Синдром Гийена – Барре у детей: клинические особенности, тактика терапии



Карпович Е.И., д.м.н., Колпащикова О.В, к.м.н., Береснева Е.Е.

ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»,

Кафедра неврологии, психиатрии и наркологи ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Синдром Гийена-Барре

- Синдром Гийена-Барре (Guillain-Barré syndrome) острое поражение периферической нервной системы дизиммунной природы, характеризующееся быстро прогрессирующей мышечной слабостью с формированием вялых параличей и/или парестезии конечностей (монофазная иммуноопосредованная нейропатия).
- (КОД по МКБ-10 G.61.0)

Синдром Гийена-Барре у детей. Клинические рекомендации, 2016 г. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Кузенкова Л.М., Студеникин В.М., Куренков А.Л. И др.



История изучения синдрома Гийена-Барре

Впервые описан Jean-Baptiste Landry (1859)
4 случая острого восходящего паралича и смерти от дыхательной недостаточности



В 1916г Georges Guillian, Jean-Alexandre Barre, Andre Strohl описали 2 случая белково-клеточной диссоциации и заключили, что данный синдром, отличается от полиомиелита.



Эпидемиология Синдрома Гийена- Барре (СГБ)

- В настоящее время Синдром Гийена Барре ведущая причина острых вялых параличей среди детского населения по всему миру, в среднем составляя 52% в их структуре.
- По данным мировых исследований, частота СГБ у детей составляет 0,34 1,5 на 100 000 населения, у взрослых 0,4 4 на 100 000
- Распространенность СГБ по данных последних исследований 0,81 1,89 на 100000 (Benedetti L, Briani C, Beronio A, 2018)
- Пик заболеваемости у детей приходится на возраст 2,4,5 и 8 лет

СУПОНЕВА Н.А, ШАКАРЯН А.К, РАХТЕЕНКО А.В., , ПИРАДОВ М.А. и др.

Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома Гийена-Барре у детей . Детские инфекции 2015, №3, с.17 — 26

Benedetti L, Briani C, Beronio A, Increased incidence of axonal Guillain-Barré syndrome in La Spezia area of Italy: A 13-year follow-up study. J Peripher Nerv Syst. 2018 Nov 13.

Этиология синдрома Гийена-Барре

- тиологические факторы неизвестны идиопатическая полиневропатия.
- Инфекция дыхательных путей или ЖКТ
 предшествует у 87% детей. (Артемьев Д.В., 2001,
 McGrogan A, Madle GC, 2009, Nobuhiro Yuki, 2012)
- **■**Инфекции полости рта 6,1%

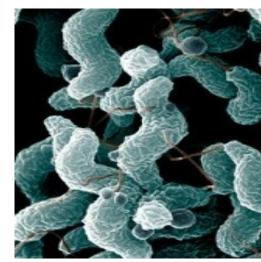
Время начала после инфекции – 3 – 15 дней.



Этиология синдрома Гийена-Барре

Основные возбудители

- •Compylobacter jejuni обнаруживается у 1/3 больных с СГБ (Артемьев Д.В, 2001, Студеникин В.М., Шелковский В.И 2012, Ј Jasem, 2013,2014)
- Mycoplasma pneumonia
- Цитомегаловирус
- Вирус Epstein-Barr
- •Haemophilus influenzae типа b



PS. Результат бактериологического обследования может быть отрицательным к моменту появления неврологических расстройств

Результаты анализа факторов, предшествующих развитию СГБ у детей

В качестве триггеров учитывались заболевания, перенесенные в течение месяца до манифестации СГБ.

- **Респираторные инфекции 48%**,
- •Кишечные инфекции были очень редки 3%
- •Предшествующие травмы и переохлаждение 3%.
- •Отсутствие четких триггеров в преморбидном периоде 42%
- Реже всего дети заболевали осенью

СУПОНЕВА Н.А, ШАКАРЯН А.К, РАХТЕЕНКО А.В., , ПИРАДОВ М.А. и др.

Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома Гийена-Барре у детей. Детские инфекции 2015, №3, с.17 – 26

Роль вакцинации в развитии синдрома Гийена-Барре

Вопрос о роли профилактической иммунизации в возникновении СГБ у детей не решен.

