МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»

СИНДРОМ ГІЙЄНА-БАРРЕ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2023

UB
ДП "Державний експертний центр МОЗ України"
№1085/21-23 від 26.05.2023
КЕП: БАБЕНКО М. М. 26.05.2023 16:53
385E960700000000000000000000000000000001
Сертифікат дійсний з 25.05.2022 12:51 до 23.05.2024 23:59

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здороа'я України, голова робочої групи;
Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;
Гріценко Олександр Володимирович	заступник начальника Фармацевтичного управління-начальник відділу з питання якості та доступності лікарських засобів, їх раціонального застосування Фармацевтичного управління Міністерства охорони здоров'я України;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Кальбус Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Яцишин Роман Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейко Івано-Франківського національного медичного університету;
Панасюк Олена Леонідівна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою), заступник голови робочої групи з клінічних питань;

Семеряк Орест Михайлович	керівник центру нервово-м'язових захворювань комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);
Тер-Вартаньян Семен Христофорович	головний лікар медичного центру товариства з обмеженою відповідальністю «Інститут ревматології» (за згодою);
Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Личко Володимир Станіславович	доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (http://www.moz.gov.ua) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (https://www.dec.gov.ua/mtd/home/).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти:

Мяловицька Олена Анатоліївна	д.мед.н., професор, професор кафедри внутрішньої медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;
Товажнянська Олена Леонідівна	д.мед.н., професор, завідувачка кафедри неврології Харківського національного медичного університету.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови 2

Перелік скорочень 5

Передмова мультидисциплінарної робочої групи 6

Вступ 7

Методи 11

Коли підозрювати СГБ 13

Як діагностувати СГБ 18

Коли переводити у відділення інтенсивної терапії 22

Коли починати лікування 23

Варіанти лікування 24

Моніторинг прогресування захворювання 25

Ведення ранніх ускладнень 26

Ведення при клінічному прогресуванні 27

Прогнозування кінцевого результату 27

Планування реабілітації 28

Висновки 29

Список літератури 30

Перелік скорочень

ВВІГ – внутрішньовенний імуноглобулін

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

МРТ – магнітно-резонансна томографія

СГБ – синдром Гійєна-Барре

СЕБ – стовбуровий енцефаліт Бікерстафа

СМР – спино-мозкова рідина

СМФ – синдром Міллера-Фішера

см H_2O – сантиметр водного стовпа

ПНС – периферична нервова система

ПЛФ – пов’язана з лікуванням флюктуація

ЦНС – центральна нервова система

CIDP – хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія

AIDP – гостра запальна демієлінізуюча поліradикулонейропатія

AMAN –гостра моторна аксональна нейропатія

AMSAN – гостра мотосенсорна аксональна нейропатія

Anti-GQ1b-антитіла до гангліозиду 1 b

EGRIS –шкала респіраторної недостатності при синдромі Гійєна-Барре

EQOS – європейська група організації досліджень

mEGOS – модифікована шкала Erasmus GBS

MFS – модифікована шкала Френчай

NINDS – Національний Інститут Неврологічних Розладів та Інсульту

REFS – шкала оцінки переміщення пацієнта

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) є результатом адаптації для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови ***European Academy of Neurology/*** **EVIDENCE-BASED GUIDELINES: Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps/ Nature review Neurology volume 15 | NOVEMBER 2019 | 671**, *що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам та дітям з синдромом Гійєна-Барре (СГБ) та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних, лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.*

Пропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Клінічна настанова щодо надання медичної допомоги пацієнтам з СГБ має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта з урахуванням клінічного варіанту СГБ, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps

Вступ

Синдром Гійєна-Барре (СГБ) є рідкісним, однак потенційно фатальним, імуно-опосередкованим захворюванням периферичних нервів та нервових корінців, для якого тригером зазвичай є інфекції. Таким чином, частота СГБ може збільшуватися під час спалахів інфекційних захворювань, як це спостерігалось під час епідемій, викликаних вірусом Зіка у 2013 році у Французькій Полінезії та у 2015 році у Латинській Америці. Діагностика та лікування СГБ можуть бути складними, оскільки клінічні прояви та перебіг захворювання є гетерогенними, а міжнародні клінічні рекомендації наразі відсутні. Для підтримки клініцистів, особливо у контексті спалаху, ми розробили глобальні рекомендації щодо діагностики та лікування СГБ. Керівництво базується на сучасній літературі та експертному консенсусі і має структуру у десять кроків для полегшення його застосування у клінічній практиці. Перш за все ми даємо введення щодо діагностичних критеріїв, клінічних варіантів та диференціальної діагностики СГБ. Потім десять кроків охоплюють раннє розпізнавання та діагностику СГБ, госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії, показання та вибір лікування, моніторинг та лікування прогресуючого захворювання, прогнозування клінічного перебігу та кінцевого результату, а також лікування ускладнень та наслідків.

Синдром Гійєна-Барре є запальним захворюванням ПНС та найчастішою причиною гострого млявого паралічу з щорічною загальною частотою у приблизно 1–2 випадки на 100 000 осіб на рік[1]. СГБ частіше спостерігається у чоловіків, ніж у жінок та частота захворюваності зростає з віком, хоча можуть уражатись усі вікові групи[1]. Пацієнти з СГБ зазвичай мають слабкість та сенсорні прояви у ногах, які прогресують на руки та краніальний відділ, хоча клінічна картина захворювання неоднорідна та існує декілька різних клінічних варіантів. Діагностика СГБ базується на анамнезі пацієнта та неврологічному, електрофізіологічному дослідженнях і вивченні спинномозкової рідини (СМР)[2-4]. Мають бути виключені інші захворювання, що мають подібну до СГБ клінічну картину[4]. Електрофізіологічні дослідження забезпечують докази дисфункції ПНС та можуть розрізняти підтипи СГБ: гостра запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (AIDP), гостра моторна аксональна нейропатія (AMAN) та гостра моторно-сенсорна аксональна нейропатія (AMCAN)[5]. Прогресування захворювання може бути швидким, і більшість пацієнтів з СГБ досягають своєї максимальної функціональної нездатності протягом 2 тижнів. У близько 20% пацієнтів з СГБ розвиваються дихальні розлади, і вони потребують штучної вентиляції легень. Серцеві аритмії та нестабільність кров'яного тиску може спостерігатись внаслідок залучення вегетативної нервової системи[6]. Таке залучення вегетативної нервової системи впливає на смертність, яка спостерігається у 3-10% пацієнтів з СГБ навіть при доступності найкращої медичної допомоги[7-9]. Після ініціальної фази прогресування пацієнти з СГБ досягають фази плато, яка спостерігається протягом днів або тижнів чи місяців, після чого вони починають одужувати, і 60-80% пацієнтів з СГБ здатні самостійно ходити через 6 місяців від початку захворювання після лікування чи за його відсутності[10,11]. СГБ є монофазним захворюванням, хоча у деяких пацієнтів може спостерігатись погіршення після першої стабілізації та покращення на тлі лікування

– феномен, який позначається як пов’язана з лікуванням флюктуація (ПЛФ). Рецидиви СГБ можуть траплятись у 2-5% пацієнтів[10,12-15].

СГБ розцінюється як викликаний аберантною імунною відповіддю на інфекції, що призводить до ураження периферичних нервів, хоча патогенез повністю не вивчений. У підгрупі пацієнтів з СГБ виявляються антитіла проти гангліозидів, які знаходяться у високій щільності в аксолемі та інших компонентах периферичних нервів[16,17]. Активація комплементу, інфільтрація макрофагами та набряк є типовими характеристиками уражених периферичних нервів та нервових корінців у пацієнтів з СГБ[16].

Захворюваність на СГБ може збільшуватись під час спалахів інфекційних захворювань, які є тригерами захворювання (18). Нещодавно епідемії вірусу Зіка у Французькій Полінезії у 2013 році, у Латинській Америці та на Карибах у 2015-2016 роках були пов’язані зі збільшенням кількості осіб, у яких діагностували СГБ[19-21].

Спалахи вірусу Зіка висвітлили відсутність глобально прийнятних рекомендацій щодо діагностики та лікування СГБ. Такі рекомендації необхідні, оскільки діагностика СГБ може бути складною внаслідок гетерогенності клінічних проявів, широкої диференціальної діагностики та відсутності високочутливих і специфічних діагностичних методів чи біомаркерів. Рекомендації з лікування та догляду за пацієнтами з СГБ є також необхідні, оскільки прогресування захворювання може дуже відрізнятись у різних пацієнтів, що ускладнює загалом однаковий підхід до їх лікування. Крім того, варіанти лікування є обмеженими та дороговартісними, і багато пацієнтів мають як наслідок - інвалідизацію та ускладнення, які можуть бути складними для лікування.

Наявність прийнятних клінічних рекомендацій для СГБ є особливо важливим внаслідок вірогідних у майбутньому нових спалахів патогенів, які можуть бути тригерами СГБ. Для розробки такого глобально прийнятного клінічного керівництва з СГБ групою міжнародних експертів з СГБ були ідентифіковані десять найбільш важливих кроків у веденні СГБ, які містять інформацію про діагностику, лікування, моніторинг, прогноз та довготривале лікування (Мал.1). Для кожного з кроків були надані рекомендації на основі доказів з літератури чи/або експертної думки та досягався консенсус для кожної рекомендації при завершенні розробки керівництва. Ці рекомендації мають на меті допомогти лікарям при прийнятті клінічних рішень; однак, використання інформації з цього керівництва є добровільним. Автори не несуть відповідальності за будь-які насідки, завдані особам чи майну, що пов’язані з будь-яким використанням цієї інформації, або за будь-які помилки чи упущення.

Діагностика

1. **Коли запідозрити СГБ**

- Швидко прогресуюча білатеральна слабкість у кінцівках та/або сенсорний дефіцит
- Гіпо/арефлексія
- Мімічний або бульбарний параліч

- Офтальмоплегія та атаксія

2. Як діагностувати СГБ

- Перевірка діагностичних критеріїв
- Виключення інших причин
- Розгляд:
  - Рутинних лабораторних тестів
  - Дослідження СМР
  - Електрофізіологічні дослідження.

