

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ГРИШИНА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ХРОНИЧЕСКИЕ ДИЗИММУННЫЕ НЕЙРОПАТИИ:
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА,
КАТАМНЕЗ, ПРОГНОЗ**

3.1.24. Неврология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:
Академик РАН, профессор, д.м.н.
Пирадов Михаил Александрович

МОСКВА - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. История формирования критериев диагностики хронических дизиммунных нейропатий.	18
1.2. Общемировая практика создания регистров пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями.	34
1.3. Причины ошибочной диагностики хронических дизиммунных нейропатий.	36
1.4. Проблема дифференциальной диагностики хронических дизиммунных и подобных нейропатий.	43
1.5. Отдаленный катамнез хронических дизиммунных нейропатий: анализ многолетнего течения заболевания.	60
1.6. Прогностические факторы течения хронических дизиммунных нейропатий.	65
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	69
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов.	69
2.2. Методы клинического обследования.	74
2.3. Методы лабораторного обследования.	77
2.4. Методы нейрофизиологического обследования.	78
2.5. Методы нейровизуализационного обследования.	81
2.6. Анализ прогностических факторов течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.	83
2.7. Статистические методы обработки данных.	83
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	84
3.1. Регистр пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями ФГБНУ НЦН.	84
3.2. Комплексный анализ причин ошибочной диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в Российской Федерации.	93
3.3. Сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с хронической воспалительной и парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями.	102
3.4. Сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с мультифокальной моторной нейропатией и мультифокальным вариантом ХВДП.	114
3.5. Острый дебют хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии: гетерогенность клинико-нейрофизиологической картины и дифференциальный диагноз с синдромом Гийена-Барре.	137
3.6. Сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатией и наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления. ...	149

3.7. Ретроспективный анализ многолетнего течения хронических дизиммунных нейропатий.	165
3.8. Прогностические факторы течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.	181
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	187
4.1. Регистр пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями ФГБНУ НЦН.	187
4.2. Проблема гипердиагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в Российской Федерации. ...	189
4.3. Дифференциальная диагностика хронической воспалительной и парапротеинемических демиелинизирующих полинейропатий.	193
4.4. Дифференциальная диагностика мультифокальной моторной нейропатии и мультифокального варианта хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.	198
4.5. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия с острым началом, дифференциальный диагноз с синдромом Гийена-Барре.	203
4.6. Дифференциальная диагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления.	208
4.7. Анализ многолетнего течения хронических дизиммунных нейропатий.	211
4.8. Прогностические факторы течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.	221
ВЫВОДЫ	225
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	227
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	228
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	230
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ ...	262
СПИСОК ПАТЕНТОВ, ОФОРМЛЕННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ .	266
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	267
Диагностические критерии хронических дизиммунных нейропатий.	267
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	283
Шкалы оценки неврологических нарушений при хронических дизиммунных нейропатиях.....	283

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

К хроническим дизиммунным нейропатиям (ХДН) относят варианты хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (ХВДП), парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии (ПДП) и мультифокальную моторную нейропатию (ММН) [60, 111, 149] – гетерогенные по клинической картине и патофизиологическим механизмам развития иммуноопосредованные нейропатии, относящиеся к группе орфанных болезней периферической нервной системы (с заболеваемостью менее 10 случаев на 100 000) и развивающиеся в подавляющем большинстве случаев у лиц работоспособного возраста. К настоящему времени разработаны эффективные методы патогенетической терапии ХДН [51, 94], в этой связи чрезвычайно важны своевременная диагностика и начало лечения данной категории пациентов.

Во всем мире практикуется создание регистров (баз данных) пациентов с той или иной патологией, которые направлены на решение многих задач: проведение эпидемиологических исследований, стандартизация, контроль и повышение эффективности лечения, рациональное планирование бюджета и совершенствование льготного лекарственного обеспечения пациентов с дорогостоящими и редкими заболеваниями [89, 244, 246]. Это имеет высокое социально-экономическое значение. В России регистр пациентов с ХДН до сих пор не создан, а пациенты с данной патологией испытывают значительные трудности в своевременном получении различных видов патогенетической терапии. Данная проблема требует решения.

Несмотря на то, что при ХДН определены четкие диагностические критерии (при ХВДП – критерии EAN/PNS 2021 [260]; при ПДП и ММН – критерии EFNS/PNS 2010 [138, 139]) до сих пор среди отечественных и зарубежных коллег возникают трудности в диагностике данных заболеваний [90, 102]. В течение последних нескольких лет за рубежом активно обсуждают причины неверной диагностики ХДН [28, 29, 55, 68], однако в российской популяции до сих пор

подробный систематический анализ причин ошибочной диагностики ХДП проведен не был. Тем не менее, он крайне важен: определение спектра ошибок позволит усилить меры по их предотвращению, что в конечном итоге улучшит качество оказания медицинской помощи больным с ХДН.

Наиболее частыми среди хронических приобретенных демиелинизирующих полинейропатий являются ХВДП и ПДП, имеющие однонаправленные клинико-нейрофизиологические изменения – в связи с чем, сохраняются трудности в дифференциальной диагностике указанных ХДН на этапе первичной диагностики [6, 8, 53, 71, 91]. Ранее проведенные исследования в этой области недостаточно точны ввиду неоднородной выборки анализируемых пациентов, включавшей пациентов с IgA-, IgG- и IgM-парапротеинемией [3, 26, 103]. Однако современная классификация заболеваний, сопровождающихся парапротеинемией, рекомендует рассматривать отдельно IgM- и не-IgM-моноклональные гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) [62, 187]. И если для IgM-ПДП дифференциально-диагностические маркеры с ХВДП ранее были определены [70, 164, 222, 275], то выявление клинико-параклинических особенностей не-IgM-ПДП в сравнении с ХВДП в настоящее время остается актуальным.

В спектре ХДН находятся две редкие множественные нейропатии – ММН и мультифокальный вариант ХВДП (мХВДП, синдром Льюиса-Самнера), схожие по большинству клинических (верхний вялый асимметричный парепарез) и нейрофизиологических (регистрация моторных блоков проведения) характеристик [7, 176, 268]. Дифференциальная диагностика ММН и мХВДП построена в основном на клинической и параклинической оценке сенсорных нарушений, однако в ряде случаев дифференцировать ММН и мХВДП бывает затруднительно. Так, встречаются случаи ММН с сопутствующей сенсорной полинейропатией другого генеза (коморбидные пациенты с сахарным диабетом, алкоголизмом); имеются публикации, свидетельствующие о том, что чувствительные нарушения при ММН могут выявляться в отдаленном анамнезе болезни [75, 168, 182], а при мХВДП сенсорные нарушения могут

присоединяться отсроченно, после моторных [27, 92]. В этой связи поиск дополнительных маркёров, позволяющих дифференцировать ММН и мХВДП, представляется актуальным. Важность данного вопроса обусловлена разнонаправленной терапевтической тактикой рассматриваемых ХДН.

В подавляющем большинстве случаев дифференцировать острую дизиммунную нейропатию от хронической не является сложной задачей. Трудности возникают в случае их атипичного течения: например, при синдроме Гийена-Барре (СГБ) – это вариант волнообразного или подострого развития заболевания, рефрактерность к патогенетической терапии; при ХВДП – при остром дебюте болезни [108, 233, 234]. Острое или подострое прогрессирование при ХВДП (оХВДП), по данным разных авторов, отмечается в 16-20% случаев [124, 127, 135]. В настоящее время основным критерием в пользу оХВДП является прогрессирование полиневритических нарушений более 8 недель или наличие трех и более волн ухудшения, несмотря на проводимую в остром периоде терапию [260, 265]. До сих пор продолжаются исследования по поиску новых дифференциально-диагностических черт между СГБ и оХВДП, учитывая возможность применения терапии глюкокортикостероидами в остром периоде. В России подобные исследования до сих пор не проводились, а в представленных зарубежных работах по сравнительному анализу клинико-параклинических данных пациентов СГБ и оХВДП число пациентов крайне мало, а результаты не вносят ясности в вопросе дифференциальной диагностики. Накопленный за прошедшие 20 лет опыт ФГБНУ НЦН позволяет провести такой анализ.

Отдельной проблемой является проведение дифференциальной диагностики ХВДП с наследственными нейропатиями, схожими по развитию, клиническим и нейрофизиологическим проявлениям [61, 204]. Наиболее часто диагностируемой во взрослом возрасте является наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС), при которой ЭНМГ-исследование выявляет генерализованный демиелинизирующий тип поражения периферических нервов, типичный и для ХВДП [83]. Различия между ХВДП и ННСПС на первый взгляд представляются очевидными, однако на практике у неврологов и врачей

функциональной диагностики вызывают большие трудности. Многообразие фенотипических вариантов и однонаправленность нейрофизиологических изменений при ХВДП и при ННСПС [272, 273], а также разные терапевтические подходы, обуславливают необходимость определения дополнительных маркёров, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе.

Для ХДН характерно многолетнее течение, и изучение траектории развития заболевания на фоне болезнь-модифицирующего патогенетического лечения является крайне актуальным. В зарубежной литературе данному вопросу уделено достаточно внимания, коллеги демонстрируют в целом благоприятный профиль рассматриваемых заболеваний при условии проведения адекватной патогенетической терапии – доля пациентов, находящихся в медикаментозно-индуцированной ремиссии составляет, по данным разных авторов, от 13 до 64% [32, 33, 159, 239]. В России подобных исследований не проводилось, однако результаты данного анализа крайне важны, т.к. они дают понимание о течении болезни и его прогнозе, а также необходимости в поддерживающей терапии с целью планирования затрат здравоохранения на лечение данной категории больных.

Вопрос определения прогностических факторов течения ХДН является социально и экономически значимым. Несмотря на то, что за последнее время опубликовано несколько работ, посвященных данному вопросу, результаты коллег весьма противоречивы [32, 110, 114, 239]. Так, Sghirlanzoni A. с коллегами (2000) считают предикторами неблагоприятного прогноза мужской пол, возраст пациента в дебюте заболевания более 45 лет и наличие электрофизиологических признаков повреждения аксонов моторных волокон периферических нервов [239]. Напротив, Spina E. с коллегами (2017) утверждают, что электрофизиологические параметры исследования периферических нервов не влияют на степень инвалидизации в долгосрочной перспективе [243]. Соответственно, до сих пор не определены четкие критерии прогнозирования течения ХДН, нет согласованного мнения по данному вопросу.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностику, дифференциальную диагностику и тактику ведения пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями.