В современных исследованиях не обнаружена связь СГБ с вакцинацией

Baxter R, Bakshi N. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. Clin Infect Dis. 2013 Jul;57(2):197-204

DeStefano F. Bodenstab HM Offit PA. Principal Controversies in Vaccine Safety in the United States. Clin Infect Dis.2019 [Epub ahead of print]

Основные варианты синдрома Гийена-Барре

- Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
- Острая моторная аксональная полиневропатия
- Острая моторно-сенсорная аксональная ПНП
- Синдром Миллера-Фишера

Аксональный вариант СГБ впервые описан Thomas Feasby в 1986г

Описан в работах Dyck PJ. 1993, Griffin JW, 1995.

В 1997 году – особенности аксонального варианта СГБ у детей были описаны Карпович Е.И., Колпащиковой О.В., Густовым А.В, Лукушкиной Е.Ф. в статье «Клинико-электронейромиографическая характеристика острых воспалительных полиневропатий у детей» в Журнале неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова

Частота встречаемости различных клинических вариантов синдрома Гийена – Барре у детей

Страна	Аксональный вариант	Демиелинизирующий вариант
Европа и Северная Америка	4 – 5%	80 – 90%
Южная Америка и Азия	30 – 47%	50 - 60%
Китай	60 - 65%	30 – 35%
Израиль	33,5	60 - 62%
Россия	23%	77%

Benedetti L, Briani C, Beronio A, Increased incidence of axonal Guillain-Barré syndrome in La Spezia area of Italy: A 13-year follow-up study. J Peripher Nerv Syst. 2018 Nov 13.

Hafsteinsdóttir B, Ólafsson. Incidence and outcome of Guillain-Barré syndrome in Iceland: A population-based study. EActa Neurol Scand.2018 Nov;138(5):454-458

Yosha-Orpaz N, Aharoni S. Atypical Clinical Presentations of Pediatric Acute Immune-Mediated Polyneuropathy. J Child Neurol. 2019 Jan 23

СУПОНЕВА Н.А, ШАКАРЯН А.К, РАХТЕЕНКО А.В., , ПИРАДОВ М.А. и др. Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома Гийена-Барре у детей. Детские инфекции 2015, №3, с.17 – 26

Основные клинические формы СГБ:



Синдром Гийена-Барре: клинические формы			
Форма СГБ	Частота		
Острая воспалительная демиелинизирующая ПНП (ОВДП)	65–90 %		
Острая моторная <u>аксональная</u> невропатия (ОМАН)	5–10 %		
Острая моторно-сенсорная <u>аксональная</u> невропатия (ОМСАН)	5-8 %		
С-м Миллера Фишера (глазодвигательные нарушения:	2-3 %		

(двухстороннии птоз, диплопия, офтальмоплегия, атаксия, арефлексия без мышечной слабости) < 1 % Сенсорная полиневропатия <1 % Фаринго-цервико-брахиальная (птоз, слабость мышц лица,

фарингеальная слабость, парез сгибателей шеи, распространение на мышцы рук

Острая пандизавтономия – основная причина летальности из за

прогрессирующих нарушений дыхания и кардиоваскулярных

расстройств (1,3 – 6%)

Клинические проявления дебюта синдрома Гийена – Барре у детей

- Боли в конечностях (68%), чаще диффузные
- Мышечная слабость в ногах (65%),
- Нарушения походки (подволакивание стоп, прихрамывание на одну ногу, затруднения при подъеме или спуске по лестнице) – 52%
- Нижний парапарез 77%
- Тетрапарез в 23% случаев.
- Симметричные парезы 100% случаев
- Симптомы поражения краниальных нервов -23%
- Чувствительные расстройства 13%
- Наиболее информативными в отношении изменений ЦСЖ оказались первая и третья недели заболевания
- Нарастание симптоматики должно прекратиться к концу 4-й недели от дебюта болезни

СУПОНЕВА Н.А, ШАКАРЯН А.К, РАХТЕЕНКО А.В., , ПИРАДОВ М.А. и др.

Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома Гийена-Барре у детей. Детские инфекции 2015, №3, с.17 – 26

Неполные формы синдрома Миллера-Фишера (N. Yuki,2012)

- Острый офтальмопарез без атаксии
- Парез 6 пары ЧМН с парестезиями
- Острый мидриаз
- Острая полиневропатия с атаксией (без офтальмоплегии)
- Атактический СГБ
- Острая сенсорная ПНП с атаксией

 Специфичный иммунологический маркер СМФ - высокий титр антигликолипидных аутоантител GQIb (у 90% больных)

Варианты синдрома Гийена – Барре (N. Yuki,2012)

- **Краниальный полиневрит** (AK Meena, SV Khadilkar, 2011)
- Би брахиальный вариант (слабость и арефлексия в верхних конечностях
- Нижний вялый парапарез
- Roppers вариант билатеральный парез 6 и 7 пар ЧМН (Inaloo S, Katibeh P., 2014)

Атипичные проявления синдрома **Г**ийена – Барре у детей

- Описание аксонального варианта СГБ с высокими рефлексами Tosun A, Dursun S, Akyildiz UO, Oktay S, Acute Motor-Sensory Axonal Neuropathy With Hyperreflexia in Guillain-Barre Syndrome. J Child Neurol. 2014 Apr 2.
- Ассиметричная слабость в конечностях у 23% детей
- Не жаловались на слабость 33,5% детей
- Нормальные рефлексы у 28%
- Развитие хронической воспалительной полиневропатии у 25%

Yosha-Orpaz N, Aharoni S, Rabie M .Atypical Clinical Presentations of Pediatric Acute Immune-Mediated Polyneuropathy. J Child Neurol. 2019 Jan 23

Современные исследования по проблеме синдрома Гийена-Барре (СГБ) у детей

- СГБ в сочетании с острым рассеянным энцефаломиелитом

 Korupolu R, Hack N, Rehabilitation outcomes after combined acute disseminated encephalomyelitis and Guillain-Barrésyndrome in a child: a case report. J Pediatr Rehabil Med. 2014;7(3):267-72.
- СГБ в сочетании с острым поперечным миелитом и миозитом у подростка

Topcu Y, Bayram E, Karaoglu P, . Coexistence of myositis, transverse myelitis, and Guillain Barré syndrome following Mycoplasma pneumoniae infection in an adolescent. Journal of Pediatric Neurosciences. 2013;8(1):59-63.

Развитие СГБ у ребенка с лобной эпилепсий и васкулитом

Прыгунова Т.М , Карпович Е.И, Чернигина М.Н, Ельшина О.Д, Береснева Е.Е СЛУЧАЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА ГИЙЕНА–БАРРЕ У ПАЦИЕНТКИ С ЛОБНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ВАСКУЛИТОМ. Пермский медицинский журнал, 2015 том XXXII № 5

Современные исследования прогностических факторов при синдроме Гийена – Барре у детей

- Аксональный и демиелинизирующий варианты СГБ не отличались по тяжести двигательных расстройств
- Электрофизиологические изменения не влияли на прогноз
- Факторы определяющие прогноз восстановления:

Длительность и распределение мышечной слабости, Длительность госпитализации Время пребывания на ИВЛ

Bahadır Konuşkan, Çetin Okuyaz, Bahar Taşdelen. Electrophysiological Subtypes and Prognostic Factors of Childhood Guillain-Barré Syndrome. Noro Psikiyatr Ars 2018 Sep; 55(3): 199–204.

Электронейромиография в диагностике синдрома Гийена – Барре

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – А)

ЭНМГ методика	Анализируемые показатели			
1. Анализ F-волны	Временная дисперсия или блок проведения возбуждения; Латентность F-волны превышает верхнюю границу нормы более чем на 20%.			
2. Анализ скорости проведения импульса по моторным волокнам нервов	Скорость распространения возбуждения менее 90% от нижней границы нормы, или менее 85% при амплитуде М-ответа в дистальной точке менее 50% от нижней границы нормы; Дистальная латентность М-ответа превышает верхнюю границу нормы более чем на 10%,			
3. Анализ амплитуды М-ответа	Амплитуда М-ответа в дистальной точке более чем на 10% ниже нижней границы нормы, в двух нервах амплитуда М-ответа в дистальной точке составляет 80% и менее от нижней границы нормы.			