Допомога у гострій фазі

3. Коли переводити у ВІТ

Одне чи більше:

- Швидке прогресування слабкості
- Тяжка вегетативна дисфункція чи розлад ковтання
- Виникнення ознак гострого респіраторного дистрес-синдрому
- EGRIS >4

4. Коли починати лікування

Одне чи більше:

- Нездатність пройти> 10 м самостійно
- Швидке прогресування слабкості
- Тяжка вегетативна дисфункція чи розлад ковтання
- Респіраторна недостатність

5. Лікувальні опції

- Внутрішньовенний імуноглобулін (0,4 г/кг на день протягом 5 днів)
- Плазмаферез (200-250 мл/кг за 5 сеансів)

6. Моніторинг

Регулярна оцінка**: ***

- М’язова сила
- Респіраторна функція

- Здатність ковтати
- Вегетативна функція
  - Артеріальний тиск
  - Швидкість серцебиття/ритм
  - Контроль функції сечового міхура/кишківника

7. Ранні ускладнення

- Задишка
- Серцева аритмія
- Інфекції
- Тромбоз глибоких вен
- Біль
- Делірій
- Депресія
- Затримка сечі
- Закреп
- Виразки рогівки
- Дефіцит харчування
- Гіпонатріемія
- Пролежні
- Компресійна нейропатія
- Контрактури кінцівок

8. Клінічна прогресія

Пов’язані з лікуванням відхилення:

- Повтор того ж лікування

Відсутність відповіді чи неповне відновлення

- Немає доказів для повторного лікування

Довготривала медична допомога

9. Прогнозування кінцевого результату

- Підрахунок mEGOS при госпіталізації
- Відновлення може продовжуватись >3 років від початку захворювання
- Рецидивування є рідкісним (2-5%)

10. Реабілітація

- Ранній початок програми реабілітації
- Корекція тривалих ускладнень: втомлюваність, біль та психологічний дистрес
- Контакт з організаціями пацієнтів з СГБ

Малюнок 1: Десятикроковий підхід до діагностики та лікування синдрому Гійєна-Барре. Цей підсумковий пункт містить огляд кожного з десяти кроків, описаних у настанові. *Частота моніторингу залежить від клінічної картини та повинна оцінюватися в окремих пацієнтів. Скорочення: CMP, спинномозкова рідина; EGRIS, оцінка респіраторної недостатності Erasmus GBS (Вставка 3); СГБ, синдром Гійєна-Барре; BIT, відділення інтенсивної терапії; mEGOS, модифікований результат Erasmus GBS (додаткова таблиця 3).

Методи

Після спалаху вірусу Зіка та його зв'язку зі збільшенням захворюваності на СГБ була створена Латиноамериканська мережа з підготовки до вірусу Зіка (ZikaPLAN), що фінансується Європейським Союзом[22]. Консенсус був спочатку підготовлено учасниками мережі ZikaPLAN, до складу якої входили експерти з СГБ з Нідерландів (SEL, MRM і BCJ), Бразилії (FdAAG і MED) і Сполученого Королівства (HJW). Ці члени привнесли в консенсус конкретні клінічні та дослідницькі знання завдяки своїм провідним ролям у великих міжнародних проектах з СГБ (таких як Міжнародне дослідження результатів СГБ (IGOS)), а також безпосередній досвід в управлінні значним зростанням випадків СГБ при вірусі Зіка на постраждалих регіонах Латинської Америки[23]. Щоб розробити попередні рекомендації, було проведено низку особистих зустрічей між провідними авторами комісії з розробки консенсусу (SEL, MRM, BCJ та HJW), а також менші індивідуальні зустрічі з колегами з Латинської Америки (SEL, FdAAG та MED) та безперервне листування електронною поштою для перегляду чернеток і отримання вхідних даних. На основі експертної думки та консенсусу ця група визначила десять найважливіших кроків у діагностиці та лікуванні СГБ.

Для кожного кроку в жовтні 2018 року члени комітету з розробки консенсусу (SEL і MRM) здійснили структурований пошук літератури за допомогою PubMed і Embase, і результати цих пошуків стали основою для першого проекту консенсусу. Основним критерієм включення для пошуку літератури було будь-яке дослідження, випробування,

огляд або звіт про випадки, опубліковані з 2015 року і далі, які містили деталі щодо діагнозу, лікування або прогнозу пацієнтів із СГБ. Публікації про патогенез СГБ або ті, що зосереджуються на захворюваннях, не пов'язаних із СГБ, а також публікації, написані іншими мовами, відмінні від англійської чи голландської, були виключені з огляду. Ключові слова, використані в стратегії пошуку, включали такі терміни медичних предметних рубрик (MeSH): «синдром Гійєна–Барре» [«діагноз» АБО «терапія», АБО «результат лікування», АБО «прогноз»]. Щоб отримати літературу для більш конкретних тем, додаткові терміни MeSH були поєднані з основними ключовими словами пошуку, включаючи «внутрішньовенні імуноглобуліни», «плазмаферез», «відділення інтенсивної терапії», «вагітність», «синдром Міллера Фішера» та «ВІЛ». Після цього огляду останньої літератури авторський комітет (SEL, MRM, BCJ та HJW) визначив для включення знакові дослідження, опубліковані до 2015 року, а також додаткові статті, відібрані шляхом перевірки списків посилань на вже включені рукописи та консультації з авторами, де можливо, наші рекомендації щодо лікування базувалися на систематичних оглядах. Здійснювали також пошук експертної думки авторів з рекомендацій, коли вони були обмеженими доступними доказами (наприклад, когортні дослідження або дослідження типу «випадок-контроль»), наприклад, щодо питань диференціальної діагностики або реабілітації СГБ. З огляду на глобальні варіації в контексті охорони здоров'я та варіанти СГБ, цей перший проект був згодом розглянутий міжнародною групою експертів з СГБ з Аргентини (RR), Австралії (EMY), Бангладешу (BI), Бразилії (MLBF та CS), Китаю (YW), Колумбії (CAP), Японії (SK), Малайзії (NS), Нідерландів (PAvD), Сінгапуру (TU), Південної Африки (KB), Сполучених Штатів (DRC та JJS) і Великобританії (RACH). Загалом було проведено сім раундів перевірки для досягнення консенсусу. GBS/CIDP Foundation International - некомерційна організація, яка надає підтримку, освіту, фінансування досліджень та захист пацієнтам із СГБ або хронічною запальною демієлінізуючою полінейропатією (ХЗДП) та їхнім родинам, також було розглянуто рукопис і надано коментар під час розробки рекомендацій.

<u>Ключові пункти</u>

- Класичний синдром Гійєна-Барре є висхідною сенсорно-моторною нейропатією з гострим початком, однак захворювання може починатись атипово або як клінічний варіант
- Класичними рисами СГБ є аномальні результати електрофізіологічних досліджень та комбінація підвищення рівня білку і нормальної кількості клітин у CMP, однак пацієнти з СГБ можуть мати нормальні результати по обом тестам, особливо у ранньому періоді захворювання.
- Респіраторна функція повинна моніторуватись в усіх пацієнтів, оскільки дихальна недостатність може траплятись без симптомів диспное.
- Внутрішньовенний імуноглобулін та плазмаферез є однаково ефективними при лікуванні СГБ; ніяке інше лікування не має доведеної ефективності.
- Ефективність повторного лікування у пацієнтів, які мали недостатню клінічну відповідь, є невідомою; однак ця практика є звичайною у пацієнтів, які мають погіршення після ініціальної відповіді на лікування.

- Клінічне покращення є зазвичай найбільш інтенсивним на першому році від початку захворювання та може продовжуватись протягом> 5 років.

Крок 1: Коли підозрювати СГБ

Типові клінічні риси

СГБ слід розглядати як діагноз у пацієнтів, які мають швидко прогресуючу білатеральну слабкість у ногах та/або у руках за відсутності залучення ЦНС або інших очевидних причин слабкості. Класична сенсорно-моторна форма СГБ дебютує з дистальної парестезії або втрати чутливості разом або з наступною слабкістю, що починається у ногах та прогресує на руки і краніальні м'язи. Рефлекси знижуються чи відсутні у більшості пацієнтів спочатку та у майже усіх пацієнтів на піку проявів хвороби[10,24]. Дизавтономія є звичайною та може включати нестабільність артеріального тиску або серцевого ритму, дисфункцію зіниць і дисфункцію кишківника або сечового міхура[25]. Часто відмічається біль і може бути м'язовим, радикулярним чи нейропатичним[26]. Початок захворювання є гострим чи підгострим, і пацієнти зазвичай досягають максимальної втрати працездатності протягом 2 тижнів[11]. У пацієнтів, які досягають максимальної непрацездатності протягом 24 годин від початку захворювання або через 4 тижні, слід розглянути альтернативний діагноз[2,3]. СГБ має монофазний клінічний перебіг, хоча і рецидиви виникають у меншості пацієнтів[12,13].

Атипова клінічна картина

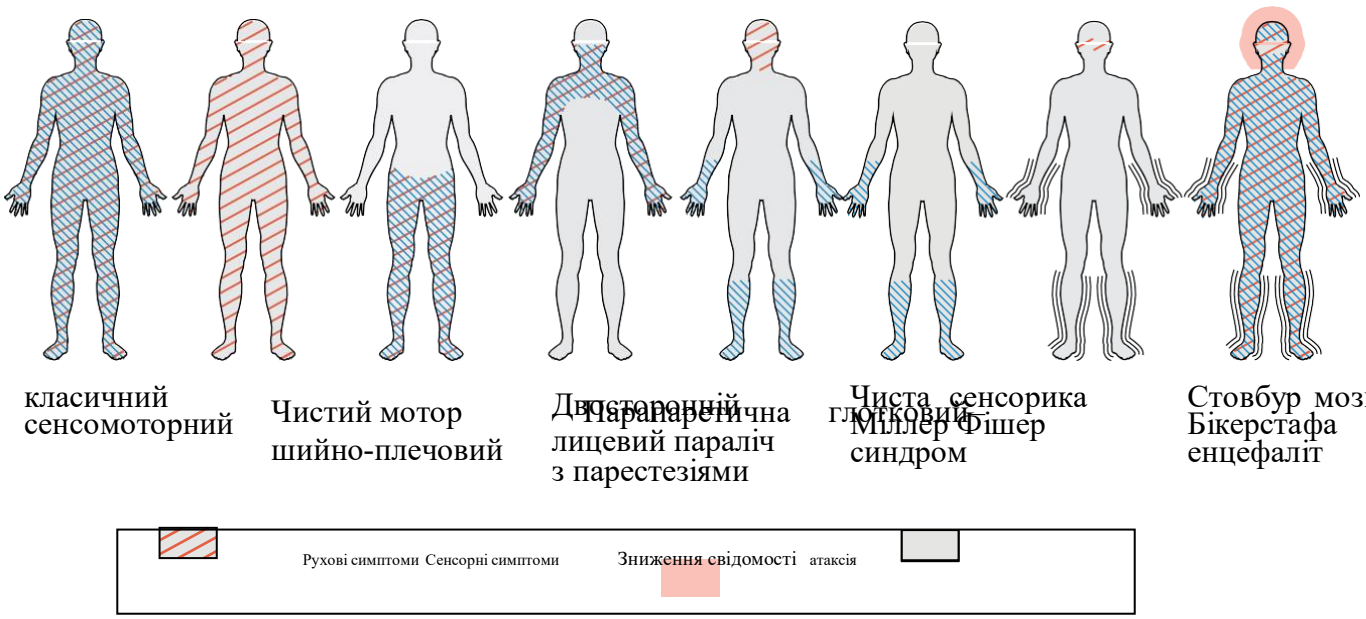
СГБ також може починатись атипово. Слабкість і сенсорні прояви, хоча завжди білатеральні, можуть бути асиметричними або переважно проксимальними чи дистальними, а також можуть починатись у ногах, руках або одночасно в усіх кінцівках[6,26]. Більш того, сильний чи дифузний біль або ізольована дисфункція краніальних нервів може передувати слабкості[26]. Зокрема у дітей молодшого віку (< 6 років) може бути неспецифічна або атипова клінічна картина з наступними особливостями: погано локалізований біль, відсутність набору ваги, дратівливість, менінгізм або нестійка хода[27,28]. Нездатність розпізнати ці ознаки як ранній початок СГБ можуть призвести до затримки в діагностиці[28]. У меншості пацієнтів з атиповим СГБ, особливо тих, які мають лише моторні ознаки (чистий моторний варіант) та при підтипі AMAN при електрофізіологічному дослідженні, нормальні чи навіть підвищені рефлекси можуть спостерігатись протягом усього перебігу захворювання[29].

