

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ**

2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
ЭТИОЛОГИЯ.....	6
ПАТОГЕНЕЗ.....	6
КЛАССИФИКАЦИЯ	7
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	7
ДИАГНОСТИКА.....	8
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	9
ЛЕЧЕНИЕ.....	10
ПРОФИЛАКТИКА.....	11
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	12

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

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

МЕТОДОЛОГИЯ

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

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

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

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

Таблица 1
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

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

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

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Таблица 2
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

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

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

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

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

Консультация и экспертная оценка

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

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – приобретенное заболевание периферических нервов аутоиммунной природы,

характеризующееся рецидивирующим или прогрессирующим течением с преимущественно демиелинизирующим типом поражения.

Код МКБ 10

G61.8 –Другие воспалительные полинейропатии

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ХВДП, оцененная на большой популяции у взрослых составляет 1,0-1,9 на 100 000 человек. В этой же популяции частота ХВДП с возрастом пациентов до 20 лет оценена как 0,48 на 100 000 человек.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология ХВДП в настоящее время неизвестна. Начало ХВДП часто связывают с интеркуррентными инфекциями или с иммунизацией (профилактической вакцинацией), так у 33-57% детей развитие болезни отмечалось в течение 1 месяца после перенесенной инфекции или вакцинации.

Ранее считалось, что среди пациентов с ХВДП чаще встречаются определенные группы HLA (A1, B8, DRW3), предрасполагающие к заболеванию, но впоследствии это не было подтверждено. Тем не менее, предполагается, что наиболее вероятной является иммуно-опосредованная природа болезни.

ПАТОГЕНЕЗ

При ХВДП аутоиммунные воспалительные процессы опосредованы нарушениями как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы. Проявления демиелинизации могут наблюдаться на любом отрезке периферического нерва от спинномозговых корешков до его дистальных участков. Помимо демиелинизации в биоптатах икроножного нерва были выявлены воспалительные инфильтраты и отек подбололочечного пространства нерва.

Морфологические изменения при ХВДП напоминают нарушения при экспериментальном аутоиммунном неврите.

Хроническое течение болезни может ассоциироваться с формированием «луковичной головки», что связано с пролиферацией шванновских клеток при повторяющихся процессах демиелинизации и ремиелинизации.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Типичная форма ХВДП (симметричная проксимальная и дистальная мышечная слабость, чувствительные нарушения в руках и ногах, развивающиеся в течение не менее 2-х месяцев).

Атипичные формы ХВДП:

- 1) преимущественно дистальная симметричная форма полинейропатии;
- 2) преимущественно проксимальная форма полинейропатии;
- 3) асимметричная форма или синдром Льюиса-Самнера;
- 4) фокальная форма;
- 5) моторная форма;
- 6) сенсорная форма.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В дебюте заболевание может протекать бессимптомно в течение нескольких месяцев или, наоборот, развитие симптомов может быть быстрым, с повторными острыми эпизодами. Самыми распространенными жалобами, с которыми дети с ХВДП обращаются к врачу, являются изменения походки и частые падения. Это связано с нарушением преимущественно двигательной иннервации проксимальных и дистальных мышц нижних конечностей. Слабость мышц верхних конечностей, тремор рук, атаксия также наблюдаются у ряда пациентов. Сухожильные рефлексы всегда снижены или отсутствуют.

По крайней мере, у одной трети детей с ХВДП имеются расстройства чувствительности – парестезии, дизестезии, нарушения глубокой чувствительности и др.

Поражение черепных нервов, слабость дыхательной мускулатуры, дисфункция вегетативной нервной системы не являются типичными проявлениями у детей, однако в 20-40% случаев в дебюте болезни может отмечаться вовлечение черепных нервов.

У детей имеются некоторые отличия ХВДП (по сравнению с совершеннолетними пациентами):

- 1) начальные симптомы проявляются более ярко и развиваются быстрее;
- 2) чаще всего заболевание проявляется нарушением походки;
- 3) первые неврологические проявления у детей более выражены, чем у взрослых;
- 4) ремитирующее течение встречается у детей чаще, чем у взрослых;
- 5) для детей характерен более благоприятный прогноз болезни.