Задачи исследования

1. Сформировать на базе ФГБНУ НЦН Регистр пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями, провести оценку основных эпидемиологических характеристик данной категории больных.
2. Проанализировать частоту и спектр причин ошибочной диагностики хронических дизиммунных нейропатий в Российской Федерации.
3. Выявить значимые клинические, нейрофизиологические и сонографические дифференциально-диагностические различия при хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии и не-IgM-парапротеинемических демиелинизирующих полинейропатиях.
4. Определить клинические и параклинические дифференциально-диагностические маркёры при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.
5. Охарактеризовать клинические и нейрофизиологические особенности ХВДП с острым началом, оптимизировать дифференциально-диагностический алгоритм с синдромом Гийена-Барре.
6. Сравнить клиничко-нейрофизиологические изменения при ХВДП и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления, усовершенствовать алгоритм дифференциальной диагностики данных нейропатий.
7. Проанализировать многолетнее течение хронических дизиммунных нейропатий, оценить клиничко-нейрофизиологические характеристики в отдаленном катамнезе болезни (при длительности заболевания более 5 лет).
8. На основании ретроспективного анализа определить прогностические факторы течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации создан Регистр пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями. Проанализированы основные эпидемиологические характеристики данных заболеваний. Показано, что хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия является самой частой хронической дизиммунной нейропатией в российской популяции.

Установлена гипердиагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, проведен анализ её причин; проанализирован спектр нозологий, наиболее часто диагностируемых как хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия.

Показано отсутствие значимых различий между ХВДП и не-IgM-парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями и необходимость определения М-градиента сыворотки крови пациентам с хроническими приобретенными демиелинизирующими полинейропатиями.

Впервые предложены новые клинические и сонографические маркёры, позволяющие дифференцировать мультифокальный вариант ХВДП и мультифокальную моторную нейропатию.

Впервые доказана гетерогенность патогенетических механизмов развития иммунопатологического процесса при остром дебюте ХВДП, усовершенствован дифференциально-диагностический алгоритм между синдромом Гийена-Барре и ХВДП с острым началом.

Впервые предложены новые клинические и нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркёры при ХВДП и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления, позволяющие уточнить диагноз до молекулярно-генетического обследования.

Впервые в российской популяции проведено катамнестическое обследование пациентов с ХВДП и мультифокальной моторной нейропатией, болеющих более 5 лет; показаны особенности многолетнего течения хронических дизиммунных нейропатий в российской популяции.

Впервые определены клинические прогностические факторы течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Теоретическая значимость работы

Теоретическое значение работы заключается в определении фенотипических особенностей и специфики течения хронических дизиммунных нейропатий в российской популяции на основании комплексного анализа данных, полученных при создании на базе ФГБНУ НЦН Регистра пациентов, а также в ходе ретроспективного анализа многолетнего течения рассматриваемых заболеваний.

Показаны клинические и параклинические сходства и различия между хроническими дизиммунными и подобными нейропатиями (ХВДП и не-IgM-парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями, мультифокальным вариантом ХВДП и мультифокальной моторной нейропатией, ХВДП с острым дебютом и синдромом Гийена-Барре, ХВДП и наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления).

В результате анализа данных электрофизиологического обследования пациентов с острым дебютом ХВДП продемонстрирована патофизиологическая гетерогенность – разные векторы развития иммунопатологического процесса.

Практическая значимость работы

Практическое значение работы заключается в создании Регистра пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями, что будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Анализ причин ошибочной диагностики ХВДП позволил всесторонне проанализировать проблему верификации указанного заболевания, определить меры по предотвращению диагностических ошибок.

Предложены новые дифференциально-диагностические маркёры и усовершенствованы алгоритмы дифференциальной диагностики при

хронических дизиммунных и подобных нейропатиях, что улучшит своевременную диагностику хронических дизиммунных нейропатий.

Анализ многолетнего течения ХВДП и мультифокальной моторной нейропатии позволил оценить особенности развития и течения указанных заболеваний в российской популяции, проанализировать качество оказываемой помощи пациентам с данными нейропатиями в нашей стране.

Определены клинические прогностические факторы течения ХВДП, которые помогут корректировать тактику ведения данной категории пациентов.

Созданы проекты Клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронических дизиммунных нейропатии в Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа – результат многолетнего исследования, которое проводилось с 2018 по 2023 гг. на базе Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН. В соответствии с поставленными целью и задачами работы объектом исследования явились пациенты с хроническими дизиммунными и подобными нейропатиями (n=530). Исследование проводилось в несколько этапов: *в рамках первого этапа исследования* проведен ретроспективный и проспективный набор пациентов с ХДН, в результате чего был сформирован Регистр пациентов с рассматриваемыми нейропатиями (n=320); *в ходе второго этапа исследования* проведен смешанный (проспективный и ретроспективный) анализ клинических и параклинических данных 223 пациентов, обратившихся в ФГБНУ НЦН с 2018 по 2023 гг. с направительным диагнозом «ХВДП», выделена группа пациентов с ошибочно установленным диагнозом (n=150); проанализированы причины неверной диагностики, а также перечень нозологий, при которых некорректно устанавливается диагноз «ХВДП»; *третьим-шестым этапам работы* включали ретроспективный, проспективный или одномоментный анализ данных клинического и параклинического обследования 30 пациентов с ХВДП, 30 - с не-IgM-ПДП-МГНЗ и 20 - с не-IgM-ПДП-ЛПЗ; 35 пациентов с мультифокальным

вариантом ХВДП и 30 - с ММН; 31 пациента с оХВДП и 35 - с СГБ; 25 пациентов с ХВДП и 25 - с ННСПС соответственно; проводилось комплексное сопоставление клинико-параклинических данных пациентов рассматриваемых групп сравнения; *седьмой этап работы* включал ретроспективный анализ данных и одномоментное (поперечное) клинико-параклиническое исследование пациентов с диагнозом «ХВДП» (n=45) и «ММН» (n=28), болеющих более 5 лет; *восьмой этап работы* заключался в определении клинических прогностических факторов течения ХВДП. Клинические методы обследования включали подробный сбор анамнеза жизни и заболевания, оценку неврологического статуса, инвалидизации и качества жизни (в том числе по 11 стандартизированным международным шкалам). Лабораторная диагностика проводилась по показаниям с целью уточнения генеза полиневритических нарушений. Инструментальные методы включали проведение нейрофизиологического (ЭНМГ) и сонографического (УЗИ) исследования периферических нервов в объеме, который определялся этапом работы. Подробнее методология и методы исследования изложены в Главе 2.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сформирован Регистр пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями. ХВДП является самой распространенной хронической дизиммунной нейропатией в российской популяции.
2. Гипердиагностика ХВДП в стране является комплексной проблемой, которая обусловлена несоблюдением международных критериев диагностики заболевания. Основная причина данного явления – методически некорректное проведение и неверная интерпретация результатов электронейромиографического исследования.
3. Достоверно дифференцировать ХВДП и не-IgM-парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии по клинико-параклиническим данным не представляется возможным. Единственным методом, который позволит уточнить диагноз, является электрофорез белков сыворотки с иммунофиксацией (определение М-градиента).

4. «Холодовой» парез, вовлечение мышц-разгибателей кистей и пальцев, а также сонографическое исследование срединных нервов и стволов плечевых сплетений позволяют уточнить диагноз в спорных дифференциально-диагностических случаях при мультифокальном варианте ХВДП и мультифокальной моторной нейропатии.
5. Патофизиологический процесс при остром дебюте ХВДП гетерогенен и развивается по двум сценариям: подобно демиелинизирующей или нодальной формам синдрома Гийена-Барре. Проведение ЭНМГ-исследования в динамике при подозрении на ХВДП с острым началом позволит уточнить диагноз на сроке менее 8 недель.
6. Предложены новые нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркёры, которые с учетом клинико-анамнестических данных позволят дифференцировать ХВДП и наследственную нейропатию со склонностью к параличам от сдавления до проведения молекулярно-генетического обследования.
7. В российской популяции показан благоприятный профиль течения ХВДП и неблагоприятный – при мультифокальной моторной нейропатии.
8. Возраст пациента в дебюте заболевания, вариант болезни, скорость развития полиневритических нарушений, а также период от начала заболевания до верификации диагноза определяют прогноз течения ХВДП.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов, положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций определяются достаточным количеством включенных пациентов с точными критериями включения и невключения; четкой постановкой цели и задач; использованием в работе современных клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования; применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа. Результаты исследования частично согласуются с опубликованными ранее работами и содержат новые данные.

Апробация результатов исследования

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, консультативно-диагностического отделения, отдела лучевой диагностики, отдела лабораторной диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории ультразвуковых исследований Института клинической и профилактической неврологии, Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, Института медицинского образования и профессионального развития, многопрофильного клинико-диагностического центра ФГБНУ Научный центр неврологии от 24 апреля 2024 года (протокол №3).

Внедрение полученных результатов в практику

Полученные результаты внедрены в работу консультативно-диагностического отделения, Центра заболеваний периферической нервной системы, неврологических отделений и других клинических и диагностических подразделений ФГБНУ НЦН, а также в учебный процесс подготовки клинических ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, которые проходят обучение на циклах повышения квалификации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 3.1.24. Неврология. Область наук: медицинские науки. Направление исследования: заболевания периферической нервной системы.

Объем и структура работы

Работа изложена на 297 страницах машинописного текста и включает оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы,

практические рекомендации, список сокращений, список литературы; список собственных работ, опубликованных по теме диссертации и двух приложений. Работа иллюстрирована 35 рисунками и содержит 66 таблиц. Список литературы включает 277 источников, из них – 21 отечественный и 256 зарубежных.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 23 печатных научных работы, в том числе 15 статей в журналах, рецензируемых в международных базах данных Web Of Science и Scopus; 19 статей – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получено 4 патента на изобретение.