Варіанти

Деякі пацієнти мають окремий та персистуючий клінічний варіант СГБ, який не прогресує до класичного зразку втрати чутливості та слабкості. До таких варіантів відносяться: слабкість без сенсорних ознак (чистий моторний варіант); слабкість, обмежена краніальними нервами (білатеральний лицьовий параліч з парестезіями), слабкість верхніх кінцівок (фарингеальна цервікально-брахіальна слабкість) або нижніх кінцівок (парапаретичний варіант); а також синдром Міллера-Фішера (СМФ – MFS), який при своїй максимальній маніфестації складається з офтальмоплегії, арефлексії та атаксії[6,30,31] (Мал. 2 і Таблиця 1). Загалом варіанти СГБ рідко є «чистими» та часто

частково перетинаються з класичним синдромом або демонструють риси, які є типовими для інших варіантних форм[32].

Поза перерахованими вище варіантами чиста сенсорна атаксія, стовбуровий енцефаліт Бікерстафа (СЕБ - BBE) та чистий сенсорний варіант часто включаються до спектру СГБ оскільки вони поділяють з СГБ клінічні або патофізіологічні риси. Однак включення цих клінічних варіантів є предметом дискусії, оскільки вони не відповідають діагностичним критеріям СГБ[2,3,31] (Вставка 1). Чистий сенсорний варіант включає клініку з класичною сенсорно-моторною формою СГБ за винятком наявності моторних симптомів і ознак[32,33], чиста сенсорна атаксія і СМФ мають перехресні клінічні профілі, а СЕБ зазвичай починається з симптомів, що нагадують СМФ та згодом розвиваються ознаки стовбурової дисфункції включно з порушенням свідомості і ознаками ураження пірамідного шляху[30-32,34-36]. Подібно до пацієнтів з СМФ, пацієнти з сенсорною атаксією чи СЕБ можуть мати IgG антитіла до GQ1b або інших гангліозидів у сироватці[30,34]. Однак, чи є чиста сенсорна СГБ, чиста сенсорна атаксія і СЕВ варіантами СГБ та/або неповними формами СМФ – це предмет дискусії, а при підозрі на ці варіанти потрібне ретельне діагностичне обстеження (Вставки 1 і 2).



Малюнок 2. Характер симптомів при варіантах синдрому Гійєна-Барре.

Графічне зображення картини симптомів, які зазвичай спостерігаються при різних клінічних варіантах синдрому Гійєна–Барре (СГБ). Симптоми можуть бути суто моторними, чисто сенсорними (рідко) або поєднанням моторних і сенсорних. Атаксія може спостерігатися у пацієнтів із СМФ, а у пацієнтів із СЕБ можуть спостерігатися як порушення свідомості, так і атаксія. Симптоми можуть бути локалізовані в певних областях тіла, а картина симптомів відрізняється між варіантами СГБ. Хоча двосторонній лицьовий параліч з парестезіями, чистий сенсорний варіант і синдром Міллера Фішера включені в спектр СГБ, вони не відповідають діагностичним критеріям для СГБ. Адаптовано з дозволу REF.113, © 2019 BMJ Publishing Group Limited. Всі права захищені

Таблиця 1. Варіанти синдрому Гійєна-Барре

Варіант	***Частота (% серед випадків СГБ)***	***Клінічні риси***
Класичний сенсорно-моторний СГБ	30 – 85%	Швидко прогресуюча симетрична слабкість та сенсорні риси за відсутності чи зниженні сухожильних рефлексів, зазвичай досягає фази плато протягом 2 тижнів[11,24,114,115]
Чистий моторний (c)	5 – 70%	Моторна слабкість без сенсорних ознак[5,11,24]
Парапаретичний	5 – 10%	Парез обмежений ногами[10,24,115]
Фарінгеально-цервікально-брахіальний	<5%	Слабкість фарингеальних, цервікальних і брахіальних м’язів без слабкості нижніх кінцівок[10,114,115]
Білатеральний лицьовий параліч з парестезіями (d)	<5%	Білатеральна слабкість мімічних м’язів, парестезія і знижені рефлекси[114-116]
Чистий сенсорний (d)	<1%	Гостра або підгостра сенсорна нейропатія без інших дефіцитів[117-118]
Синдром Мілера-Фішера	5 – 25%	Офтальмоплегія, атаксія та арефлексія. Можуть зустрічатися неповні форми з ізольованою атаксією (гостра атаксична нейропатія) чи офтальмоплегія (гостра офтальмоплегія)[31]. Перетинання з класичним сенсорно-моторним СГБ оцінюється як можливе у 15% пацієнтів[11,24,114,116-119]
Стовбуровий енцефаліт	<5%	Офтальмоплегія, атаксія, арефлексія, ознаки ураження пірамідного шляху і порушення

Бакерстафа		свідомості часто супроводжуються клінікою сенсорно-моторного варіанту СГБ[114,115]

*Оцінка частоти з відсотком ближче до 5% базується на дев'яти (переважно на дорослих) когортних дослідженнях у різних географічних регіонах[10,11,24,114-119]. Частота різниться в залежності від регіону та дослідження, що обумовлює варіабельність. Більшість досліджень зі зниженою достовірністю за рахунок виключення деяких варіантів. b Сенсорно-моторна форма реєструється у 70% пацієнтів з СГБ у Європі та обох Америках та у 30-40% випадків - у Азії[11]. Про чистий моторний варіант повідомляється у 5-15% пацієнтів з СГБ у більшості досліджень, однак в 70% випадків - у Бангладеш[11,120]. d Не відповідає загально використовуваним діагностичним критеріям для СГБ, що потребує наявності білатеральної слабкості у кінцівках або виконання критеріїв для синдрому Міллера-Фішера[3,4]. СГБ – синдром Гійєна-Барре.

Анамнез до виникнення клініки СГБ

Біля двох третин пацієнтів, у яких розвивається СГБ, мали симптоми інфекції протягом 6 тижнів перед початком захворювання[11]. Ці інфекції розглядаються як тригери імунної відповіді, яка викликає СГБ[6]. Шість патогенів були тимчасово асоційовані з СГБ при дослідженні з контрольованими випадками: *Campylobacter jejuni*, цитомегаловірус, вірус гепатиту Е, *Mycoplasma pneumoniae*, вірус Епштейн-Бар та вірус Зіка[18,20,37]. Були припущення, що інші патогени пов'язані з СГБ на основі доказів з серій випадків або епідеміологічних досліджень, однак їх роль у патогенезі СГБ лишається недоведеною[38-43]. Загалом відсутність попереднього захворювання не виключає діагноз СГБ, оскільки ймовірні інфекції або інші імунологічні стимули можуть бути субклінічними.

Вакцини вперше були пов'язані з СГБ у 1976 році, коли підвищення у 7,3 рази частоти ризику СГБ спостерігалось серед невійськових осіб у США, які отримали вакцину проти свинячого грипу[44]. Епідеміологічний зв'язок між іншими вакцинами та СГБ з тих пір часто перевірявся, однак лише два подальші дослідження показали зв'язок між СГБ та протигрипозними вакцинами[45,46]. Ці дослідження припускали підвищення у хоча б один додатковий випадок СГБ на один мільйон вакцинацій, що на декілька порядків нижче, ніж спостерігалось у 1976 році для протигрипозної вакцини[47,48]. Жодна інша вакцина не є переконливо пов'язаною з СГБ[15].

Про зв'язок із застосуванням імунобіологічних препаратів (наприклад, антагоністів фактору некрозу пухлини, інгібіторів імунних ключових точок чи інтерферонів I типу) та СГБ повідомлялось на основі інформації про серії випадків та біологічної достовірності[49]. Інші події, які включають хірургічне втручання та злоякісні новоутворення, але ними не обмежуються, тимчасово пов'язуються з СГБ, однак цей зв'язок не має чіткого біологічного обгрунтування, а епідеміологічні дані обмежені[50,51].

Вставка 1. Діагностичні критерії синдрому Гійєна-Барре

У даній вставці наведено діагностичні критерії синдрому Гійєна–Барре (СГБ), розроблені Національним інститутом неврологічних розладів та інсульту (NINDS). Згодом змінено в оглядовій статті[6]. Ми додали деякі особливості, що ставлять під сумнів діагноз, які не

були згадані в початкових критеріях[2,3,6] і дещо адаптували для покращення сприйняття. Ці критерії не застосовуються до деяких конкретних варіантів СГБ, як описано в Таблиці 1.

