S.E., Mandarakas M.R., Gondim F.A.A. et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. Nature reviews Neurology, 2019; 15(11): 671-683
5. Бембеева Р.Ц., Заваденко Н.Н. Внутривенные иммуноглобулины в терапии аутоиммунных заболеваний нервной системы у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(8): 83-93