синдрома Гийена – Барре

ЭНМГ методика	Анализируемые показатели
4.Анализ мигательного рефлекса	Оценка проводимости по тройничному и лицевому нервам
5. Стимуляция добавочных нервов (метод Cherington M)	Оценка состояния бульбарной группы ЧМН
6. Стимуляция диафрагмальных нервов (метод Davis JN)	Прогноз дыхательных расстройств
7. Сенсорная ЭНМГ	Оценка состояния сенсорных волокон нервов

Нарушение проводимости по добавочным и диафрагмальным нервам - высокий риск развития бульбарного синдрома, дыхательных и кардиоваскулярных расстройств. (Карпович Е.И, Колпащикова О.В, 2004г)

Электронейромиография в диагностике синдрома Гийена – Барре



Одним из показателей ЭНМГ, рано реагирующим на различные изменения проведения по периферическим нервам, является нейрофизиологический аналог ахиллова рефлекса — H-рефлекс

В раннем периоде (первые 5–7 суток) ЭНМГ показатели могут не отличаться от нормы

Войтенков В.Б., Климкин А.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Нейрофизиология синдрома Гийена – Барре у детей // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 50–57.

Остаточные клинические симптомы у пациентов, перенесших с-м Гиена-Барре (результаты исследования через 1 -11 лет после заболевания)

Выявлены - у 65% пациентов, из них

- **п**арестезии 38%,
- •Неустойчивость походки в темноте 37%,
- **■**Болезненные ощущения в кистях и стопах 24%,
- **•**Слабость в конечностях 26%.
- **■**Резкое снижение школьной успеваемости 26%
- Стойкий неврологический дефицит 20%
 (двусторонний парез лицевого нерва, вялые парезы)

J Peripher Nerv Syst. 2014 Jun;19(2):121-6. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. Roodbol J, Aarsen FK, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC.

В настоящее время чётко определены принципы мониторинга и тактика лечения синдрома Гийена-Барре (Клинические рекомендации, 2016г)

Синдром Гийена-Барре – неотложное состояние, в остром периоде которого невозможно прогнозировать развитие симптомов.

Дети с подозрением на синдром Гийена-Барре любой степени тяжести в остром периоде нуждаются в госпитализации.

Дети с СГБ должны быть госпитализированы в инфекционный стационар.

Длительность госпитализации не менее 1 месяца так как, в течение этого времени возможно нарастание неврологической симптоматики и высока вероятность перевода ребенка в отделение реанимации для проведения ИВЛ.

Тактика лечения синдрома Гийена Барре у детей

- Курсовая внутривенная иммунотерапия с применением стандартного человеческого иммуноглобулина с содержанием IgG >95% Сила рекомендаций 1; достоверность доказательств А)
- Основные режимы назначения ВВИГ детям с СГБ
- 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

У детей приоритетным считается применение 10% ВВИГ

так как высокая концентрация IgG снижает нагрузку объемом, и приводит к значительному сокращению продолжительности инфузий

Проведение плазмафереза

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Тактика лечения синдрома Гийена Барре у детей

Назначение кортикостероидов в лечении СГБ недопустимо,

- •Они не эффективны;
- •Обеспечивают дополнительную иммуносупрессию и риск вторичных инфекций;
- Удлиняют период восстановления;
- •Увеличивают риск остаточных явлений;
- •Увеличивают риск развития побочных эффектов гипокалиемии, гипергликемии, артериальной гипертензия и др.
- Кортикостероиды используются для лечения синдрома Миллера-Фишера, острой панавтономной нейропатии, острой моторно-сенсорной аксональной нейропатии и стволового энцефалита Бикерстаффа

Тактика лечения синдрома Гийена Барре у детей

- Новая тактики лечения СГБ у пациента на ИВЛ. Метод zipper (застежки молнии)
- После установки диагноза назначение плазмафереза, в конце сессии плазмафереза – немедленное введение иммуноглобулина 400 мг/кг.
 Всего 5 курсов

Kesici S, Tanyıldız M, Yetimakman F, Bayrakci BA Novel Treatment Strategy for Severe Guillain-Barré Syndrome: Zipper Method. J Child Neurol. 2019 Jan 29

Выбор оптимального препарата внутривенного иммуноглобулина

- Вирусная безопасность
- Содержание Ід класса G не менее 95%
- Минимальное содержание в препарате IgA (≤ 2.5 мг/мл) уменьшение риска анафилактических реакций
- Возможность проведения высокодозной терапии (нет ограничений по разовой и суточной дозе)
- Форма выпуска (лиофилизат или готовый р-р)
- Условия хранения
- Максимально допустимая скорость введения
- Используемый стабилизатор

Привиджен® – это...