Ознаки, необхідні для діагностики

- Прогресуюча двостороння слабкість рук і ніг (спочатку можуть бути задіяні тільки ноги)[a]
- Відсутність або зниження сухожильних рефлексів в уражених кінцівках (на певному етапі клінічного перебігу) [a]

Ознаки, які значно підтримують діагностику

- Прогресуюча фаза триває від декількох днів до 4 тижнів (зазвичай <2 тижнів)
- Відносна симетричність симптомів
- Відносно легкі сенсорні симптоми (відсутні у чисто моторному варіанті) [a]
- Ураження черепних нервів, особливо двосторонній лицьовий параліч [a]
- Вегетативна дисфункція
- М'язовий або корінцевий біль у спині чи кінцівках [b]
- Підвищення рівня білка в СМР; нормальний рівень білка не виключає діагнозу
- електродіагностичні ознаки моторної або сенсорно-моторної нейропатії (нормальна електрофізіологія на ранніх стадіях не виключає діагноз)[b]

Особливості, що ставлять під сумнів діагноз

- Підвищена кількість мононуклеарних або поліморфноядерних клітин у СМР (>50×10^6/л)
- Виражена, стійка асиметрія слабкості
- Дисфункція сечового міхура або кишківника на початку або стійка дисфункція протягом перебігу захворювання [b]
- Тяжка дихальна дисфункція з обмеженою слабкістю кінцівок на початку [b]
- Сенсорні ознаки з обмеженою слабкістю на початку захворювання[a]
- Лихоманка на початку
- Фаза плато <24 год [b]
- Провідникові порушення чутливості, що вказують на травму спинного мозку
- Гіперрефлексія або клонуси [b]
- Патологічні стопні знаки [b]
- Біль у животі [b]
- Повільне прогресування з обмеженою слабкістю без залучення дихальних шляхів

- Тривале прогресування протягом >4 тижнів після початку симптомів [b]
- Зміна свідомості (за винятком стовбурового енцефаліту Бікерстафа) [b]

Незначні адаптації були зроблені авторами до спрощеної версії оригінальних критеріїв NINDS6.

а Твердження в критеріях NINDS, які були адаптовані авторами для покращення читабельності. В Додаткові функції, які не були включені в NINDS. Примітка: для ясності ми опустили «Функції, які виключають діагноз» з оригінальних критеріїв NINDS для цієї адаптованої версії.

Крок 2: Як діагностувати СГБ

За відсутності достатньо чутливих і специфічних для захворювання біомаркерів діагноз СГБ базується на клінічних даних анамнезу та огляді, а також підтверджується допоміжними дослідженнями, такими як дослідження СМР та електродіагностичними даними. Два найпоширеніших наборів діагностичних критеріїв для СГБ були розроблені Національним Інститутом Неврологічних Розладів та Інсульту (NINDS) у 1978 році (переглянуте у 1990 році)[2,3] (Вставка 1) та Брайтонською Колаборацією у 2011 році (REF[4]) (Таблиця 1). Обидва набори критеріїв були розроблені для дослідження епідеміологічного зв'язку між СГБ і вакцинацією, однак з того часу використовувались і у інших клінічних дослідженнях та випробуваннях. Ми вважаємо критерії NINDS більш придатними для клініцистів, оскільки вони представляють клінічні особливості типової та атипових форм СГБ, хоча критерії Брайтонської Колаборації також важливі, широко використовуються і можуть допомогти клініцистам класифікувати випадки (типового) СГБ або СМФ відповідно до діагностичної достовірності. При підозрі на СГБ також слід пам'ятати про різні диференційні діагнози, а деякі симптоми повинні викликати підозру щодо альтернативних діагнозів (Вставки 1, 2). Роль додаткових досліджень для підтвердження діагнозу СГБ описана більш детально у наступному розділі.

Лабораторні дослідження

Лабораторне обстеження ґрунтується на диференціальній діагностиці в окремих пацієнтів, але загалом усім пацієнтам із підозрою на СГБ проводять розгорнутий аналіз крові та аналізи крові на глюкозу, електроліти, функцію нирок і печінкові ферменти. Результати цих тестів можуть бути використані для виключення інших причин гострого млявого паралічу, таких як інфекції чи метаболічна або електролітна дисфункція (Вставка 2). Подальші специфічні тести можуть виконуватись з метою виключення інших захворювань, які можуть імітувати СГБ (Вставка 2). Тестування на попередні інфекції не завжди має значення для встановлення діагнозу СГБ, однак може надати важливу епідеміологічну інформацію під час спалахів інфекційних захворювань, як це спостерігалось під час попередніх спалахів вірусу Зіка та інфекції *C.jejuni*[19,52]. Діагностичне значення визначення рівнів антигангліозидних антитіл у сироватці обмежене і є залежним від виду аналізу. Позитивний результат тесту може бути корисним, особливо коли діагноз є сумнівним, однак негативний результат тесту не виключає СГБ[53]. Анти-GQ1b антитіла визначаються у майже 90% пацієнтів з СМФ[17,54] і, таким чином, мають більше діагностичне значення у пацієнтів з підозрою на СМФ, ніж у пацієнтів з класичним

СГБ чи іншими варіантами. При підозрі на СГБ ми радимо не чекати на результати тесту на антитіла перед початком лікування.

Дослідження спинномозкової рідини

Дослідження СМР в основному використовується для виключення інших, ніж СГБ, причин слабкості та має проводитись під час первинної оцінки пацієнта. Класичним виявленням при СГБ є комбінація підвищеного рівня білка у СМР та нормального рівня клітин СМР (відома як альбумін-цитологічна дисоціація)[55]. Однак рівень білка є нормальним у 30-50% пацієнтів в перший тиждень від початку захворювання та у 10-30% пацієнтів на другому тижні[10,11,24,56]. Таким чином, нормальний рівень білка у СМР не виключає діагноз СГБ. Виражений плеоцитоз (>50 клітин/мкл) може свідчити про наявність іншої патології, в першу чергу лептоменінгеальних злоякісних пухлин, інфекційних/запальних захворювань спинного мозку чи нервових корінців. Помірний плеоцитоз (10-50 клітин/мкл) хоча і сумісний з СГБ, також має спонукати клініцистів розглянути альтернативні діагнози, такі як інфекційні причини поліорадикуліту[10,11] (Вставка 2).

<u>Вставка 2. Диференціальна діагностика при синдромі Гійєна-Барре</u>

Диференціальна діагностика синдрому Гійєна-Баре є досить складною через наявність великої кількості захворювань з подібною клінічною симптоматикою та дуже залежить від індивідуальних особливостей у кожного хворого. Тут ми презентуємо огляд найбільш важливих для диференціальної діагностики діагнозів, категоризованих за локалізацією у нервовій системі.

ЦНС

- Запалення чи інфекція стовбура мозку (наприклад, саркоїдоз, синдром Шегрена, оптичний нейромієліт або розлад, асоційований з антитілами до мієлінового глікопротеїну олігодендроцитів)[a]
- Запалення чи інфекція спинного мозку (наприклад, саркоїдоз, синдром Шегрена чи гострий поперечний мієліт)
- Злоякісне захворювання (наприклад, лептоменінгеальні метастази чи нейролімфоматоз)
- Компресія стовбура чи спинного мозку
- Стовбуровий інсульт
- Дефіцит вітамінів (наприклад, енцефалопатія Верніке[a], викликана дефіцитом вітаміну В1, або підгостра комбінована дегенерація спинного мозку, викликана дефіцитом вітаміну В12)

Клітини переднього рогу

- Гострий млявий мієліт (наприклад, як результат поліомієліту, ентеровірусу D68 або A71, вірусу Західного Нілу, Японського енцефаліту чи вірусу сказу)

Нервові корінці

- Інфекції (наприклад, хвороба Лайма, цитомегаловірус, ВІЛ, вірус Епштейн-Бар або вірус варіцелла-зостер)
- Компресія
- Лептоменінгеальна пухлина

Периферичні нерви

- Хронічна запальна демієлінізуюча поліорадикулонейропатія (ХЗДП)
- Метаболічні або електролітні розлади (наприклад, гіпокальциемія, гіпотиреоїдизм, порфірія чи дефіцит міді)
- Дефіцит вітамінів (наприклад, дефіцит вітаміну B1 (також відомий як «бері-бері»), B12 або E
- Токсини (наприклад, ліки, алкоголь, вітамін B6, свинець, талій, миш'як, органічні фосфати, етиленгліколь, діетиленгліколь, метанол чи N-гексан)
- Нейропатія при критичних станах
- Невралгічна аміотрофія
- Васкуліт
- Інфекція (наприклад, дифтерія чи ВІЛ)

Нейром'язові сполучення

- Міастенія гравіс
- Міастенічний синдром Ламберта-Ітона
- Нейротоксини (наприклад, ботулізм, правець, кліщовий параліч (токсини, які містяться в слині кліща (відмінне від кліщового енцефаліту та хвороби Лайма) або отруєння через укус змії)
- Інтоксикація органічними фосфатами

М'язи

- Метаболічні або електролітні розлади (наприклад, гіпокаліемія, періодичний тіреотоксичний гіпокаліемічний параліч, гіпомагніємія чи гіпофосфатемія)

- Запальний міозит
- Індукована ліками токсична міопатія (наприклад, викликана колхіцином, хлороквіном, еметіном або статини)
- Мітохондріальні захворювання

Інше

- Минаючий або функціональний розлад

Примітка: [a] - Диференційна діагностика стовбурового енцефаліту Бікерстафа.

Електродіагностичні дослідження

Для діагностики СГБ електродіагностичні дослідження не потрібні. Однак ми рекомендуємо проводити ці дослідження, за можливості, оскільки вони допомагають підтвердити діагноз, особливо у пацієнтів з атиповою формою захворювання. Загалом електрофізіологічні дослідження у пацієнтів з СГБ можуть виявити сенсорно-моторну поліорадикулонейропатію або полінейропатію, на що вказує зниження швидкості провідності, зниження сенсорних та моторних викликаних амплітуд, аномальна тимчасова дисперсія та/або частковий блок моторної провідності[6,57]. Типовим для СГБ є «*sural sparing pattern*», при якому потенціал дії литкового сенсорного нерву є нормальним, в той час як потенціали дії серединного і ліктьового сенсорних нервів є аномальними чи навіть відсутніми[6,57]. Однак електрофізіологічні виміри можуть бути нормальними, якщо виконуються в ранній фазі захворювання (протягом 1 тижня від прояву симптомів) або у пацієнтів з початковою проксимальною слабкістю, легким перебігом захворювання, повільним прогресуванням або іншими клінічними варіантами[5,58,59]. У цих пацієнтів може бути корисним повторне електродіагностичне дослідження через 2-3 тижні. У пацієнтів з СМФ результати електродіагностичних досліджень зазвичай нормальні або демонструють лише зменшення амплітуди потенціалу дії сенсорного нерву[4,60].