Основные результаты работы доложены на региональных, всероссийских и международных мероприятиях: на Всероссийской научно-практической конференции «Аутоиммунные поражения периферических нервов и мышц» (Москва, 28-29 октября 2016); на III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 17 ноября 2018 года); на Российской научно-практической конференции «Перекрестные синдромы и фенотипы при наследственных и приобретенных болезнях нервной системы» (Москва, 14-15 декабря 2018 года); на Российской научно-практической конференции «Болезни периферических нервов и мышц: необходимый и достаточный объем исследования» (Москва, 18-19 октября 2019 года); на научно-практическом симпозиуме ФГБНУ НЦН "Современные подходы к диагностике наследственных и приобретенных нейропатий" (Москва, 21 ноября 2019); на образовательной конференции для практических врачей «Демиелинизирующие заболевания» 2019, 2022 (онлайн, 19 февраля 2019 года; 15 февраля 2022); на научно-практическом симпозиуме ФГБНУ НЦН «Хроническая полиневропатия в практике невролога: подходы к первичной диагностике» (Москва, 30 ноября 2020); на научно-практической конференции «Принципы диагностики и лечения приобретенных полинейропатий у взрослых» (Москва, 25 ноября 2020); на

Всероссийской научно-практической конференции "Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы" (Москва, 13-14 ноября 2020); на X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении нервно-мышечной патологии» (Москва, 11-12 декабря 2020); на XIII Международном конгрессе "Нейрореабилитация 2021" (Москва, 16-18 июня 2021); на XI Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярно-генетический диагноз и роль дополнительных исследований при нервно-мышечных болезнях» (онлайн, 3-4 декабря 2021); на Всероссийской научно-практической конференции «Инфекции и демиелинизация. Демиелинизирующие заболевания и COVID-19» (он-лайн, 17-18 декабря 2021); на Международной научно-образовательной конференции «Доказательная неврология» (он-лайн, 26 февраля 2022); на научно-практической конференции «Прикладные аспекты диагностики нервно-мышечных болезней» (Москва, 9-10 декабря 2022); на Международной научно-практической конференции для практикующих врачей «Современные методы диагностики и лечения наследственных нервно-мышечных заболеваний» 2021-2023 (Москва, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 19 января 2021; 18 января 2022; 17 января 2023); на ежегодной конференции, посвященной памяти академика А.М. Вейна «Вейновские чтения 2019-2023» (Москва, 28 февраля - 2 марта 2019; 27-29 февраля 2020; 17-20 февраля 2021; 10-12 февраля 2022; 8-10 февраля 2023); на Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная диагностика 2020-2024» (Москва, 16-18 сентября 2020; 25-27 мая 2021; 25 мая 2022; 31 мая 2023, 29 мая 2024); на Всероссийской научно-образовательной конференции «Нейрофорум 2021» и «Нейрофорум 2023» (Москва, 29-30 июня 2021; 22-23 июня 2023); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов с нервно-мышечными заболеваниями» (он-лайн, 21 декабря 2023); на Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения» (он-лайн, 17 января - 18 ноября 2023); на I Российском неврологическом конгрессе (Москва, 26-27

октября 2023); на 6th Congress of the European Academy of Neurology (он-лайн, 23-26 мая 2020), на Annual Peripheral Nerve Society meeting (он-лайн, 27-30 июня, 2020), на Peripheral Nerve Society Virtual Conference (USA, 27-30 июня 2020), на EAN 2020 Virtual Congress (France, 22-26 мая 2020), на PNS Annual Meeting Virtual Anywhere (USA, 12-27 июня 2021), на XXV World Congress of Neurology (он-лайн, 3-7 октября 2021), на 17th International Congress of Neuromuscular Diseases (Belgium, 5-9 июля 2022).

Личный вклад автора

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы по литературным данным, сформулированы цели и задачи работы, разработан дизайн исследования. Автором проводился отбор пациентов для проведения исследования с учетом критериев включения и невключения, анализ анамнестических данных и медицинской документации. Автором лично проводились или были организованы лабораторные и инструментальные исследования, включенные в исследование. Автором проведен сбор, анализ и систематизация всех полученных данных, статистическая обработка полученных результатов, на основании чего были сформированы выводы и практические рекомендации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История формирования критериев диагностики хронических дизиммунных нейропатий.

К хроническим дизиммунным нейропатиям (ХДН) относят хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (ХВДП), парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии (ПДП), ассоциированные с моноклональной гаммапатией неясного значения (МГНЗ), и мультифокальную моторную нейропатию (ММН) – гетерогенные по клинической картине и патофизиологическим механизмам развития хронические иммуно-опосредованные нейропатии, относящиеся к группе орфанных болезней периферической нервной системы (с заболеваемостью менее 10 случаев на 100 000) [14, 16, 60, 111, 138, 139, 149, 260].

1.1.1. История формирования критериев диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Eichhorst Hermann в 1890 году впервые описал хронический рецидивирующий «полиневрит» [58, 84]. Далее последовали единичные сообщения о подобных случаях. Так, Hoestermann E. в 1914 году опубликовал случай мужчины 50 лет, у которого в период с 1870 по 1900 год отмечалось шесть волнообразных эпизодов нарастания и регресса полиневритических симптомов [119]. В 1929 года Harris W. и Newcomb W.D. опубликовали случай рецидивирующей полинейропатии у 45-летнего мужчины, дополнительно подробно описав основные клинические симптомы - симметричную слабость проксимальных и дистальных мышц конечностей, арефлексию и, в меньшей степени, сенсорные полиневритические нарушения [115]. Этот пациент жаловался на слабость в руках и, преимущественно, в ногах, неустойчивость при ходьбе, усиливающуюся при закрывании глаз, а также на покалывание и потерю чувствительности в кончиках пальцев конечностей. Не было жалоб на боль и нарушение функции тазовых органов. Семейный и общесоматический анамнез не был отягощен. Полиневритическая симптоматика медленно регрессировала

через несколько недель, но позже у него было отмечено ещё четыре подобных эпизода ухудшения с полным выздоровлением в промежутках. Подобные случаи по характеру течения (ремиттирующее, с медленным прогрессированием) отличались от «острого полиневрита» (синдрома Гийена-Барре), впервые представленного в литературе в 1916 году G.C. Guillain, J. Barré и A. Strohl [126, 158, 255].

В конце 50х годов с развитием методов ЭНМГ-исследования периферических нервов сложилось более глубокое понимание патофизиологических процессов при полинейропатиях (ПНП). Под руководством Edward P. Lambert (клиника Мэйо; Миннесота, США) впервые в 1956 году была описана нейрофизиологическая картина значительного нарушения проводящей функции нервов, наблюдаемого у пациентов, предположительно страдающих ХВДП [58].

На фоне открытия глюкокортикостероидов (ГКС) (P. Hench et al., 1934 [151]) и совершенствования электрофизиологических методов исследования в 1958 г. J.H. Austin опубликовал известную статью, в которой не только впервые продемонстрировал успешную терапию ГКС пациента с рецидивирующим полиневритом разными способами их введения, но и показал параклинические особенности: повышение уровня белка в спинномозговой жидкости в период нарастания неврологического дефицита и нарушение проведения возбуждения по двигательным волокнам периферических нервов (блоки проведения). J.H. Austin первым предположил, что сегментарная демиелинизация в данных случаях лежит в основе нарушения проводящей функции нервных волокон [41].

В дальнейшем «рецидивирующий полиневрит» описывался под разными названиями: кортикостероид-зависимый рецидивирующий неврит, гипертрофический ненаследственный неврит, рецидивирующая хроническая полирадикулоневропатия, хронический синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная полинейропатия и др. [44, 58, 84, 235].

Современный термин «ХВДП» был сформирован в 1975 г. под руководством P.J. Dyck с коллегами, которые суммировали клинические,

лабораторные, нейрофизиологические и патоморфологические изменения у 53 пациентов [85].

Спустя 16 лет в 1991 году Американская академия неврологии (AAN) опубликовала диагностические критерии ХВДП, в которых впервые помимо типичной формы были упомянуты другие варианты болезни: дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная полинейропатия, асимметричная мультифокальная нейропатия (синдром Льюиса-Самнера), чисто моторная и чисто сенсорная формы заболевания (табл. 1.1.) [22, 229].

Таблица 1.1. Диагностические критерии ХВДП (Koski C.L. et al., 2009 [154]).

<i>Пациенты с хронической полинейропатией, прогрессирующей в течение не менее 8 недель, у которых возможна ХВДП, если у них:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • отсутствует парапротеинемия • нет подтвержденных генетических заболеваний 	
<i>a. и имеются следующие электрофизиологические изменения:</i>	
при исследовании не менее 75% моторных волокон выявляется одно из следующих отклонений (электрофизиологический критерий):	
<ul style="list-style-type: none"> • увеличенная дистальная латентность М-ответов* или • сниженная скорость проведения* или • увеличенная минимальная латентность F-волн* 	
<i>* согласно критериям AAN, 1991</i>	
<i>b. или присутствуют следующие клинические изменения (клинический критерий):</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • симметричность нарушений в начале болезни или при обследовании, и • слабость во всех четырех конечностях, или • по крайней мере, в одной слабой конечности имеется слабость в проксимальном отделе 	

Далее в литературе было опубликовано порядка 15 диагностических критериев ХВДП, в которых в различной комбинации использовались клинические, электрофизиологические и морфологические признаки для верификации диагноза с разной степенью достоверности (возможный, вероятный или достоверный) (табл. 1.2.).

Таблица 1.2. Сравнительная характеристика электродиагностических критериев ХВДП.

AAN (1991) [22]	Hughes et al. (2006) [121]	Koski et al. (2009) [154]	EFNS/PNS (2010) [261]
<p>Три из четырех критериев должны присутствовать при исследовании двигательных волокон:</p> <ul style="list-style-type: none"> • в 2 нервах - снижение СПм, увеличение латентности дМ-ответов и/или F-волн • в 1 нерве на руке или ноге БП или темпоральная дисперсия М-ответов с увеличением латентности дМ-ответов • в 2 нервах - изменение параметров F-волн: выпадение или значительное увеличение латентности 	<p>Один из трех критериев должен присутствовать при исследовании двигательных волокон:</p> <ul style="list-style-type: none"> • в 2 нервах - БП или темпоральная дисперсия М-ответов, в 1 нерве - снижение СПм, увеличение латентности дМ-ответов или F-волн • в 3 нервах - снижение СПм, увеличение латентности дМ-ответов или F-волн • в 2 нервах - снижение СПм, увеличение латентности дМ-ответов или F-волн и при морфологическом исследовании икроножного нерва достоверные признаки демиелинизации 	<p>В 75% случаев при исследовании моторных волокон регистрируются ответы и один из перечисленных критериев</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличение латентности дМ-ответов у более 50% исследованных моторных волокон • снижение СПм у более 50% исследованных моторных волокон • увеличение латентности F-волн у более 50% исследованных моторных волокон 	<p>Достоверный диагноз подтверждается при наличии одного из перечисленных критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • в 2 нервах увеличена латентность дМ-ответов • в 2 нервах снижена СПм и увеличена латентность F-волн • в 2 нервах F-волны не регистрируются + в другом нерве ещё признак демиелинизации • в 2 нервах регистрируется БП или в 1 нерве + в другом нерве ещё признак демиелинизации • в 2 нервах - дисперсия М-ответа • в 1 нерве увеличена длительность дМ-ответов + в другом нерве ещё признак демиелинизации

Примечание: СПм - скорость проведения по моторным волокнам, дМ-ответ - дистальный моторный ответ, БП – блок проведения.