...иммуноглобулин человека нормальный в виде 10% раствора для в/в введения

В 1 мл препарата содержится:

- · США (FDA) 2007
- · EC (EMA) 2009
- · РФ 2014





Наименование компонентов	Количество
<u>Действующее вещество</u>	
Белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98 %:	100 мг
IgG167.8%	инимальное
IgG228.7%	среди всех
IgG32.3%	ВВИГ
IgG41.2%	
Максимальное содержание IgA	0.025 мг/мл
Вспомогательные вещества	
L-ПРОЛИН - инновация: надёжный стабилизатор	20 0 мг
gG в растворе	28,8 мг
Длительное хранение (до 3х лет) без использования холодильника	
Вода для инъекций	q.s. до 1 мл

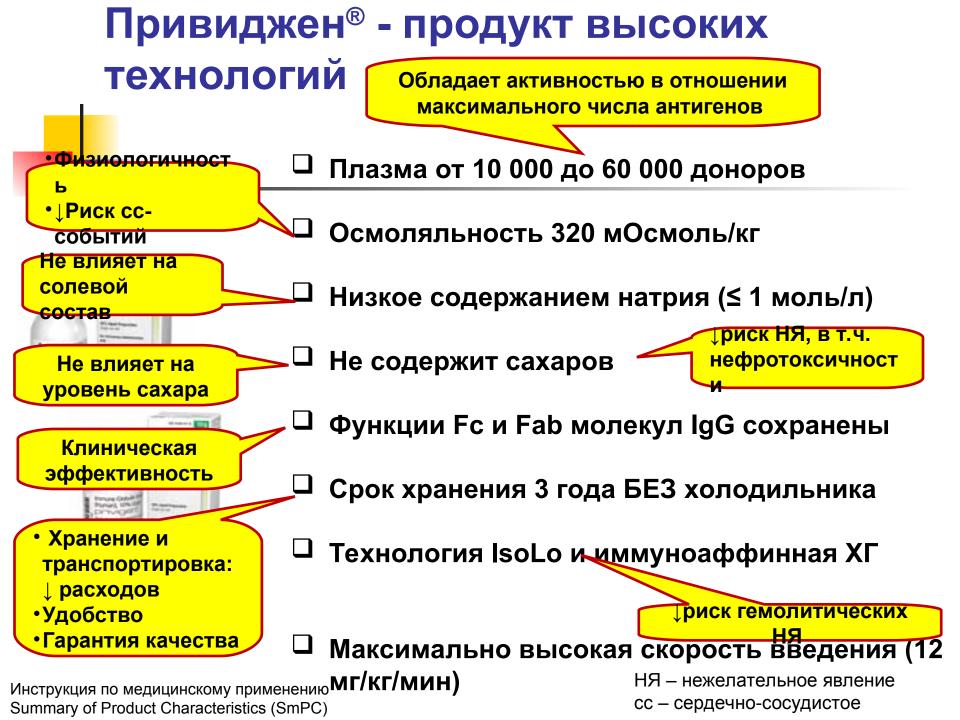
Инструкция по медицинскому применению

Скорость введения 10% иммуноглобулина значительно выше, чем 5% ВВИГ

ввиг	Привиджен 10%, Октагам 10%	Гамунекс 10%	Интратект 5%	И.Г.Вена 5%	
Максимально разрешённая скорость инфузии (мл/кг м.т./ ч)	7,2	4,8	1,9	1,85	
Расчётное время, требуемое для введения дозы 28г IgG на максимальной скорости (мин)	33,3	50	250	260	

Источник: Инструкции по медицинскому применению

Т.В.Латышева с соавт. Тер Архив, 2016;4:82-87.





ТЕРАПИЯ

Заместительная

- □ Первичные иммунодефициты:
 - врожденная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия
 - · общая вариабельная иммунная недостаточность
 - · тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
 - · синдром Вискотта-Олдрича
- □ Множественная миелома
- □ Хронический лимфоидный лейкоз

- <u>Иммуномодулирующая</u>
- Уидиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- □ Синдром Гийена-Барре
- □ Болезнь Кавасаки

УХронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии

- □ Врожденный СПИД у детей при наличий регистрационные исследования (РКИ) рецидивирующих инфекций
- □ Симптоматическая гипогаммаглобулинемия Инструкция по медицинскому применению

Привиджен®: показания

Инструкция по медицинскому применению

Заместите пьная терапия у взрослых, детей и подростков (0-18

п<mark>ервичных и имунодефицитах (ПИД), таких как, но не ограничиваясь:</mark>

врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия;

общая вариабельная иммунная недостаточность;

тяжелая комбинированная иммунная недостаточность;

синдром Вискотта-Олдрича;

лет) при

вторичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь:

множественная миелома со вторичной гипогаммаглобулинемией и

рецидивирующими бактериальными инфекциями;

•хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной

гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями;

-гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией

гемопоэтических стволовых клеток;

врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) при

наличии рецидивирующих инфекций;

симптоматическая гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к

основному заболеванию или лечению.