Несмотря на то, что у детей отмечается относительно медленное развитие заболевания, в 16% случаев заболевание может характеризоваться острым началом (так

называемая ХВДП с острым началом), неотличимым от синдрома Гийена-Барре (ОВДП). Разграничение ХВДП и синдрома Гийена-Барре в этой ситуации представляется достаточно трудным; только динамическое наблюдение за пациентами в течение более 2-х месяцев позволяет безошибочно поставить диагноз.

ДИАГНОСТИКА

В 2010 году опубликованы рекомендации EFNS (European Federation of Neurological Societies - Европейской федерации неврологических обществ) по диагностике ХВДП, которые включают клинические и лабораторные данные.

Обязательные клинические критерии ХВДП:

- 1) прогрессирующая слабость проксимальных и дистальных отделов рук и ног в течение не менее 2 месяцев или внезапная слабость по типу острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (синдром Гийена-Барре) с последующим ремиттирующим или прогрессирующим течением (в течение более 2 месяцев);
- 2) утрата или значимое снижение сухожильных рефлексов;
- 3) ответ на специфическую терапию – объективное клиническое улучшение в ответ на специфическую терапию.

Лабораторные и инструментальные исследования: включают изменения данных электромиографии (ЭМГ), результатов исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), МРТ корешков спинного мозга с введением контрастного вещества, биопсии икрожного нерва.

ЭМГ

Для постановки достоверного диагноза ХВДП требуется наличие, по крайней мере, одного из нижеперечисленных признаков:

А. Увеличение дистальной латентности М-ответа на $\geq 50\%$ выше верхней границы нормы в 2-х нервах (исключить карпальный туннельный синдром),

или

В. Снижение скорости распространения возбуждения на 30% ниже нижней границы нормы в 2-х нервах,

или

С. Увеличение минимальной латентности F-волны на $\geq 30\%$ выше верхней границы нормы в 2-х нервах или увеличение минимальной латентности F-волны на $\geq 50\%$, если амплитуда М-ответа менее 80% от нижней границы нормы,

или

D. Отсутствие F-волны в 2 нервах, если при исследовании этих нервов амплитуда М-ответа составляет $\geq 80\%$ от нижней границы нормы + по крайней мере, еще один признак демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве,

или

E. Частичный блок проведения: падение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на 50% и более, если амплитуда дистального М-ответа составляет $\geq 80\%$ от нижней границы нормы – в 2 нервах или в 1 нерве + по крайней мере, еще 1 признак демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве,

или

F. Увеличение временной дисперсии (увеличение длительности негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на $>30\%$), по крайней мере, в 2-х нервах,

или

G. Длительность дистального М-ответа (интервал между началом первого негативного пика до возвращения последнего негативного пика к изолинии) увеличена, по крайней мере, в 1 нерве (для *n. medianus* $\geq 6,6$ мс, *n. ulnaris* $\geq 6,7$ мс, *n. peroneus* $\geq 7,6$ мс, *n. tibialis* $\geq 8,8$ мс) + по крайней мере, еще 1 признак демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве.

Для постановки достоверного диагноза ХВДП требуется наличие, по крайней мере, одного из нижеперечисленных признаков:

Падение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на $\geq 30\%$ (исключая *n. tibialis*), если амплитуда негативного пика дистального М-ответа составляет $\geq 20\%$ от нижней границы нормы – в 2 нервах или в 1 нерве + по крайней мере, еще 1 признак демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве.

Исследование ЦСЖ

Повышение уровня белка при цитозе <10 клеток в 1 мм^3 .

MPT

Накопление контраста и/или гипертрофия в области конского хвоста, шейных или пояснично-крестцовых корешков, или плечевого или пояснично-крестцового сплетений

Биопсия икроножного нерва

Доказательства демиелинизации и/или ремиелинизации по данным электронной микроскопии или анализа расчесанных нервных волокон.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, типичная форма

*Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, атипичная форма.
Преимущественная проксимальная форма
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, атипичная форма.
Асимметричная форма (синдром Льюиса-Самнера)*

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение обострения необходимо проводить в стационаре, а поддерживающую терапию проводят в амбулаторных условиях.

Терапевтическими мероприятиями первой линии считается внутривенная иммунотерапия с применением стандартного человеческого иммуноглобулина^B с содержанием IgG >95% (ВВИГ) (код АТХ – J06BA, МНН – иммуноглобулин человека нормальный), назначение больших доз кортикостероидов (преднизолон^B, код АТХ – D07AA, МНН – преднизолон) или проведение плазмафереза^C.