Увеличивающееся число диагностических критериев для единственного заболевания может быть связано с несколькими причинами: во-первых, с отсутствием единственно надежного диагностического маркера для верификации болезни, в том числе лабораторного, подтверждающего аутоиммунное поражение периферических нервов при ХВДП; во-вторых, с наличием эффективной патогенетической терапии, которая требует определения диагностических критериев с высокой чувствительностью и специфичностью для наиболее раннего выявления пациентов с целью своевременного начала лечения [16, 57, 58, 84, 87, 260].

В 2009 году Rajabally Y.A. и Nicolas G. провели оценку чувствительности и специфичности диагностических критериев ХВДП EFNS/PNS (2006) и Koski C.L. et al. (2009) у 151 пациента с ХВДП и 162 контрольных пациентов с аксональной полинейропатией, наблюдавшихся в четырех европейских центрах [225]. Результаты сравнивали с критериями Bergh et al. (2004), а также с критериями Американской Академии неврологии (1991). В результате сравнительного исследования критерии EFNS/PNS продемонстрировали большую чувствительность по сравнению с другими анализируемыми критериями (табл. 1.3.).

Таблица 1.3. Чувствительность и специфичность диагностических критериев ХВДП (Rajabally Y.A., Nicolas G.; 2009 [225]).

Критерий ХВДП	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
AAN (1991) [22]	45,7%	100%
Van der Bergh et al. (2004) [262]	79,5%	96,9%
EFNS/PNS (2006) [121, 136]	81,3%	96,2%
Koski C.L. et al. (2009) [154]	63%	99,3%

Канадские ученые Breiner A. и Brannagan T.H. в 2014 году провели подобное исследование – ретроспективно проанализировали данные пациентов с ХВДП (n=56) и контрольной группы (пациенты с диабетической полинейропатией

(n=37) и боковым амиотрофическим склерозом (n=39)), на основании чего рассчитали чувствительность и специфичность диагностических критериев ХВДП. Критерии AAN (1991) и EFNS/PNS (2006) имели наибольшую чувствительность (75 и 73,2% соответственно) и специфичность (82,9 и 90,8% соответственно) [49]. Подобные исследования проводили и другие авторы [184, 226].

Последняя актуальная версия диагностических критериев ХВДП от Европейской Академии неврологии и Общества заболеваний периферических нервов (EAN/PNS) опубликована в 2021 году и представлена в Приложении 1. Обновленные критерии заболевания включают основные клинические и электродиагностические признаки, а также поддерживающие данные, в совокупности позволяющие поставить диагноз в категории достоверный или возможный [260].

В настоящее время ХВДП объединяет группу хронических дизиммунных нейропатий, гетерогенных по клинической картине и патофизиологическим механизмам развития, и включает следующие варианты болезни: типичный (тХВДП), мультифокальный (мХВДП), дистальный (дХВДП), сенсорный (сХВДП), моторный (мотХВДП) и фокальный (фХВДП) [78, 86, 87, 95, 97, 160, 260]. В 2015 году Kuwabara S. с коллегами оценили частоту встречаемости подтипов ХВДП на основании данных обследования 100 пациентов, соответствующих критериям заболевания (EFNS/PNS 2010) [161]. Типичный вариант ХВДП был верифицирован у более половины больных (60%), в каждом третьем случае – мультифокальная форма болезни (34%), а также единичные случаи дистальной (6%) и сенсорной ХВДП (1%). Сравнительный анализ совокупности клиничко-anamnestических и параклинических данных пациентов с тХВДП и мХВДП показал, что при мХВДП наблюдалось более медленное прогрессирование неврологических нарушений, значительно меньшая степень инвалидизации в дебюте болезни, наличие нейрофизиологических признаков мультифокальной асимметричной демиелинизации в дистальных сегментах периферических нервов, а также редкое выявление паттерна сохранности

икроножного нерва (sural sparring pattern) - 13% против 53% ($p < 0,05$). В отличие от пациентов с мХВДП при тХВДП терапия ГКС, внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) или высокообъемным плазмаферезом (ПФ) в подавляющем большинстве оказывалась эффективной [161]. Аналогичные данные были получены и другими авторами [112, 127, 130, 240, 241, 269].

В 2019 году опубликована работа итальянских исследователей Doneddu P.E. с коллегами, в которой была включена самая крупная выборка пациентов с ХВДП ($n=460$). тХВДП была диагностирована у 376 (82%) пациентов, у 84 (18%) – один из вариантов болезни: у 34 больных (7%) – дХВДП, у 17 (4%) – мотХВДП, у 17 (4%) – мХВДП и 16 (3,5%) – сХВДП [78]. На основании ретроспективного анализа течения заболевания у 96 (53%) пациентов первоначально установленный вариант ХВДП был пересмотрен. У пациентов с дХВДП и мХВДП эффективность высокодозной внутривенной иммунотерапии (ВВИТ) оказалась ниже, чем у пациентов с тХВДП. Shimizu F. с коллегами (2022) провели анализ данных 30 пациентов с ХВДП. Больные были классифицированы как тХВДП (10/30, 33%), мХВДП (12/30, 40%), дХВДП (4/30, 13%), сХВДП (3/30, 10%) или мотХВДП (1/30, 3%) [241]. В отличие от предыдущих исследований, авторами было показано, что высокодозная внутривенная иммунотерапия в 100% случаев эффективна при всех вариантах заболевания. При этом в ходе проспективного наблюдения в течение пяти лет случаев трансформации исходного варианта ХВДП отмечено не было. Подобных исследований в РФ не проводилось.

Во всех странах мира ХВДП является одной из самых часто диагностируемых из группы хронических иммуно-опосредованных нейропатии [6, 14, 171, 221]. Распространенность заболевания в мире неравномерна [53, 64, 227]. В продольном популяционном когортном исследовании в Нидерландах с участием популяции из 928 030 человек в период с 2008 по 2017 год было выявлено 65 пациентов с диагнозом «ХВДП»: общий уровень заболеваемости составил 0,68 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ 0,45-0,99), а общая распространенность составила 7,0 на 100 тыс. человек (95% ДИ 5,41-8,93) [54].

В 2019 году Broers M. с коллегами провели систематический обзор всех опубликованных исследований по заболеваемости и распространенности ХВДП до мая 2017 г. Согласно полученным данным, на всю численность населения в мире распространенность ХВДП составила 2,81 на 100 тыс. человек, а ежегодная заболеваемость находилась в диапазоне от 0,2 до 1,6 человек на 100 тыс. населения в год [53]. Продемонстрирована вариативная распространенность ХВДП в разных странах мира. Так, в США и в Ирландии она наиболее высока и равна соответственно 8,9 и 5,9 на 100 тыс. человек. Напротив, в Японии заболеваемость ХВДП значительно ниже и составляет 1,6 на 100 тыс. человек (табл. 1.4.) [53, 128, 185].

Таблица 1.4. Распространенность ХВДП (Broers M.C. et al., 2019 [53]).

Автор исследования	Год	Страна	Количество включенных в исследование пациентов	Общая распространенность на 100 000 чел (95% ДИ)
McLeod et al.	1999	Австрия	112	1.9 (1.5–2.2)
Lunn et al.	1999	Англия	94	0.67 (нет данных)
Chiò et al.	2007	Италия	155	3.58 (3.02–4.20)
Iijima et al.	2008	Япония	2,433	1.61 (нет данных)
Mahdi-Rogers and Hughes	2014	Юго-восточная Англия	101	2.84 (2.31–3.45)
Lefter et al.	2017	Ирландия	202	5.87 (5.06–6.68)

В 2020 году ХВДП включена в Перечень орфанных болезней МЗ РФ (<https://minzdrav.gov.ru/documents/9700-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>).

В нашей стране было проведено лишь единственное эпидемиологическое исследование по распространенности ХВДП [6, 14]. Авторами было показано, что в ЗАТО Железногорск распространенность ХВДП равна 25,5 на 100 тыс. взрослого населения, что превышает общемировые данные в десятки раз. Полученные результаты требуют пересмотра и уточнения.

1.1.2. История формирования критериев диагностики парапротеинемических демиелинизирующих полинейропатий.

В 1940 году спустя 3 года после введения в клиническую практику электрофореза белков сыворотки крови немецкий патологоанатом Kurt Aritz охарактеризовал понятие «парапротеин» [38, 254]. В 1953 г. Grabar P. и Williams C.A. предложили новый метод исследования – иммуноэлектрофорез белков сыворотки, позволяющий идентифицировать парапротеинемию – моноклональную секрецию тяжелых (IgG, IgM, IgA, реже – IgD и IgE) и легких (каппа, лямбда) цепей иммуноглобулинов [105].

Парапротеинемия или моноклональная секреция представляют собой процесс, при котором один клон В-лимфоцитов секретирует патологический иммуноглобулин или его фрагменты. Моноклональные гаммапатии – это группа состояний, сопровождающихся парапротеинемией, часто ассоциированные со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), такими как макроглобулинемия Вальденстрема, солитарная плазмочитома, множественная миелома, лимфома, а также с первичным амилоидозом, криоглобулинемией или васкулитом [19, 72, 131].

Понятие «Моноклональная гаммапатия неопределенного или неясного значения» (МГНЗ), которое впервые охарактеризовал Ян Гёст Вальденстрем в 1952 году [162, 165], рассматривается отдельно, учитывая отсутствие её клинической значимости. Критериями диагностики МГНЗ являются: низкий уровень моноклонального иммуноглобулина (<30 г/л), плазматических клеток в костном мозге (<10%) и инфильтрации плазматических клеток в трепанобиоптате костного мозга, а также отсутствие системных проявлений (анемии, гиперкальциемии, поражения костей и органов) [131, 165, 228]. Во всем мире МГНЗ является одной из самых распространенных парапротеинемий, частота которой увеличивается с возрастом. Так, в США в ходе крупного популяционного исследования, включавшего 12 372 человека в возрасте от 10 до 49 лет, МГНЗ была выявлена у 63 человек (0,34%; 95% ДИ 0,23-0,50) [169]. При этом у лиц старше 50 лет, по данным эпидемиологических исследований таких

стран, как Южная Корея, Япония, Германия, Швеция, Франция, бессимптомная парапротеинемия выявлялась уже в 3% случаев [71, 91, 133, 134]. Популяционное исследование с включением жителей округа Олмстед (штат Миннесота, США) (n=21 463) подтвердило ранее представленные данные: МГНЗ была выявлена у 694 (3,2%) из них. Скорректированные по возрасту показатели были выше у мужчин, чем у женщин (4,0% против 2,7%, $p<0,001$), а распространенность МГНЗ составила 5,3% среди лиц в возрасте ≥ 70 лет и 7,5% - в возрасте ≥ 85 лет. При уточнении класса бессимптомно секретируемого парапротеина IgG выявлялся у 68,9% пациентов, IgM - у 17,2%, IgA - у 10,8% и в 3% случаев - биклональная секреция [166].