Електродіагностичні дослідження також можуть розрізняти три електрофізіологічні підтипи класичного СГБ: AIDP, AMAN і AMSAN. Існує кілька наборів електродіагностичних критеріїв, спрямованих на класифікацію пацієнтів на три різні електрофізіологічні підтипи на основі специфічних електродіагностичних характеристик принаймні двох моторних нервах. Ще не досягнуто міжнародного консенсусу щодо того, який набір критеріїв найкраще визначає електрофізіологічні підтипи[5,52,61]. Однак, біля третини пацієнтів з СГБ не відповідають будь-яким з цих критеріїв та позначаються як «двозначні» або «незбудливими». Дослідження продемонстрували, що повторні електродіаностичні дослідження через 3-8 тижнів від початку захворювання можуть допомогти в електродіагностичній класифікації, дозволяючи класифікувати випадки, які спочатку не підлягали класифікації або перекласифікувати випадки, що спочатку були класифіковані як AIDP, AMAN або AMSAN, хоча ця практика є суперечливою[62-64].

Візуалізація

МРТ не є частиною рутинної діагностичної оцінки при СГБ, однак може бути корисною, особливо для виключення альтернативних діагнозів, таких як стовбурова

інфекція, інсульт, запалення спинного мозку або клітин передніх рогів, компресія нервових корінців чи лептоменінгеальна пухлина (Вставка 2). Наявність збільшення нервового корінця на МРТ з підвищенним накопиченням гадолінію є неспецифічною, однак чутливою рисою СГБ[65] і може підтвердити діагноз СГБ, особливо у дітей молодшого віку, у яких як клінічні, так і електрофізіологічні оцінки можуть бути складними для тлумачення[66]. У світлі сучасних спалахів гострого млявого мієліту у дітей молодшого віку з клінічною картиною, яка може імітувати СГБ, слід приділити особливу увагу можливому використанню МРТ для розрізнення цих двох діагнозів.[67,68]. Однак, клініцисти повинні мати на увазі, що потовщення нервового корінця може спостерігатись у малій кількості пацієнтів з гострим млявим мієлітом[69].

Новим потенційним діагностичним інструментом при СГБ є ультразвукове зображення периферичних нервів, яке може виявити потовщення корінців шийних нервів на ранніх стадіях захворювання, що вказує на важливість запалення спинномозкових корінців як раннього патологічного механізму[70,71]. Таким чином, УЗД може допомогти встановити діагноз СГБ на ранньому етапі захворювання, хоча необхідна подальша перевірка.

Крок 3: Коли переводити у відділення інтенсивної терапії

Причини переведення пацієнтів до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) включають наступне: розвиток респіраторного дистрес-синдрому з невідворотною дихальною недостатністю, тяжка вегетативна кардіоваскулярна дисфункція (наприклад, аритмії або виражені коливання артеріального тиску), тяжка дисфункція ковтання або зменшення кашльового рефлексу, а також швидке прогресування слабкості[72,73]. Стан невідворотної дихальної недостатності визначається як клінічні ознаки респіраторного дистресу включно з задишкою у спокою або під час розмови, нездатність порахувати до 15 на одному вдиху, використання допоміжної дихальної мускулатури, збільшення частоти дихання або серцебиття, життєва ємність <15-20 мл/кг чи <1л або аномальна артеріальна оксиметрія за газами крові або вимірами пульсоксиметром.

Оскільки до 22% пацієнтів з СГБ потребують ШВЛ протягом першого тижня госпіталізації, пацієнтів із ризиком розвитку дихальної недостатності повинно бути ідентифіковано якомога раніше[74]. З цією метою був розроблений прогностичний інструмент - Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS), що дозволяє розрахувати ймовірність (1-90%) того, що пацієнт буде потребувати ШВЛ протягом 1 тижня після оцінки[74] (Вставка 3).

Фактори ризику щодо тривалої ШВЛ включають нездатність підняти руки з ліжка через 1 тиждень після інтубації, а також аксональний підтип або відсутність збудження нервів при електрофізіологічних дослідженнях[75]. Слід розглянути можливість ранньої трахеостомії у пацієнтів із вищезазначеними факторами ризику.

<u>Вставка 3. Оцінка респіраторної недостатності Erasmus GBS</u>

Показник респіраторної недостатності (EGRIS) синдрому Гійєна–Барре (СГБ-GBS) розраховує ймовірність того, що пацієнт з СГБ буде потребувати штучної вентиляції легень протягом 1 тижня після оцінки, і базується на трьох ключових показниках. Кожен

показник класифікується та отримує окремий бал; сума цих балів дає загальний EGRIS для цього пацієнта (від 0 до 7). EGRIS 0–2 означає низький ризик механічного втручання (4%), 3–4 означає проміжний ризик механічного втручання (24%), а ≥5 свідчить про високий ризик механічного втручання (65%). Ця модель заснована на дослідженні та оцінці нідерландської популяції пацієнтів із СГБ (віком >6 років) і ще не була підтверджена на міжнародному рівні. Таким чином, він не може бути застосовано для інших вікових груп або груп населення. Інтернет-ресурс International GBS Outcome Study (IGOS) опублікував програму, яка автоматично розраховує EGRIS для пацієнта на основі відповідей на низку запитань (див. Пов'язані посилання - Інструмент прогнозу IGOS GBS (erasmusmc.nl)). Сума балів за медичною дослідницькою радою (MRC) — це сума балів за шкалою MRC для: м'язової слабкості двостороннього відведення плеча; ліктьовий згин; розгинання зап'ястя; згинання стегна; розгинання коліна; і тильне згинання стопи. Вищий сумарний бал MRC означає меншу ступінь інвалідності, до максимального бала 60.

Вимір	Категорії	Бал
Дні між появою слабкості та госпіталізацією	>7 днів	0
	4 – 7 днів	1
	≤ 3 днів	2
Лицьова та/або бульбарна слабкість при госпіталізації	Відсутня	0
	Наявна	1
Сумарний бал MRC при госпіталізації	60-51	0
	50-41	1
	40-31	2
	30-21	3
	≤20	4
EGRIS	NA	0-7

Примітка: NA – не застосовується. Адаптовано за дозволом REF (14), Wiley-VCH

Крок 4: Коли починати лікування

Імуномодулююча терапія повинна розпочинатись, якщо пацієнти не мають можливості незалежного пересування на 10 м[76,77]. Докази щодо ефективності лікування у пацієнтів, які можуть самостійно пересуватись, обмежені, однак лікування має розглядатись, особливо якщо пацієнти проявляють швидко прогресуючу слабкість або інші серйозні симптоми, такі як вегетативна дисфункція, бульбарна недостатність або дихальна недостатність[78-80]. Клінічні випробування продемонстрували ефективність лікування внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ), якщо його розпочали протягом 2

тижнів після появи слабкості, та плазмаферез, якщо розпочали протягом 4 тижнів[76,77]. За межами цих часових періодів часу докази ефективності відсутні.

Крок 5: Варіанти лікування

Стратегії лікування

ВВІГ (0,4 г/кг маси тіла щоденно протягом 5 днів) і плазмаферез (200-250 мл плазми/кг маси тіла за п'ять сеансів) є однаково ефективними видами лікування при СГБ[76,80]. ВВІГ і плазмаферез мають співставні ризики побічних ефектів, хоча ранні дослідження показали, що плазмаферез мав більшу ймовірність відміни, ніж ВВІГ[76,81]. Оскільки ВВІГ легше застосовувати та загалом він доступніший, ніж плазмаферез, він зазвичай є терапією вибору. Крім ВВІГ і плазмаферезу ніякі інші процедури чи лікарські засоби не мають доведеної ефективності при лікуванні СГБ. Хоча кортикостероїди, як могло очікуватись, повинні знижувати запалення і, таким чином, прогресування СГБ, але вісім рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності кортикостероїдів при СГБ показали відсутність значної користі, а лікування оральними кортикостероїдами показало навіть негативний ефект щодо кінцевого результату[82]. Крім того, плазмаферез з наступним ВВІГ не є більш ефективним, ніж будь-яке з цих лікувань окремо та недостатньо доказів щодо ефективності додаткового застосування внутрішньовенного метілпреднізолону у пацієнтів, які отримували ВВІГ[82,83]. У клінічних умовах, де ресурси обмежені, плазмаферез малими об'ємами може бути економічною і відносно безпечною альтернативою звичайному плазмаферезу, однак цей підхід не може бути рекомендованим для загального використання до визначення його ефективності у подальших дослідженнях[84].

Протимікробне або противірусне лікування може розглядатись у пацієнтів з СГБ, які мають активну інфекцію; однак зазвичай попередні інфекції припиняються до появи слабкості.

Окремі групи пацієнтів

Варіанти СГБ. Пацієнти з чистим СМФ як правило мають відносно легкий перебіг захворювання, і більшість повністю одужує без лікування протягом 6 місяців[85]. Таким чином лікування для цією групи пацієнтів не рекомендується, однак за пацієнтами слід ретельно спостерігати, оскільки в підгрупі може розвинутися слабкість кінцівок, бульбарний чи параліч мімічних м'язів або респіраторна недостатність[32,80]. Тяжкість перебігу СЕБ обумовлює лікування ВВІГ або плазмаферезом, хоча доказовість ефективності лікування у цьому контексті обмежена[34,85]. Для інших клінічних варіантів наразі відсутні докази відносно лікування, хоча багато експертів застосовують ВВІГ або плазмаферез[86].

Вагітні жінки. Ні ВВІГ, ні плазмаферез не протипоказані під час вагітності. Однак, оскільки плазмаферез потребує окремого розгляду і моніторингу, застосуванню ВВІГ надається перевага[87-89].

Діти. Відсутні дані щодо необхідності відхилятись від стандартів практики у дорослих при лікуванні дітей з СГБ[76,78,90]. Докази щодо відносної ефективності плазмаферезу і ВВІГ у дітей обмежені[90]. Однак, оскільки плазмаферез є доступним лише у центрах, які мають

досвід його проведення, і, здається, викликає більший дискомфорт і вищий рівень ускладнень, ніж ВВІГ у дітей, ВВІГ зазвичай є терапією першої лінії для дітей із СГБ[91]. Хоча деякі педіатричні центри застосовують ВВІГ у дозі 2 г/кг (маси тіла) протягом 2 днів, а не стандартну схему для дорослих 2 г/кг (маси тіла) протягом 5 днів, одне дослідження показало, що пов'язані з лікуванням покращення були більш частішими при 2-денному режимі (5 з 23 дітей), ніж 5-денному режимі (0 з 23 дітей)[78].