Иммуномодулирующая терапия у взрослых,

детей и подростков (0-18 лет) при:

идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП)

у пациентов при высоком риске кровотечений или

перед хирургическими вмешательствами с целью

коррекции количества тромбоцитов;

синдроме Гийена-Барре;

болезни Кавасаки;

хронических воспалительных

демиелинизирующих полинейропатиях

Привиджен[®] : входит в Перечень ЖНВЛП и Перечень ОНЛС (ДЛО)

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р

ПЕРЕЧЕНЬ

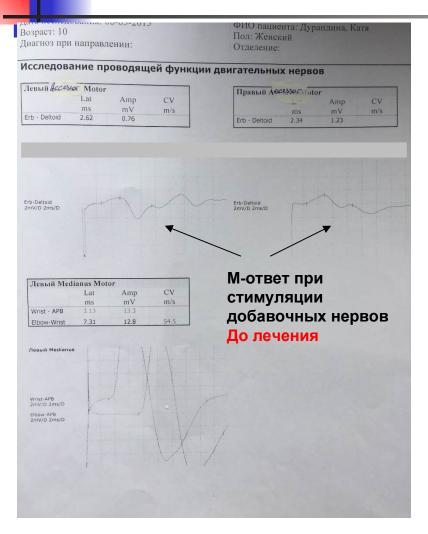
жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год

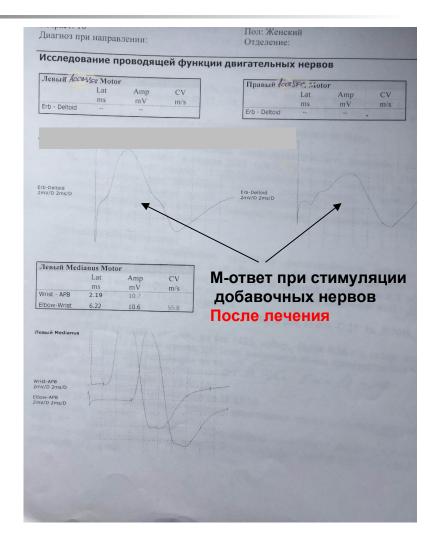
ПЕРЕЧЕНЬ

лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций

Код А	ТХ Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы	Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
J06B	иммуноглобулины			J06BA	иммуноглобулины, нормальные человеческие	иммуноглобулин человека нормальный*	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий;
J06BA	иммуноглобулины, нормальные человеческие	иммуноглобулин человека нормальный				100.000	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; раствор для внутривенного введения; раствор для инфузий

Исследование проводимости по добавочным нервам у девочки с синдромом Гийена – Барре до и после лечения внутривенным иммуноглобулином (привидженом)





Фармакоэкономический анализ затрат при использовании привиджена и плазмофереза в дечении синдрома Гийена - Барре

- Фармакоэкономический анализ демонстрирует сопоставимые затраты при применении ВВИГ и ПФ у детей в России.
- При комбинированном лечении СГБ плазмоферезом (стоимость 10 дневного курса 222626 рублей) с последующим назначением иммуноглобулина (стоимость 5 дневного курса 212603 руб) не выявлено отличий по клиническому эффекту при чистом использовании ВВИГ, а экономические затраты были естественно выше
- Меньшее количество осложнений, удобство использования и хороший профиль безопасности и переносимости делают ВВИГ более предпочтительным в этой группе пациентов.

ШАКАРЯН А.К. РАХТЕЕНКО А.В., ЯГУДИНА Р.И., КУЛИКОВ А.Ю., СЕРПИК В.Г.МИТРОФАНОВА И.В. ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ С УЧЕТОМ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ ИМ. С.С. КОРСАКОВА. Том: 118, Номер: 3 Год: 2018 Страницы: 39-45