Несмотря на отсутствие клинической значимости МГНЗ, у 20-25% данной категории пациентов развивается хроническая ПНП. Первые публикации, посвященные вопросу взаимосвязи ПНП со злокачественными ЛПЗ начали появляться в литературе в 30х годах прошлого столетия. Так, в 1938 году Scheinker впервые описал наличие ПНП, связанной с дискразией плазматических клеток, у пациентов с остеосклеротической миеломой; в 1962 году Garcin ввел термин «ne'vrites dysglobulinemiques» для обозначения заболеваний периферических нервов, связанных с болезнью Вальденстрёма, множественной миеломой или криоглобулинемией [23, 271]. В последующие два десятилетия было описано несколько случаев демиелинизирующих полинейропатий при ЛПЗ, а в конце двадцатого века появились первые работы, посвященные развитию ПНП при МГНЗ [47, 145, 167]. В 1991 году британские коллеги Yeung K.V. et al. опубликовали первое крупное исследование, в котором провели наблюдение за 62 пациентами с ПНП, связанной с МГНЗ [275]. Секреция парапротеина IgM отмечалась в 46 случаях (74%), IgG - в 11 (18%) и IgA в 5 (8%). ПДП характеризовалась медленно прогрессирующей, симметричной полиневритической симптоматикой, преобладающей в дистальных отделах конечностей, часто сопровождавшейся тремором и сенситивной атаксией. Постуральный тремор чаще встречался у пациентов с парапротеинемией IgM. Пациенты с парапротеинами IgG и IgA хорошо отвечали на лечение ГКС,

цитостатические препараты или ПФ, в отличие от пациентов с IgM-парапротеинемией. Авторы подчеркнули, что пациенты с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, по клиническим и нейрофизиологическим характеристикам не отличались от больных ХВДП [275].

Крупным исследованием является работа австрийских ученых, опубликованная в 2017 году [247]. Авторами проводилась оценка спектра ПНП, ассоциированных с МГНЗ. Среди 223 человек с МГНЗ у 36 пациентов (16%) была диагностирована ПНП: в 20 случаев из них (55%) – дистальная симметричная аксональная ПНП; в 10 случаев (28%) – имели клинико-параклинические данные, характерные для ХВДП и 6 пациентов (17%) – для дистальной приобретенной демиелинизирующей симметричной полинейропатии [247]. Подобные исследования проведены и в других странах [198, 259, 275].

Ежегодно до 5% случаев МГНЗ трансформируются в ЛПЗ [163]. В Италии проведено длительное катамнестическое наблюдение (медиана - 11,5 лет) у 263 больных МГНЗ (159 мужчин (60,5%) и 104 женщин (39,5%)) в возрасте 40-89 лет (медиана - 66,5 лет) [213]. Вероятность злокачественной трансформации составила 6,1%, 15,4% и 31,3% через 5, 10 и 20 лет соответственно. У 48 пациентов (18,3%) развилась множественная миелома (35 случаев, 13,1%), солитарная плазмоцитома кости (2 случая, 0,8%), макроглобулинемия (4 случая, 1,6%), злокачественная лимфома (3 случая, 1,2%), амилоидоз (2 случая, 0,8%), хронический лимфолейкоз (1 случай, 0,4%) и лейкоз плазматических клеток (1 случай, 0,4%). Интересные данные были получены и американскими коллегами клиники Мейо (США), которые проспективно проанализировали истории болезни 1384 пациентов с МГНЗ – в отдаленном катамнезе в 8% случаев (n=115) отмечалась трансформация в ЛПЗ [163]. Отдельно этой же группой авторов была проведена оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов с IgM-МГНЗ: 230 пациентов были идентифицированы в юго-восточной Миннесоте с 1960 по 1994 год. За пациентами наблюдали в среднем 6,3 года. У 17 больных в период наблюдения развилась лимфома (относительный риск (ОР) - 14,8), у 6 - макроглобулинемия Вальденстрёма (ОР - 262), у 3 - первичный амилоидоз (ОР -

16,3) и у трех других - хронический лимфолейкоз (ОР - 5,7). Риск трансформации IgM-МГНЗ в лимфому или родственные заболевания составил в среднем 1,5% в год за весь период проспективного наблюдения [164].

В настоящее время под ПДП подразумевают гетерогенную группу хронических дизиммунных полинейропатий, ассоциированных с секрецией парапротеина. Отдельно рассматривают ПДП, ассоциированные с МГНЗ и с ЛПЗ. Современная классификация заболеваний, сопровождающихся парапротеинемией, рекомендует рассматривать отдельно IgM- и не-IgM-моноклональные гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) [62, 187]. В 2006 году были сформулированы и в 2010 обновлены диагностические критерии ПДП EFNS/PNS (Приложение 1), которые актуальны и в настоящее время [139]. Эпидемиологических исследований по распространенности ПДП среди взрослого населения в РФ не проводилось.

1.1.3. История формирования критериев диагностики мультифокальной моторной нейропатии.

В 1982 году Lewis R.A., Sumner A.J. с коллегами описали пять пациентов с хронической асимметричной (мультифокальной) сенсо-моторной нейропатией с большим вовлечением нервов верхних конечностей, при нейрофизиологическом обследовании которых выявлялись особенности: регистрировались моторные блоки проведения (БП) вне зон типичной невралгической компрессии (вне туннелей). На основании совокупности клинического, нейрофизиологического и морфологического обследования данных пациентов авторы заключили, что указанная хроническая множественная мононейропатия является вариантом ХВДП [175]. В настоящее время множественная нейропатия, описанная Lewis R.A. и Sumner A.J., определяется как мультифокальный вариант ХВДП [260].

В 1985 году G.Parry и S.Clarke опубликовали работу с описанием двух клинических случаев «синдрома поражения периферических мотонейронов». У пациентов выявлялся прогрессирующий, асимметричный верхний вялый парализ с большим вовлечением дистальных отделов рук без чувствительных нарушений. При ЭНМГ-исследовании регистрировались БП по моторным

волокнам нервов рук в местах, нетипичных для невралной компрессии [209]. Год спустя G.Roth с коллегами описал пациента с медленно прогрессирующей асимметричной дистальной моторной нейропатией без чувствительных нарушений, сопровождающейся фасцикуляциями и миокимиями. ЭНМГ-обследование данного пациента выявляло персистирующие БП в проксимальных отделах периферических нервов [231].

В 1988 году G.Parry и S.Clarke опубликовали описание уже пяти пациентов с хронической асимметричной моторной нейропатией, которым на основании клинической картины первоначально был установлен диагноз «болезнь двигательного нейрона» [210]. Авторы подробно охарактеризовали особенности клинической и нейрофизиологической картины (моторные блоки проведения), подчеркнули сохранность сенсорных волокон и предположили, что патофизиологические механизмы развития указанной множественной моторной нейропатии обусловлены наличием очаговой сегментарной демиелинизации моторных волокон и подобны хронической множественной нейропатии, описанной ранее Lewis R.A. и Sumner A.J., за исключением факта сенсорных нарушений. В целом, G.Parry и S.Clarke охарактеризовали описанные клинические случаи как преимущественно моторный вариант ХВДП, при котором аутоиммунная атака направлена изолированно на моторные нервные волокна. Подобные клинические наблюдения в последующие годы были представлены и другими авторами [65, 99].

Термин «Мультифокальная моторная нейропатия» был введен Pestronk A. с коллегами, которые, представив 2 клинических случая, впервые при иммуноферментном анализе сыворотки крови выявили при данной нейропатии наличие высокого титра IgM к GM1 ганглиозидам, а также подтвердили данные G.Parry и S.Clarke о неэффективности ГКС (преднизолон по 100 мг ежедневно в течение 4-6 месяцев) и высокообъемного плазмафереза [214]. Улучшение двигательных нарушений было достигнуто только введением циклофосфамида. Последующие исследования подтвердили значимость электрофизиологического

(выявление моторных БП) и иммунологического (выявление IgM к GM1) исследований в диагностике ММН [48, 67, 170, 211].

На фоне продолжающихся споров о том, является ли ММН вариантом ХВДП или нет [143, 156, 176, 215], в начале 90х годов прошлого века начали появляться публикации об эффективности высокодозной внутривенной иммунотерапии (ВВИТ) при ММН [66, 74]. В 2005 году был опубликован Кокрейновский обзор, в котором на основании данных литературы (MEDLINE с января 1990 г. по сентябрь 2003 г., EMBASE с января 1990 г. по сентябрь 2003 г. и ISI с января 1990 г. по сентябрь 2003 г.) были суммированы результаты исследований по эффективности ВВИТ при ММН [144]. Для систематического обзора было выбрано четыре рандомизированных контролируемых исследования, включавших в общей сложности 34 пациента с рассматриваемой нейропатией. В результате проведения ВВИТ увеличение мышечной силы паретичных групп мышц и снижение степени инвалидизации было отмечено у 78% и 39% пациентов с ММН соответственно, и только соответственно у 4% и 11% пациентов, получавших плацебо. Дальнейшие исследования окончательно подтвердили, что единственным эффективным методом патогенетической терапии ММН является ВВИТ [144].

В 1999 году впервые были сформулированы нейрофизиологические критерии моторного блока проведения при ММН [201], а в 2003 году определены первые диагностические критерии заболевания [202] (табл. 1.5.).

Новая эра в изучении ММН началась после понимания особенностей патофизиологии данной множественной нейропатии и выявления отличных от ХВДП морфологических изменений. В 2004 году группа австрийских ученых Taylor V.V. с коллегами опубликовала результаты исследования, в ходе которого авторы провели фасцикулярную биопсию 8 нервов рук (срединного или локтевого) у 7 пациентов с типичной клинико-нейрофизиологической картиной ММН в месте регистрации моторного БП на предплечье [253]. Совокупность полученных данных продемонстрировала, что патологические морфологические изменения аксонов моторных волокон преобладали над патологией миелина.

Таблица 1.5. Критерии блока проведения American Association of Electrodiagnostic Medicine (R.K. Olney et al., 2003 [202]).