На вторую линию терапии выходит назначение других иммуносупрессоров – циклоспорина^C (код АТХ – L04AD, МНН – циклоспорин), азатиоприна² (код АТХ – L04AX, МНН – азатиоприн), метотрексата^C (код АТХ – L01BA, МНН – метотрексат) и других.

До 2000 г. преимущественно применялись кортикостероиды (преднизон, преднизолон) и плазмаферез.

Наиболее распространенные схемы лечения кортикостероидами:

2 мг/кг/сут на 4-6 недель с последующим снижением дозы в течение 4-6 недель до поддерживающей дозы^B;

1 мг/кг/сут на 4-6 недели с последующим постепенным снижением в течение 3-6 месяцев^B.

Некоторые авторы рекомендуют перед началом перорального приема преднизолона проводить краткий курс пульс-терапии метилпреднизолоном по 15-20 мг/кг/сут в течение 3 дней^C.

При назначении кортикостероидной терапии обязательным условием является соблюдение диеты с резким ограничением приема углеводов³.

После 2000 года в большинстве сообщений отдается предпочтение терапии человеческими иммуноглобулинами для внутривенного введения^B, которая обычно хорошо переносится детьми, давая улучшение в 50-88% случаев, и которое сохраняется на период от 2 до 12 недель. Стандартной считается доза 0,4 г/кг/сут, вводимая ежедневно в течение 5 дней^B. В последующем рекомендуется повторное внутривенное введение человеческих иммуноглобулинов каждые 3-4 недели в течение 6 месяцев. Не является

обязательным условием разделение общей курсовой дозы на 5 дней. Имеются сообщения о безопасном введении человеческих иммуноглобулинов в суммарной дозе 2 г/кг за 2 или 3 дня³.

Плазмаферез является инвазивным и относительно затратным по времени методом лечения, при котором возможны нежелательные осложнения и поэтому его не рекомендуется использовать у детей с ХВДП, если нет жизненных показаний^C. Рекомендуется следующая схема плазмафереза: три процедуры один раз в неделю; курс из пяти сеансов с интервалами в 10-14 дней. Повторные процедуры плазмафереза проводятся с интервалом 2-4 недели в течение 1 года^C.

Терапия второй линии обычно проводится в тех случаях, когда терапия первой линии оказывается неэффективной или требуется снижение дозы преднизолона по тем или иным причинам, а также, если нет возможности для использования человеческих иммуноглобулинов, для внутривенного введения. У детей с ХВДП среди иммуносупрессоров второй линии терапии в основном назначаются азатиоприн^C, циклоспорин А^C и метотрексат^C. Доза азатиоприна обычно колеблется от 1 мг/кг/сут до 2-3 мг/кг/сут, но может достигать 50-150 мг/сут^C. Азатиоприн назначают в начальной дозе 1 мг/кг в один или два приема, с последующим увеличением дозы на 0,5 мг/кг каждые 4 недели до достижения максимальной дозы в 2,5 мг/кг/сут^C. Продолжительность приема – до 3 и более лет.

Значительно реже используется циклоспорин А с целевой терапевтической концентрацией в крови 150 нг/мл, чаще всего в комбинации с человеческими иммуноглобулинами для внутривенного введения и кортикостероидами^D.

При ХВДП в период обострения ребенка необходимо госпитализировать в неврологическое отделение для проведения патогенетической терапии. Курс стационарного лечения составляет 15-30 дней, в зависимости от тяжести состояния. В дальнейшем возможно проведение терапии в условиях дневного стационара или амбулаторно. После выписки из стационара наблюдение за детьми, перенесшими обострение ХВДП должен осуществлять невролог по месту жительства в течение длительного времени постоянно (не менее 5-10 лет).

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ХВДП не разработана.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

При адекватном лечении возможно купирование симптомов поражения периферических нервов и сохранение длительной ремиссии заболевания.

В редких случаях возможно прогрессирующее течение заболевания с частыми обострениями формированием стойкого неврологического дефицита и вторичных ортопедических нарушений.

ХВДП обычно не представляет угрозы для жизни пациентов. Прогноз болезни у детей в целом лучше, чем у взрослых (в большинстве случаев возможно достижение полной ремиссии).