Крок 6: Моніторинг прогресування захворювання

Потрібна регулярна оцінка для моніторингу прогресування захворювання та виникнення ускладнень. По-перше, рекомендується рутинна оцінка респіраторної функції, оскільки не всі пацієнти з респіраторною дисфункцією будуть мати клінічні ознаки диспное. Ці респіраторні виміри можуть включати використання додаткової дихальної мускулатури, підрахунок під час видиху одного повного об'єму вдиху (один вдих при рівні ≤19 передбачає потребу у штучній вентиляції), життєву ємність та максимальний тиск при вдиханні та видиханні. Клініцистам слід розглянути використання «правила 20/30/40», за яким пацієнт розцінюється як той, що має ризик респіраторної недостатності, якщо життєва ємність становить <20 мл/кг, максимальний тиск при вдиху становить <30 смH_2O або максимальний тиск видиху становить <40 см H_2O[93]. По-друге, м'язову силу у шиї, руках та ногах слід оцінювати за шкалою оцінювання Ради з медичних досліджень або подібною шкалою, а функціональна недостатність має бути оцінена за шкалою недостатності при СГБ (Таблиця 2), широко використовуваний механізм для документування перебігу захворювання при СГБ[94].

По-третє, слід моніторити пацієнтів щодо порушень ковтання і кашлю. Нарешті, вегетативна дисфункція має оцінюватись за допомогою електрокардіографії та моніторингу частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та функції кишківника і сечового міхура.

Характер та частота моніторингу залежать від рівня порушень, наявності чи відсутності вегетативної дисфункції, фази захворювання і виду медичної установи, і їх необхідно ретельно оцінювати для кожного конкретного пацієнта. До двох третин смертей пацієнтів із СГБ відбувається на етапі одужання і переважно викликані кардіоваскулярною та респіраторною дисфункцією[6,7,11]. Тому ми рекомендуємо клініцистам залишатися пильними протягом цього етапу та спостерігати за пацієнтом щодо потенційних аритмій, коливань артеріального тиску або респіраторного дистресу, викликаного накопиченням слизу. Цей моніторинг особливо важливий для пацієнтів, які нещодавно були виписані з ВІТ та для тих, хто має серцево-судинні фактори ризику.

Таблиця 2. Важливі ускладнення синдрому Гійєна-Барре[72]

Ускладнення	**Коли бути уважними**
Задуха	Бульбарний параліч
Серцева аритмія	Усі пацієнти
Госпітальні інфекції (наприклад, пневмонія, сепсис або інфекції сечовивідних	Бульбарний і лицьовий параліч, нерухомість, дисфункція сечового міхура,

шляхів)	ШВЛ
Больова і тактильна аллодинія	Обмеження комунікацій
Делірій	Обмеження комунікації
Депресія	Обмеження комунікації
Затримка сечі	Усі пацієнти
Закреп	Нерухомість
Виразки на рогівці	Лицьовий параліч
Дефіцит харчування	Бульбарний і лицьовий параліч
Гіпонатріемія	Усі пацієнти
Пролежні	Нерухомість
Компресійна нейропатія	Нерухомість
Контрактури кінцівок та осифікація	Виражена слабкість протягом тривалого часу

Примітка: Більшість із цих ускладнень можуть виникнути у будь-якого пацієнта з СГБ у будь-який час, однак друга колонка показує, коли вони є більш вірогідними та/або коли треба бути особливо уважними.

Крок 7: Ведення ранніх ускладнень

Ускладнення при СГБ можуть спричинити важкий стан і смерть[95]. Деякі з цих ускладнень, у тому числі пролежні, госпітальні інфекції (наприклад, пневмонія чи інфекції сечовивідних шляхів) та тромбоз глибоких вен, можуть виникнути у будь-якого госпіталізованого лежачого пацієнта, тому рекомендовані стандартні профілактичні заходи та лікування. Можливі й інші ускладення, які є більш специфічними для СГБ: наприклад, нездатність безпечно ковтати у пацієнтів з бульбарним паралічем; виразки на рогівці у пацієнтів з лицьовим паралічем; а також контрактури кінцівок, осифікація у пацієнтів зі слабкістю кінцівок (Таблиця 2). Біль, галюцинації, тривога та депресія також часто спостерігаються у пацієнтів із СГБ, тому особи, які доглядають за ними, повинні спеціально запитувати пацієнтів, чи відчувають вони ці симптоми, особливо якщо пацієнти мають обмежену здатність комунікувати та/або перебувають у ВІТ. Розпізнавання та адекватне лікування психологічних симптомів та болю на ранній стадії є важливим, оскільки ці симптоми можуть мати серйозний вплив на благополуччя пацієнтів. Доглядачі також мають бути обізнані, що пацієнти з СГБ, навіть в умовах повного паралічу зазвичай мають чітку свідомість, зір та слух. Тому важливо пам’ятати про те, що говорять біля ліжка, і пояснювати пацієнтам природу процедур, щоб зменшити тривогу. Адекватне лікування ускладнень найкраще проводити мультидисциплінарною командою, яка може включати медсестер, фізіотерапевтів, спеціалістів з реабілітації, ерготерапевтів, логопедів та дієтологів.

Крок 8: Ведення при клінічному прогресуванні

Недостатня відповідь на лікування

Приблизно у 40% пацієнтів, які отримували стандартні дози плазмаферезу або ВВІГ не спостерігається покращення протягом перших 4 тижнів після лікування[80,82]. Таке прогресування захворювання не означає, що лікування є неефективним, оскільки прогресування могло б бути гіршим без терапії[6]. Клініцисти можуть розглянути можливість повторного лікування або переходу на альтернативне лікування, однак наразі немає доказів, що цей підхід покращить кінцевий результат[96,97]. Триває клінічне випробування, яке вивчає ефект застосування повторної дози ВВІГ[98].

Пов'язані з терапією зміни (ПТЗ)

ПТЗ спостерігаються у 6 – 10% пацієнтів із СГБ та визначаються як прогресування захворювання протягом 2 місяців після первинного клінічного покращення або стабілізації, викликаного лікуванням[12,13]. ПТЗ слід відрізняти від клінічного прогресування без будь-якої початкової відповіді на лікування. Загальна думка полягає в тому, що ПТЗ вказують на те, що ефект лікування згас, а запальна фаза захворювання все ще триває. Таким чином, пацієнтам із СГБ, які демонструють ПТЗ, може бути корисно подальше лікування, і повторення повного курсу ВВІГ або плазмаферезу, хоча докази для підтримки цього підходу відсутні[80].

ХЗДП

У близько 5% пацієнтів із СГБ повторні клінічні рецидиви вказують більше на хронічний патологічний процес і діагноз змінюється на ХЗДП з гострим початком[12]. ХЗДП з гострим початком зазвичай проявляється трьома або більше ПТЗ та/або клінічним погіршенням через $\geq$8 тижнів після початку захворювання[12].

Крок 9: Прогнозування кінцевого результату

Більшість пацієнтів із СГБ, навіть ті, що мали тетраплегію у фазі плато чи потребували штучної вентиляції легень протягом тривалого періоду часу, демонструють одужання, особливо в перший рік після початку захворювання[11,99]. Біля 80% пацієнтів із СГБ повертають здатність самостійно ходити через 6 місяців від початку захворювання[11]. Імовірність відновлення здатності ходити може бути розраховано у конкретного пацієнта за допомогою модифікованої шкали Erasmus GBS щодо прогнозу кінцевого результату (mEGOS)[100] (Додаткова Таблиця3).

Незважаючи на загальні позитивні перспективи у пацієнтів із СГБ, в 3 – 10% випадків трапляються смертельні випадки, найчастіше внаслідок серцево-судинних та респіраторних ускладнень, які можуть виникати як у гострій, так і у фазі одужання[7-9]. Фактори ризику смертності включають похилий вік і тяжке захворювання на початку[7]. Також поширені довгострокові залишкові скарги, які можуть включати нейропатичний біль, слабкість та втому[101-103]. Однак повне одужання з відсутністю таких скарг може відбутися через >5 років після початку захворювання[103].

Повторні епізоди СГБ зустрічають рідко, вони вражають 2 – 5 % пацієнтів, однак цей відсоток все ж є вищим, ніж ризик СГБ у загальній популяції протягом життя

(0,1%)[14,15]. Багато вакцин мають застереження щодо СГБ, хоча попередній СГБ не є чітким протипоказанням щодо вакцинації. Обговорення з експертами може бути корисним для пацієнтів, у яких був діагностований СГБ <1 року до запланованої вакцинації або у яких раніше розвинувся СГБ невдовзі після того ж щеплення. У цих пацієнтів користь вакцинації від специфічних захворювань (наприклад, грипу у людей похилого віку) повинна бути зваженою у порівнянні з малим і можливо лише теоретичним ризиком повторного епізоду СГБ[14].

Крок 10: Планування реабілітації

Пацієнти із СГБ можуть відчувати ряд довгострокових залишкових проблем, включаючи неповне відновлення моторної та сенсорної функцій, а також втому, біль та психологічний дистрес[103]. Перед тим, як пацієнта виписати, ці можливі віддалені довгострокові наслідки СГБ необхідно обговорити та врегулювати із пацієнтом[104,105].

Фізікальні функції

Організація реабілітаційної програми із реабілітологом, фізіотерапевтом та ерготерапевтом є головним кроком до одужання. Програми повинні бути спрямовані на зменшення інвалідності на ранніх стадіях одужання, а пізніше - для відновлення моторної та сенсорної функцій та фізичного стану до рівня, який передував захворюванню[106]. Програми вправ для пацієнтів із СГБ, які включають рухові вправи, їзду на велосипеді, ходу і силове тренування, як було показано, покращують фізичну форму, здатність ходити та незалежність у повсякденній діяльності[106]. Однак інтенсивність вправ повинна ретельно моніторуватись, оскільки перенавантаження може посилити втомлюваність[106].

Втомлюваність

Втомлюваність, не пов’язана із залишковим дефіцитом моторики, спостерігається у 60-80% пацієнтів із СГБ та часто є однією з найчастіших скарг, що призводять до непрацездатності[107,108]. Слід розглянути інші причини, перш ніж зробити висновок, що втома у пацієнта є залишковим результатом СГБ. Як і у випадку відновлення фізичних функцій, було показано, що поступова, контрольована програма вправ під наглядом є корисною для зменшення втоми[109].