	Минимальная темпоральная дисперсия (длительность увеличена на 30% или менее)				Умеренная темпоральная дисперсия (длительность увеличена с 31 до 60%)	
	Определенный частичный БП		Вероятный частичный БП		Вероятный частичный БП	
Сегмент нерва (проксимальная/дистальная точка стимуляции)	Снижение амплитуды (%)	Снижение площади (%)	Снижение амплитуды (%)	Снижение площади (%)	Снижение амплитуды (%)	Снижение площади (%)
Срединный нерв						
<i>Предплечье</i> (локтевой сгиб/запястье)	> 50	> 40	40–49	30–39	> 50	> 40
<i>Плечо</i> (средняя треть плеча/локтевой сгиб)	> 50	> 40	40–49	30–39	> 50	> 40
<i>Проксимальный отдел</i> (точка Эрба/средняя треть плеча)	<i>Не считается</i>	<i>Не считается</i>	> 40	> 30	> 50	> 40
Локтевой нерв						
<i>Предплечье</i> (ниже локтя/запястье)	> 50	> 40	40–49	30–39	> 50	> 40
<i>Локтевой сустав</i> (выше/ниже локтя)	> 50	> 40	40–49	30–39	> 50	> 40
<i>Плечо</i> (верхняя треть плеча/выше локтя)	> 50	> 40	40–49	30–39	> 50	> 40
<i>Проксимальный отдел</i> (точка Эрба/верхняя треть плеча)	<i>Не считается</i>	<i>Не считается</i>	> 40	> 30	> 50	> 40
Лучевой нерв						
<i>Предплечье</i> (локоть/нижняя треть предплечья)	<i>Не считается</i>	<i>Не считается</i>	> 50	> 40	> 50	> 40
<i>Плечо</i> (верхняя треть плеча/локоть)	<i>Не считается</i>	<i>Не считается</i>	> 50	> 40	> 50	> 40
<i>Проксимальный отдел</i> (точка Эрба /верхняя треть плеча)	<i>Не считается</i>	<i>Не считается</i>	> 50	> 40	> 50	> 40
Глубокий малоберцовый нерв						
<i>Голень</i> (ниже fibula/голеностопный сустав)	> 60	> 50	50-59	40-49	> 60	> 50
<i>Колено</i> (выше/ниже fibula)	> 50	> 40	40-49	30-39	> 50	> 40
<i>Бедро</i> (седалищный нерв/выше fibula)	<i>Не считается</i>	<i>Не считается</i>	> 50	> 40	> 60	> 50
Большеберцовый нерв						
<i>Голень</i> (подколенная ямка/медиальная лодыжка)	> 60	> 50	50-59	40-49	> 60	> 50
<i>Бедро</i> (седалищный нерв/подколенная ямка)	<i>Не считается</i>	<i>Не считается</i>	> 50	> 40	> 60	> 50

Авторы подчеркнули, что не наблюдали явной сегментарной демиелинизации и образования характерных «луковиц», и предположили, что опосредованная антителами атака, направлена против компонентов аксолеммы в области перехватов Ранвье. Именно первичное поражение нодальных зон моторных нервных волокон определяет развитие БП, транзиторную паранодальную «демиелинизацию», а также дегенерацию и регенерацию аксонов [253]. Настоящее и последующие исследования легли в основу выделения новой группы нейропатий (помимо аксональных и демиелинизирующих) – нодопаранодопатий, к которым в настоящее время и относится ММН, а вопрос о том, является ли ММН вариантом ХВДП или нет, является закрытым [197, 256, 257, 274].

В настоящее время сформировано определение, согласно которому ММН является хронической, дизиммунной, множественной нейропатией с изолированным поражением двигательных волокон периферических нервов, приводящая к развитию асимметричных дистальных парезов (с преимущественным вовлечением рук), в лечении которой с высокой эффективностью используется внутривенная высокодозная иммунотерапия. Заболевание чаще диагностируется у мужчин, дебют приходится на трудоспособный возраст (20-50 лет). В 2006 году были приняты и в 2010 году обновлены диагностические критерии ММН (Приложение 1), которые актуальны и в настоящее время [139].

Распространенность ММН в мире составляет менее чем 1 случай на 100 тыс. человек [7, 10, 139]. В Японии и Австрии были проведены эпидемиологические исследования: распространенность ММН составила 0,29 и 1,33 на 100 тыс. человек соответственно [180, 194, 208]. Эпидемиологических исследований по распространенности ММН среди взрослого населения в РФ не проводилось.

1.2. Общемировая практика создания регистров пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями.

Одна из самых крупных баз данных пациентов с ХВДП создана в Италии [178]. На 2020 год регистр объединял 437 пациентов: с достоверным диагнозом – 407 человек (93%), с возможным - 30 (7%). 352 пациентам (86%) выявленных при ЭНМГ-исследовании патологических изменений было достаточно для установления достоверного диагноза. 85 больным (14%) для установления диагноза помимо ЭНМГ-исследования потребовалось проведение дополнительного исследования (нейровизуализационного, морфологического, лабораторного), что в 20 случаях (23%) позволило подтвердить диагноз ХВДП. Из 85 пациентов, у которых результат ЭНМГ-исследования не полностью соответствовал электродиагностическим критериям ХВДП, исследование ликвора было выполнено в 79 случаях (93%), что повысило достоверность диагноза в 59% случаев; нейровизуализационное (УЗИ/МРТ) и морфологическое (биопсия) исследования периферических нервов были выполнены у небольшого числа пациентов (у 16 и 7 пациентов соответственно), положительный результат в пользу ХВДП был получен примерно у 40% обследованных пациентов. Ответ на иммуносупрессивную или иммуномодулирующую терапию наблюдался у 84% пролеченных пациентов ($n = 77$), что способствовало подтверждению диагноза у 40 пациентов, у которых других поддерживающих критериев было недостаточно для установления диагноза. Наличие большой выборки пациентов, позволяет коллегам проводить научные исследования по различным направлениям [79, 80, 244].

В мае 2017 года в Наардене (Нидерланды) состоялся 231-й семинар ENMC «Международные стандарты создания реестра и биобанка пациентов с ХВДП» [89]. В семинаре приняла участие многопрофильная группа ученых из 24 человек из 13 стран (Нидерланды, Великобритания, США, Франция, Италия, Испания, Бельгия, Дания, Малайзия, Сербия, Германия, Кюрасао и Австралия), возглавили которую Dr. Filip Eftimov (Netherlands), Prof. Dr. Yusuf Rajabally (United Kingdom) и Dr. Luis Querol (Spain). Обсуждался вопрос создания национального

регистра пациентов с ХВДП. Результатом семинара, а также последующей работы целевой группы, стал план превращения INCbase («Консорциум по воспалительной невропатии», от англ. Inflammatory Neuropathy Consortium, INC) в «гибкий» международный реестр, который дополняет существующие базы данных и включает в себя два основных уровня сбора данных, каждый из которых имеет разный уровень сложности: простой базовый исследовательский модуль либо более обширный исследовательский модуль для последующего наблюдения. Планируется, что INCbase будет собирать стандартный набор информации от большого количества пациентов с ХВДП по всему миру (<https://www.enmc.org/download/international-standard-for-cidp-registry-and-biobank/>).

В Коншохокене (Пенсильвания) в 2019 г. международный фонд СГБ/ХВДП (от англ. GBS/CIDP) и Национальная организация по редким заболеваниям (NORD) начали работу по созданию крупнейшего в истории пациентского регистра. Реестр пациентов с СГБ и ХВДП представляет собой исследование естественного течения болезни, состоящее из электронных опросов для сбора информации о состоянии пациентов и прогрессировании заболевания. Пациенты или их опекуны могут вводить информацию из любой точки мира. Данные являются анонимными и надежно хранятся на онлайн-портале, называемом реестром. Предполагается, что GBS/CIDP Foundation International может делиться данными с отдельными лицами или учреждениями, проводящими исследования или клинические испытания, с одобрения руководящего совета исследования, в который входят ученые, врачи и защитники интересов пациентов (<https://rarediseases.org/nord-iamrare-gbscidp-patient-registry-launched/>).

Регистр пациентов с ММН создан в Германии (регистр SIGNS). По состоянию на 1 декабря 2015 г. в него было включено 80 пациентов с ММН (средний возраст $55,4 \pm 9,8$ года, 67% мужчин, средняя длительность заболевания $10,7 \pm 10,2$ года), 98,8% пациентов на момент включения получали внутривенный и 1,3% подкожный иммуноглобулин [246].

Литературных данных по созданию базы данных пациентов с ПДП нам не встретилось. Более того, в РФ попыток создания регистра пациентов с ХДН до сих пор не было.

1.3. Причины ошибочной диагностики хронических дизиммунных нейропатий.