Біль

Сильний біль спостерігається принаймні у однієї третини пацієнтів із СГБ через 1 рік після початку захворювання та може зберігатися протягом >10 років[14,26]. Хронічний біль при СГБ характеризується болем у м’язах поперека та кінцівок, болісними парестезіями, артралгією та корінцевим болем. Хоча патогенез цього болю повністю не вивчений, м’язовий біль і артралгія можуть бути пов’язані із знерухомленням, а нейропатичний біль може бути спричинений регенерацією або стійким пошкодженням дрібних нервових волокон[26]. Стратегії лікування включають заохочення мобілізації та введення лікарських засобів проти нейропатичного або ноцицептивного болю[104].

Психологічний дистрес

Швидка втрата фізичних функцій, часто у раніше здорових людей, може бути серйозною травмою та викликати тривогу та/або депресію. Раннє розпізнавання та

лікування психологічного дистресу є важливим для пацієнтів із СГБ, особливо тому, що ментальний стан може впливати на фізичне відновлення, і навпаки; звернення до психолога або психіатра може бути корисним для деяких пацієнтів[110]. Надання точної інформації пацієнтам щодо відносно гарних шансів на одужання та низького ризику рецидиву (2-5%) може допомогти зменшити їх страх[11,14]. Зв'язок пацієнтів з іншими пацієнтами, які раніше хворіли на СГБ, може також допомогти їм у процесі реабілітації. Міжнародна фундація СГБ/ХЗДП – міжнародна асоціація пацієнтів із СГБ – та інші національні організації можуть допомогти організовувати ці мережі.

Висновки

СГБ може бути складним розладом для діагностики та лікування, оскільки клінічні прояви є неоднорідними, а прогноз значно різниться серед пацієнтів. Лікування СГБ може бути особливо складним під час спалахів, спровокованих інфекційним захворюванням, як було останнім часом під час епідемії вірусу Зіка. За відсутності міжнародного клінічного керівництва із СГБ ми мали розробити дану узгоджену настанову з діагностики та лікування СГБ. Даний консенсус був розроблений командою клінічних неврологів з усього світу та призначений для загального використання в усіх клінічних середовищах, незалежно від можливостей спеціалістів або доступності ресурсів. Покроковий дизайн був використаний для того, щоб зосередити увагу на найбільш важливих питаннях СГБ та зробити настанову зручною для використання в клінічній практиці.

Оскільки галузь досліджень СГБ розвивається і поточні дослідження мають на меті покращення діагностики, лікування та прогностичних моделей, цю настанову потрібно буде регулярного оновлювати. Наприклад, ультразвукове зображення периферичних нервів розвивається як потенційний діагностичний інструмент та може потребувати подальших коментарів у наступних версіях настанови. Щодо лікування: вивчається ефективність інгібіторів комплементу, ферментів розщеплення IgG і другого курсу ВВІГ[78,111,112]. Небагато відомо щодо можливості вимірювання та прогнозування довгострокового кінцевого результату у пацієнтів із СГБ і оцінювальні дослідження відомих прогностичних моделей (наприклад, mEGOS і EGRIS) і потрібні дослідження нових критеріїв кінцевого результату. Ми маємо намір отримати відгуки щодо цієї настанови та надати оновлення на основі результатів поточних і майбутніх досліджень.

Для подальшого вдосконалення всесвітньовизнаного лікування СГБ ми прагнемо використовувати цей консенсусний звіт як основу для розробки онлайнових інформаційних ресурсів, навчальних матеріалів і навчальних курсів. Ці кошти будуть спрямовані на медичних працівників, у тому числі клінічних неврологів, а також пацієнтів із СГБ та їхніх родичів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1.Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M. & Morgan, O. W. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 36, 123–133 (2011).

2. Asbury, A. K., Arnason, B. G. W., Karp, H. R. & McFarlin, D. E. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. Ann. Neurol.

3, 565–566 (1978). 3. Asbury, A. K. & Cornblath, D. R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann. Neurol. 27, S21–S24 (1990).

4. Sejvar, J. J. et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 29, 599–612 (2011).

5. Hadden, R. D. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Ann. Neurol. 44, 780–788 (1998).

6. Willison, H. J., Jacobs, B. C. & van Doorn, P. A. Guillain-Barré syndrome. Lancet 388, 717–727 (2016).

7. Van den Berg, B., Bunschoten, C., van Doorn, P. A. & Jacobs, B. C. Mortality in Guillain-Barré syndrome. Neurology 80, 1650–1654 (2013).

8. Dominguez-Moreno, R. et al. Mortalidad asociada al diagnostico de sindrome de Guillain-Barré en adultos ingresados en instituciones del sistema sanitario Mexicano [mortality associated with a diagnosis of Guillain-Barré syndrome in adults of Mexican health institutions]. Rev. Neurol. 58, 4–10 (2014).

9. Dourado, M. E., Felix, R. H., da Silva, W. K., Queiroz, J. W. & Jeronimo, S. M. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: a Brazilian experience. Acta Neurol. Scand. 125, 47–53 (2012).

10. Fokke, C. et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 137, 33–43 (2014).

11. Doets, A. Y. et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. Brain 141, 2866–2877 (2018).

12. Ruts, L., Drenthen, J., Jacobs, B. C., van Doorn, P. A. & Dutch Guillain-Barré syndrome Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. Neurology 74, 1680–1686 (2010).

13. Kleyweg, R. P. & van der Meche, F. G. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 54, 957–960 (1991).

14. Kuitwaard, K., Bos-Eyssen, M. E., BlomkwistMarkens, P. H. & van Doorn, P. A. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. J. Peripher. Nerv. Syst. 14, 310–315 (2009).

15. Principi, N. & Esposito, S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barré syndrome. Vaccine 37, 5544–5550 (2019).

16. Yuki, N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barre and Fisher syndromes. Lancet Infect. Dis. 1, 29–37 (2001).

17. Yoshikawa, K. et al. Varied antibody reactivities and clinical relevance in anti-GQ1b antibody-related diseases. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 5, e501 (2018).

18. Jacobs, B. C. et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. Neurology 51, 1110–1115 (1998).

19. World Health Organization. Zika Situation Report 5 February 2016 https://www.who.int/emergencies/ zika-virus/situation-report/5-february-2016/en/ (2016).

20. Cao-Lormeau, V. M. et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet 387, 1531–1539 (2016).

21. Parra, B. et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. N. Engl. J. Med. 375, 1513–1523 (2016).

22. Wilder-Smith, A. et al. ZikaPLAN: Zika preparedness Latin American Network. Glob. Health Action 10, 1398485 (2017).

23. Jacobs, B. C. et al. International Guillain-Barre syndrome outcome study: protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome in GuillainBarre syndrome. J. Peripher. Nerv. Syst. 22, 68–76 (2017).

24. Ropper, A. H., Wijdickr, E. F. M. & Truax, B. T. in Guillain-Barré Syndrome Ch. 12 (ed: Plum, F.) 155–160 (F.A. Davis Company, 1991).

25. Van den Berg, B. et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat. Rev. Neurol. 10, 469–482 (2014).

26. Ruts, L. et al. Pain in Guillain-Barré syndrome: a longterm follow-up study. Neurology 75, 1439–1447 (2010).

27. Korinthenberg, R., Schessl, J. & Kirschner, J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. Neuropediatrics 38, 10–17 (2007).

28. Roodbol, J. et al. Recognizing Guillain-Barré syndrome in preschool children. Neurology 76, 807–810 (2011).

29. Yuki, N. et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. J. Neurol. 259, 1181–1190 (2012).

30. Ito, M. et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. J. Neurol. 255, 674–682 (2008).

31. Wakerley, B. R. et al. Guillain–Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. Nat. Rev. Neurol. 10, 537–544 (2014).

32. Sekiguchi, Y. et al. How often and when fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? Eur. J. Neurol. 23, 1058–1063 (2016).

33. Uncini, A. & Yuki, N. Sensory Guillain-Barré syndrome and related disorders: an attempt at systematization. Muscle Nerve 45, 464–470 (2012).

34. Odaka, M. et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. Brain 126, 2279–2290 (2003).

35. Ito, M., Matsuno, K., Sakumoto, Y., Hirata, K. & Yuki, N. Ataxic Guillain-Barré syndrome and acute sensory ataxic neuropathy form a continuous spectrum. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 82, 294–299 (2011).

36. Graus, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 15, 391–404 (2016).

37. Van den Berg, B. et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. Neurology 82, 491–497 (2014).

38. Vellozzi, C., Iqbal, S. & Broder, K. Guillain-Barré syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. Clin. Infect. Dis. 58, 1149–1155 (2014).

39. Thornton, C. A., Latif, A. S. & Emmanuel, J. C. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. Neurology 41, 812–815 (1991).

40. Islam, B. et al. Guillain-Barré syndrome following varicella-zoster virus infection. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 37, 511–518 (2018).

41. Carod-Artal, F. J., Wichmann, O., Farrar, J. & Gascon, J. Neurological complications of dengue virus infection. Lancet Neurol. 12, 906–919 (2013).

42. Wielanek, A. C., Monredon, J. D., Amrani, M. E., Roger, J. C. & Serveaux, J. P. Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. Neurology 69, 2105–2107 (2007).

43. Cornblath, D. R., McArthur, J. C., Kennedy, P. G., Witte, A. S. & Griffin, J. W. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. Ann. Neurol. 21, 32–40 (1987).

44. Schonberger, L. B. et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. Am. J. Epidemiol. 110, 105–123 (1979).

45. Burwen, D. R. et al. Evaluation of Guillain-Barré syndrome among recipients of influenza vaccine in 2000 and 2001. Am. J. Prev. Med. 39, 296–304 (2010).

46. Kaplan, J. E., Katona, P., Hurwitz, E. S. & Schonberger, L. B. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979–1980 and 1980–1981: lack of an association with influenza vaccination. JAMA 248, 698–700 (1982).

47. Lasky, T. et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. N. Engl. J. Med. 339, 1797–1802 (1998).

48. Juurlink, D. N. et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a populationbased study. Arch. Intern. Med. 166, 2217–2221 (2006).

49. Kao, J. C., Brickshawana, A. & Liewluck, T. Neuromuscular complications of programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 18, 63 (2018).

50. Hiew, F. L. & Rajabally, Y. A. Malignancy in GuillainBarré syndrome: a twelve-year single-center study. J. Neurol. Sci. 375, 275–278 (2017).

51. Rudant, J. et al. Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome: a French nationwide epidemiologic study. Neurology 91, e1220–e1227 (2018).