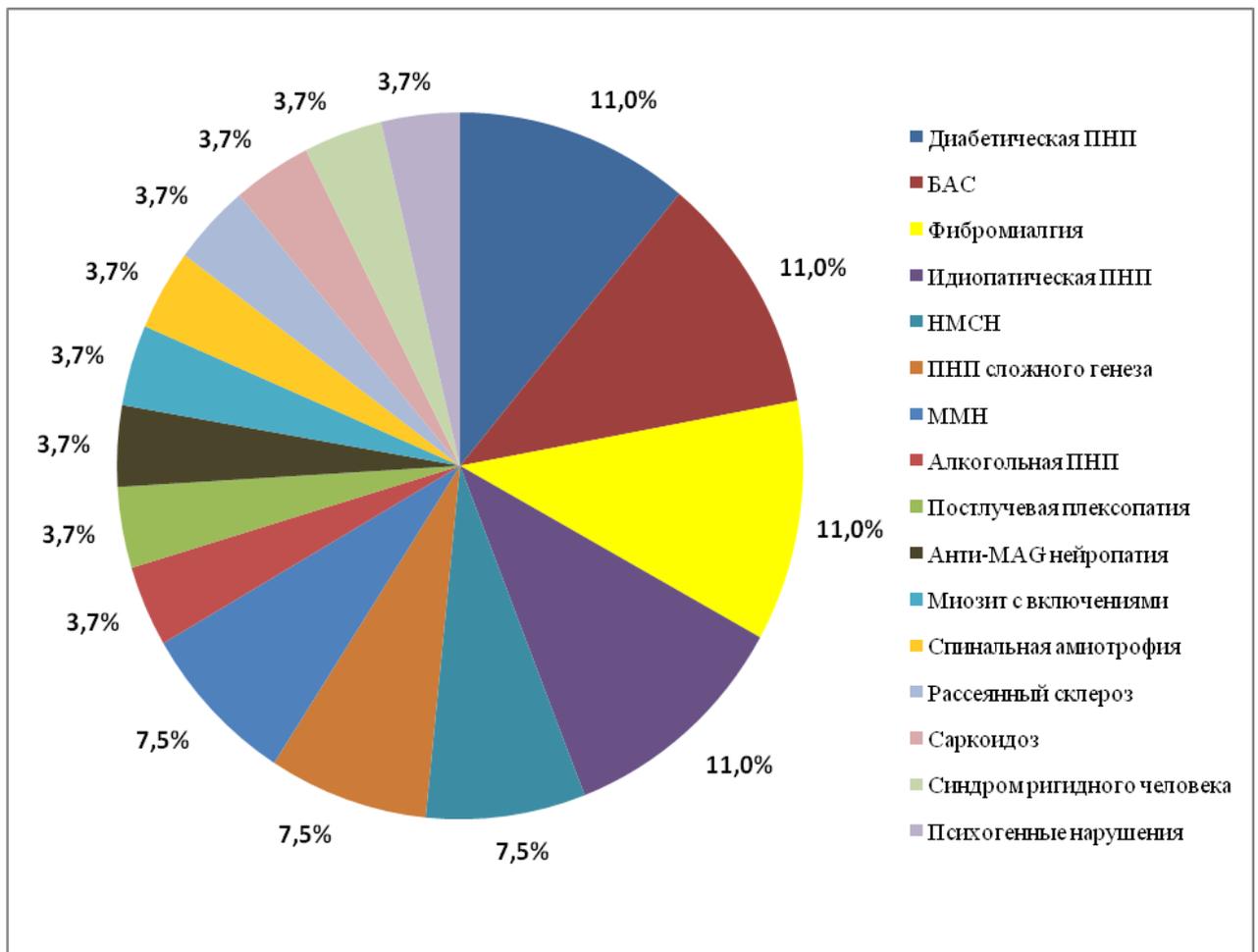
Несмотря на то, что при ХДП определены четкие диагностические критерии (ХВДП - EAN/PNS, 2021; ММН и ПДП - EFNS/PNS, 2010 [57, 138, 139, 260]), до сих пор среди отечественных и зарубежных коллег возникают трудности диагностики данных заболеваний [90, 102, 157]. Причиной этому является тот факт, что ни один из результатов параклинического исследования не является специфичным для диагностики той или иной ХДП, а это означает, что результаты диагностических тестов следует интерпретировать с осторожностью, с учетом совокупности всех данных. Ошибочный диагноз приводит к неправильному и часто длительному применению кортикостероидов и/или внутривенного иммуноглобулина, огромным финансовым затратам со стороны системы здравоохранения во многих странах мира. Так, экономические затраты на лечение пациентов с ХВДП ретроспективно были проанализированы коллегами из США [77]. В течение 2-летнего наблюдения авторы оценивали использование ресурсов здравоохранения и затраты на лечение пациентов с ХВДП (n=790) по сравнению группой контроля (n=790). Установлено, что у большего числа пациентов с ХВДП была ≥ 1 госпитализация (26,2% против 9,0%), более высокое среднее число амбулаторных посещений врача (34,7 против 13,0, $p < 0,0001$), а средние общие затраты на лечение у пациентов с ХВДП оказались в 7,5 раз выше (116 330 долларов США против 15 586 долларов США, $p < 0,0001$), так же как и затраты на стационарное лечение (в среднем 16 357 долларов США против 2 862 долларов США, $p < 0,0001$). Подобное исследование также было проведено учеными из Германии, которые оценили экономические затраты за 3-месячный период лечения 108 пациентов с ХВДП - общие квартальные расходы составили 11 333 евро [190]. В Англии коллеги проанализировали затраты на лечение пациентов с ХДН: общая годовая

стоимость болезни на одного пациента составила 22 085 фунтов стерлингов для ХВДП, 22 812 фунтов стерлингов для ММН и 7566 фунтов стерлингов для ПДП. Годовые общие затраты на одного пациента составили 49 430 фунтов стерлингов для лиц, получающих внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), и 9046 фунтов стерлингов для лиц, не получающих ВВИГ ($p < 0,01$) [186].

В этой связи плата за ошибочно установленный диагноз «ХВДП» чрезвычайно высока, не только с учетом экономических затрат здравоохранения, но с учетом потенциально неблагоприятных последствий патогенетической терапии (особенно в случае применения ГКС), что определяет высокую актуальность и интерес к проведению анализа ошибочной диагностики ХДН во всем мире.

Одними из первых проблему ошибочной диагностики ХВДП подняли коллеги из США, Allen J.A. и Lewis R.A., опубликовав результаты своего исследования в 2015 году [28]. Ретроспективно были проанализированы истории болезни 59 пациентов с диагнозом «ХВДП». В результате всестороннего анализа данных у 47% пациентов диагноз был пересмотрен. В перечне окончательных диагнозов оказались диабетическая полинейропатия (11%), боковой амиотрофический склероз (11%), фибромиалгия (11%), идиопатическая ПНП (11%) и др. (рис. 1.1.).

Подробный анализ причин неверно установленного диагноза «ХВДП» показал, что все пациенты с ошибочным диагнозом удовлетворяли только клиническим критериям EFNS/PNS, у данной категории пациентов отмечена неверная интерпретация результатов нейрофизиологического исследования (ошибочное суждение о первично демиелинизирующем характере поражения периферических нервов); у 50% пациентов с пересмотренным диагнозом отмечалось лишь незначительное повышение уровня белка в спинномозговой жидкости (до 61.4 мг/дл).



Примечание: ПНП – полинейропатия, БАС – боковой амиотрофический склероз, НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия, ММН – мультифокальная моторная нейропатия.

Рисунок 1.1. Альтернативные диагнозы у пациентов с ошибочно установленной ХВДП (результаты исследования Allen J.A. с соав.; n = 59).

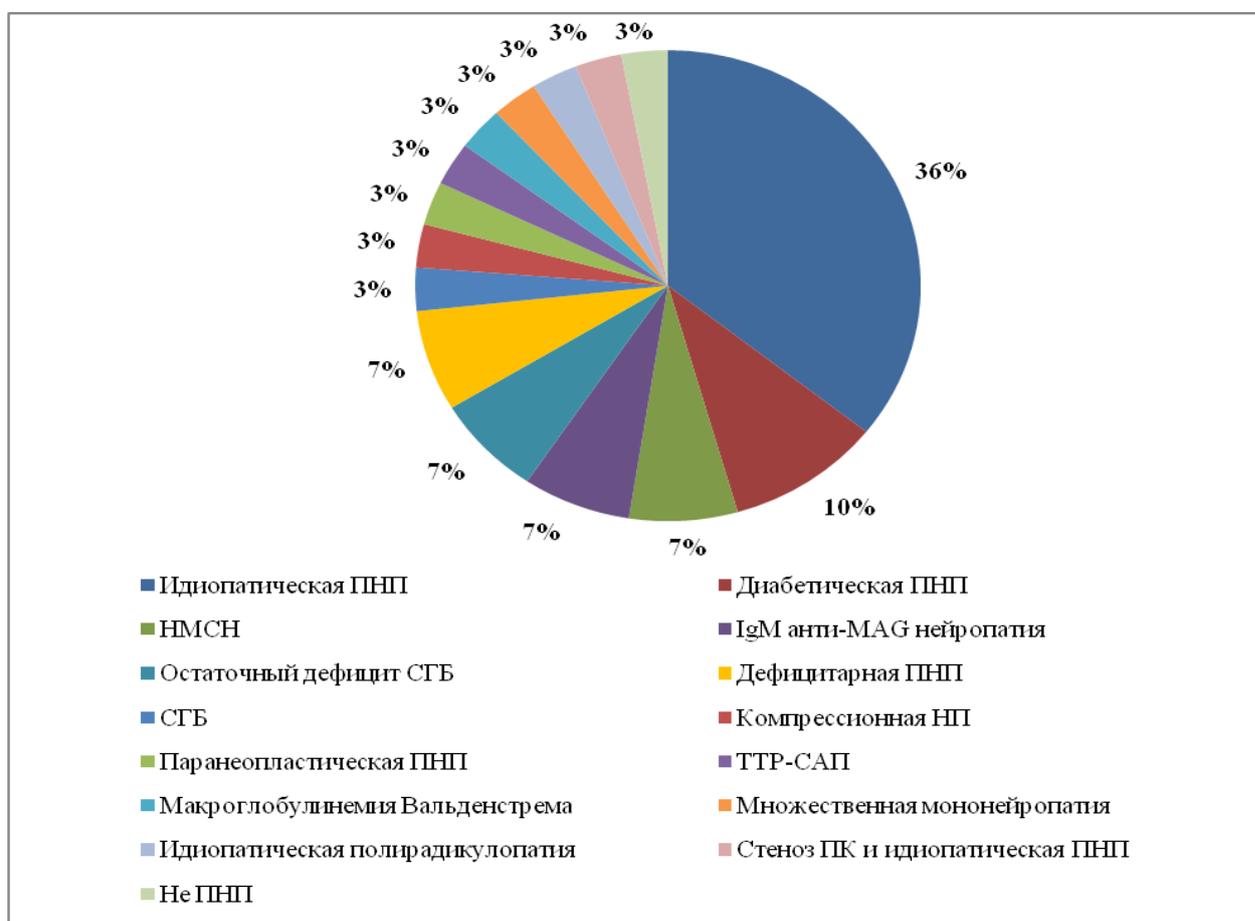
Кроме того, у подавляющего числа пациентов из группы пересмотренного диагноза, получавших патогенетическую терапию, отмечалось улучшение состояния, однако оно было только субъективное, и не было объективизировано посредством специализированных шкал до и после лечения [28].

В результате исследования был сделан вывод о том, что ошибочный диагноз «ХВДП» является распространенным явлением. Частыми диагностическими ошибками являются чрезмерное доверие субъективному восприятию пациентом пользы от иммуносупрессивного лечения, поверхностная интерпретация электрофизиологических данных с неверной верификацией демиелинизирующего поражения нервов и преувеличение значения легкой или умеренной белково-клеточной диссоциации [28].

В 2018 году Allen J.A. с коллегами опубликовали обновленное исследование [29]. Были проанализированы клинические и электрофизиологические данные 65 пациентов, получавших внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) по поводу установленного диагноза «ХВДП». Средняя курсовая доза ВВИГ составила 1,25 г/кг, средняя поддерживающая доза — 0,79 г/кг, а средний интервал между инфузиями — 23 дня. Три специалиста по нервно-мышечным заболеваниям независимо друг от друга классифицировали случаи в соответствии с диагностическими критериями заболевания EFNS/PNS как: 1 – полностью соответствующие критериям ХВДП; 2 - не соответствующие ни клиническим, ни электрофизиологическим критериям ХВДП и 3 - недостаточно информации. Только данные семи пациентов (11%; 7/65) удовлетворяли клиническим и электрофизиологическим критериям ХВДП; результаты обследования остальных (89%) – либо не соответствовали диагностическим критериям заболевания (49%; 32/65), либо были неизвестны (неполные клинические или электрофизиологические данные) (40%; 26/65). Авторы резюмировали, что соблюдение рекомендаций по диагностике и лечению ХВДП, установленные EFNS/PNS, в общем неврологическом сообществе является неудовлетворительным [28-31].