52. Ho, T. W. et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. Brain 118, 597–605

53. Kuijf, M. L. et al. Diagnostic value of anti-GM1 ganglioside serology and validation of the INCATELISA. J. Neurol. Sci. 239, 37–44 (2005).

54. Uchibori, A., Gyohda, A. & Chiba, A. Ca2+-dependent anti-GQ1b antibody in GQ1b-seronegative Fisher syndrome and related disorders. J. Neuroimmunol. 298, 172–177 (2016).

55. Guillain, G. Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquode cephalo-rachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux [radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes]. Bell. Mem. Soc. Med. Paris 40, 1462–1470 (1916).

56. Wong, A. H. et al. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. J. Peripher. Nerv. Syst. 20, 47–51 (2015).

57. Vucic, S., Cairns, K. D., Black, K. R., Chong, P. S. & Cros, D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clin. Neurophysiol. 115, 2329–2335 (2004).

58. Meulstee, J., van der Meche, F. & Dutch GuillainBarré Study Group. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barré syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 59, 482–486 (1995).

59. Berciano, J. et al. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. J. Neurol. 264, 221–236 (2017).

60. Kuwabara, S., Sekiguchi, Y. & Misawa, S. Electrophysiology in Fisher syndrome. Clin. Neurophysiol. 128, 215–219 (2017).

61. Rajabally, Y. A., Durand, M. C., Mitchell, J., Orlikowski, D. & Nicolas, G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 86, 115–119 (2015).

62. Uncini, A. & Kuwabara, S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: where do we stand? Clin. Neurophysiol. 129, 2586–2593 (2018).

63. Van den Bergh, P. Y. K. et al. Guillain-Barré syndrome subtype diagnosis: a prospective multicentric European study. Muscle Nerve 58, 23-28 (2018).

64. Uncini, A. & Kuwabara, S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. Clin. Neurophysiol. 123, 1487–1495 (2012).

65. Gorson, K. C., Ropper, A. H., Muriello, M. A. & Blair, R. Prospective evaluation of MRI lumbosacral nerve root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 47, 813–817 (1996).

66. Yikilmaz, A. et al. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barré syndrome. Childs Nerv. Syst. 26, 1103–1108 (2010).

67. Elrick, M. J. et al. Clinical subpopulations in a sample of North American children diagnosed with acute flaccid myelitis, 2012–2016. JAMA Pediatr. 173, 134–139 (2018).

68. Hopkins, S. E., Elrick, M. J. & Messacar, K. Acute flaccid myelitis—keys to diagnosis, questions about treatment, and future directions. JAMA Pediatr. 173, 117–118 (2018).

69. Maloney, J. A. et al. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. AJNR Am. J. Neuroradiol. 36, 245–250 (2015).

70. Gallardo, E. et al. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. Clin. Neurophysiol. 126, 810–819 (2015).

71. Razali, S. N. O. et al. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain-Barré syndrome. Clin. Neurophysiol. 127, 1652–1656 (2016).

72. Vereninging Spierziekten Nederland, Nederlandse Vereniging voor Neurologie & Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen [Dutch Association of Muscular Diseases & Dutch Society of Rehabilitation Specialists]. in Multidisciplinaire richtlijn GuillainBarré syndroom [Multidisciplinary guideline GuillainBarré syndrome] https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/ Hulpverleners_overig/R030-RichtlijnGBSherdruk2011 metbijlagen.pdf (2011).

73. Mehta, S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. Respir. Care 51, 1016–1021 (2006).

74. Walgaard, C. et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. Ann. Neurol. 67, 781–787 (2010).

75. Walgaard, C. et al. Tracheostomy or not: prediction of prolonged mechanical ventilation in Guillain–Barré syndrome. Neurocrit. Care 26, 6–13 (2017).

76. Hughes, R. A., Swan, A. V. & van Doorn, P. A. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 9, CD002063 (2014).

77. Chevret, S. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2, CD001798 (2017).

78. Korinthenberg, R., Schessl, J., Kirschner, J. & Monting, J. S. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. Pediatrics 116, 8–14 (2005).

79. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. Ann. Neurol. 41, 298–306 (1997).

80. Verboon, C., van Doorn, P. A. & Jacobs, B. C. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 88, 346–352 (2017).

81. Raphael, J. C., Chevret, S., Hughes, R. A. & Annane, D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 7, CD001798 (2012).

82. Hughes, R. A. et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Brain 130, 2245–2257 (2007).

83. Van Koningsveld, R. et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. Lancet 363, 192–196 (2004).

84. Islam, M. B. et al. Small volume plasma exchange for Guillain-Barré syndrome in resource poor settings: a safety and feasibility study. Pilot Feasibility Stud. 3, 40 (2017).

85. Overell, J. R., Hseih, S.-T., Odaka, M., Yuki, N. & Willison, H. J. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database Syst. Rev. 1, CD004761 (2007).

86. Verboon, C. et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. Neurology 93, e59–e76 (2019).

87. Tomimatsu, T. et al. Guillain-Barré syndrome after trivalent influenza vaccination during pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 201, 225–226 (2016).

88. Pacheco, L. D., Saad, A. F., Hankins, G. D., Chiosi, G. & Saade, G. Guillain-Barré syndrome in pregnancy. Obstet. Gynecol. 128, 1105–1110 (2016).

89. Branch, D. W., Porter, T. F., Paidas, M. J., Belfort, M. A. & Gonik, B. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures, and promises. J. Allergy Clin. Immunol. 108, S133–S138 (2001).

90. El-Bayoumi, M. A. et al. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain-Barré syndrome: a randomized study. Crit. Care 15, R164 (2011).

91. Michon, B. et al. Complications of apheresis in children. Transfusion 47, 1837–1842 (2007).

92. Kannan Kanikannan, M. A. et al. Simple bedside predictors of mechanical ventilation in patients with Guillain-Barre syndrome. J. Crit. Care 29, 219–223 (2014).

93. Lawn, N. D., Fletcher, D. D., Henderson, R. D., Wolter, T. D. & Wijdicks, E. F. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. Arch. Neurol. 58, 893–898 (2001).

94. Hughes, R. A. C., Newsom-Davis, J. M., Perkin, G. D. & Pierce, J. M. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. Lancet 312, 750–753 (1978).

95. Dhar, R., Stitt, L. & Hahn, A. F. The morbidity and outcome of patients with Guillain-Barré syndrome admitted to the intensive care unit. J. Neurol. Sci. 264, 121–128 (2008).

96. Oczko-Walker, M., Manousakis, G., Wang, S., Malter, J. S. & Waclawik, A. J. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. J. Clin. Neuromuscul. Dis. 12, 55–61 (2010).

97. Farcas, P., Avnun, L., Frisher, S., Herishanu, Y. O. & Wirguin, I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. Lancet 350, 1747 (1997).

98. Walgaard, C. et al. Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): protocol for a double-blind randomized, placebocontrolled clinical trial. J. Peripher. Nerv. Syst. 23, 210–215 (2018).

99. Van den Berg, B., Storm, E. F., Garssen, M. J. P., Blomkwist-Markens, P. H. & Jacobs, B. C. Clinical outcome of Guillain-Barré syndrome after prolonged mechanical ventilation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 89, 949–954 (2018).

100. Walgaard, C. et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. Neurology 76, 968–975 (2011).

101. Soysal, A. et al. Clinico-electrophysiological findings and prognosis of Guillain-Barré syndrome—10 years' experience. Acta Neurol. Scand. 123, 181–186 (2011).

102. Bersano, A. et al. Long term disability and social status change after Guillain-Barré syndrome. J. Neurol. 253, 214–218 (2006).

103. Forsberg, A., Press, R. & Holmqvist, L. W. Residual disability 10 years after falling ill in Guillain-Barré syndrome: a prospective follow-up study. J. Neurol. Sci. 317, 74–79 (2012).

104. Hughes, R. A. et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. Arch. Neurol. 62, 1194–1198 (2005).

105. Davidson, I., Wilson, C., Walton, T. & Brissenden, S. Physiotherapy and Guillain-Barré syndrome: results of a national survey. Physiotherapy 95, 157–163 (2009).

106. Simatos Arsenault, N., Vincent, P.-O., Yu, B. H. S., Bastien, R. & Sweeney, A. Influence of exercise on patients with Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Physiother. Can. 68, 367–376 (2016).

107. Garssen, M. P., Van Koningsveld, R. & Van Doorn, P. A. Residual fatigue is independent of antecedent events and disease severity in Guillain-Barré syndrome. J. Neurol. 253, 1143–1146 (2006).

108. Merkies, I. S. et al. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. Neurology 53, 1648–1654 (1999).

109. Garssen, M. P. J. et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. Neurology 63, 2393–2395 (2004).

110. Bernsen, R. A., de Jager, A. E., Kuijer, W., van der Meche, F. G. & Suurmeijer, T. P. Psychosocial dysfunction in the first year after Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve 41, 533–539 (2010).

111. Wang, Y. et al. IgG-degrading enzyme of Streptococcus pyogenes (IdeS) prevents disease progression and facilitates improvement in a rabbit model of GuillainBarré syndrome. Exp. Neurol. 291, 134–140 (2017).

112. Misawa, S. et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. Lancet Neurol. 17, 519–529 (2018).

113. Wakerley, B. R. & Yuki, N. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. Pract. Neurol. 15, 90–99 (2015).

114. Wakerley, B. R. et al. Clinical classification of 103 Japanese patients with Guillain-Barre syndrome. J. Neurol. Sci. 369, 43–47 (2016).

115. Hiew, F. L., Ramlan, R., Viswanathan, S. & Puvanarajah, S. Guillain-Barré syndrome, variants & forms fruste: reclassification with new criteria. Clin. Neurol. Neurosurg. 158, 114–118 (2017).

116. Blum, S., Reddel, S., Spies, J. & McCombe, P. Clinical features of patients with Guillain-Barré syndrome at seven hospitals on the East Coast of Australia. J. Peripher. Nerv. Syst. 18, 316–320 (2013).

117. Peric, S. et al. Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in the western Balkans. J. Peripher. Nerv. Syst. 19, 317–321 (2014).

118. Zhang, G. et al. Subtypes and prognosis of GuillainBarré syndrome in Southwest China. PLOS ONE 10, e0133520 (2015).

119. Mitsui, Y. et al. A multicentre prospective study of Guillain-Barré syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 86, 110–114 (2015).

120. Ishaque, T. et al. High mortality from Guillain-Barré syndrome in Bangladesh. J. Peripher. Nerv. Syst. 22, 121–126 (2017).