Исследование по оценке спектра ошибочной диагностики ХВДП было проведено и в Нидерландах [55]. М.С. Broers с коллегами провели ретроспективное исследование пациентов, направленных в Медицинский центр Университета Эразма в Роттердаме в период с 2011 по 2017 год либо с диагнозом «ХВДП», либо с другим диагнозом, который был изменен на ХВДП. В общей сложности в исследование были включены данные 112 пациентов. Авторы использовали диагностические критерии заболевания EFNS/PNS от 2010 г. для классификации пациентов на три группы: гипердиагностика, гиподиагностика или подтвержденный диагноз «ХВДП». В группе пациентов, направленных с ХВДП, диагноз был подтвержден у 65/96 пациентов (68%), в то время как диагноз был пересмотрен у остальных 31/96 пациентов (32%; классифицированы как «гипердиагностика»).

У данных больных впоследствии были установлены такие окончательные диагнозы, как идиопатическая полинейропатия (36%), диабетическая полинейропатия (10%), наследственная нейропатия (7%) и др. (рис. 1.2.)



Примечание: ПНП – полинейропатия, НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия, СГБ – синдром Гийена-Барре, НП – нейропатия, ТТР-САП – транстретиновая семейная амилоидная полинейропатия; ПК – позвоночный канал.

Рисунок 1.2. Альтернативный диагноз у пациентов с ошибочно установленной ХВДП, результаты исследования М.С. Broers с соав. (n = 31).

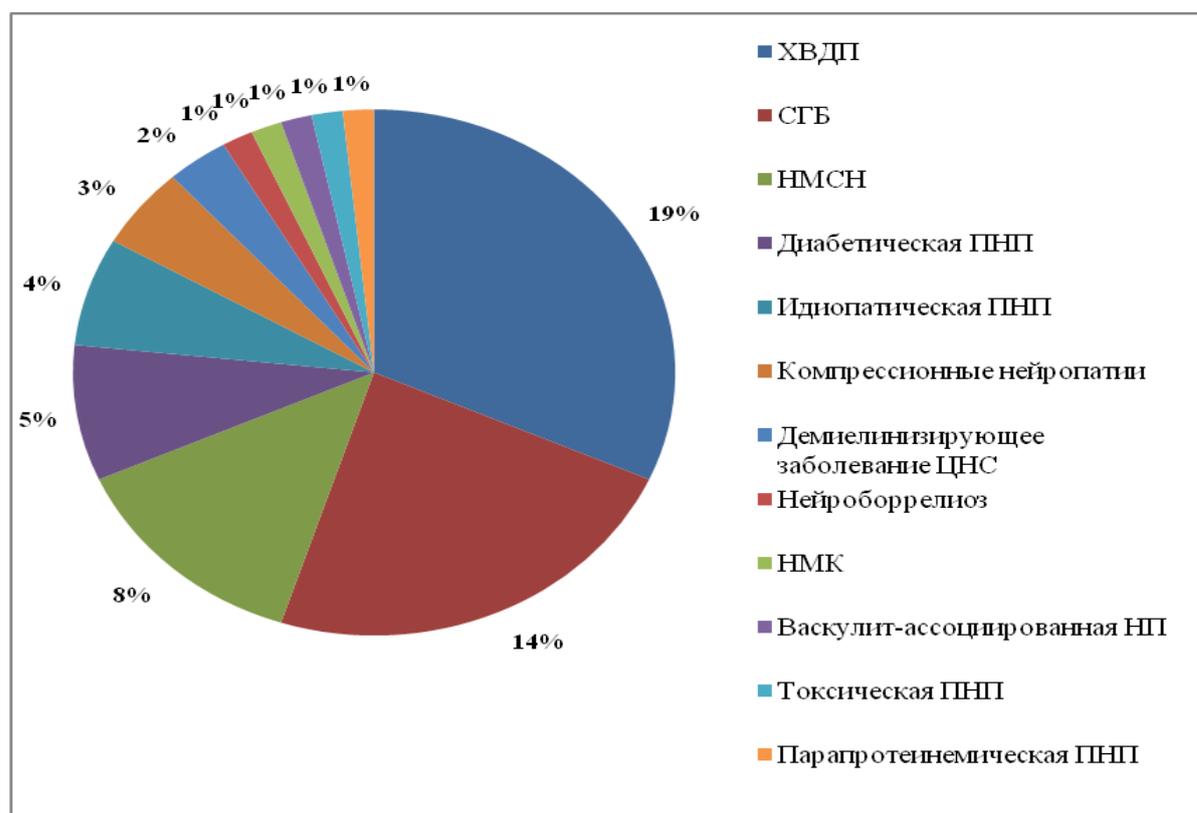
У пациентов с гипердиагностикой заболевания в 20% случаев мышечная слабость была асимметричной, в 48% случаев отсутствовала слабость в проксимальных группах мышц, у 29% - был только дистальный парез, у 65% - отмечалось несоответствие электродиагностическим критериям ХВДП, у 74% - был незначительно повышен белок в спинномозговой жидкости. Из 81 пациента с диагнозом «ХВДП» 16 (20%) были направлены с другим диагнозом (гиподиагностика). У недиагностированных пациентов у всех была проксимальная мышечная слабость, у 50% — клинически атипичный ХВДП, все соответствовали электродиагностическим критериям ХВДП, а у 25% был повышен уровень белка в спинномозговой жидкости.

Исследование показало, что гипер- и гипо- диагностика ХВДП является распространенным явлением. Диагностические трудности включали невнимание к слабости проксимальных групп мышц как диагностическому признаку ХВДП, недостаточное распознавание клинических атипичных фенотипов, чрезмерное доверие к повышенному уровню белка в спинномозговой жидкости, неверную интерпретацию исследования нервной проводимости и несоблюдение электродиагностических критериев ХВДП, а также игнорирование дифференциального диагноза с исключением других причин полинейропатии [55].

Chaudhary U.J. с коллегами также оценили частоту и причины ошибочной диагностики ХВДП в Великобритании, проанализировали продолжительность задержки постановки верного диагноза и начала патогенетического лечения [68]. Авторы ретроспективно оценили результаты исследования 60 пациентов (средний возраст – 61,7 лет, диапазон 24–86 лет), обратившихся в специализированный Центр по диагностике ХДН в период с 2015 по 2019 год. Были рассмотрены клинические и электрофизиологические данные в соответствии с диагностическими критериями EFNS/PNS 2010. По совокупности результатов клиничко-параклинического обследования 41 пациенту (68,3%) диагноз был пересмотрен. Так, первоначально установленный диагноз «СГБ» впоследствии был изменен в пользу «ХВДП» в 23,3% случаев (14/60). Спектр альтернативных диагнозов остальных пациентов (27/60; 45%) включал наследственную нейропатию (8/27; 29,6%), диабетическую нейропатию (5/27; 18,5%) и хроническую идиопатическую аксональную полинейропатию (4/27; 14,8%) (рис. 1.3.).

Гиподиагностика ХВДП была преимущественно обусловлена следующими факторами: игнорированием слабости в проксимальных отделах конечностей (70,4%), мультифокальным распределением нарушений (18,5%) или потерей проприоцептивной чувствительности (7,4%). Некорректная интерпретация результата электрофизиологического обследования способствовала

гиподиагностике ХВДП в 85% случаев. Задержка установления верного диагноза в среднем составила 21,3 месяца (диапазон от 2 месяцев до 11 лет).



Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, СГБ – синдром Гийена-Барре, НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия, ПНП – полинейропатия, ЦНС – центральная нервная система, НМК – нарушение мозгового кровообращения, НП - нейропатия.

Рисунок 1.3. Альтернативный диагноз у пациентов с ошибочно установленной ХВДП, результаты исследования Chaudhary U.J. с соав. (n = 60).

Авторы подтвердили ранее сделанные выводы по широкому распространению ошибочной диагностики ХВДП, которое обусловлено отсутствием внимания к типичным диагностическим критериям заболевания [68].

Таким образом, зарубежными коллегами в течение последних 7 лет активно обсуждается вопрос ошибочной диагностики ХВДП, продемонстрирован высокий процент как гипо-, так и гипердиагностики заболевания. В РФ подобное исследование ранее не проводилось, однако актуальность его чрезвычайно высока для понимания состояния проблемы диагностики ХВДП в нашей стране, что позволит принять соответствующие меры по профилактике ошибочной диагностики заболевания.

1.4. Проблема дифференциальной диагностики хронических дизиммунных и подобных нейропатий.

1.4.1. Сложности дифференциальной диагностики хронических приобретенных демиелинизирующих полинейропатий.

Проблема дифференциального диагноза между ПДП-МГНЗ и ХВДП дискутируется в литературе с конца прошлого века, учитывая схожесть клинико-параклинических данных пациентов обеих групп, а также высокий процент распространенности парапротеинемии при ХВДП (табл. 1.6.) [69].

Таблица 1.6. Распространенность моноклональной гаммапатии при ХВДП (Cocito D. et al.; 2003 [69]).

Автор	Возрастной диапазон включенных пациентов (годы)	Частота встречаемости парапротеинемии / общее количество пациентов (%)
Simmons et al.	2 – 79	26 / 103 (25)
Maisonobe et al.	11 – 86	42 / 93 (45)
Gorson et al.	11 – 90	25 / 60 (41)
Katz et al.	22 – 81	25 / 53 (47)
Rotta et al.	4 – 84	12 / 60 (20)
Tagawa et al.	11 – 84	11 / 85 (13)
Cocito et al.	27 – 84	13 / 29 (45)

Bromberg M.B. с коллегами в 1992 году оценили данные 75 пациентов с клиническим фенотипом ХВДП. МГНЗ была выявлена у 30 пациентов (40%): у 17 из них отмечалась моноклональная секреция IgG (57%), у 12 - IgM (40%) и у одного - IgA (3%) [56]. По сравнению с пациентами с ХВДП, пациенты с ПДП-МГНЗ оказались старше, преобладали лица мужского пола. Не было выявлено никаких существенных различий в параметрах исследования проводящей функции двигательных и чувствительных нервов между пациентами с ХВДП и ПДП-МГНЗ. Строгим электродиагностическим критериям первичной

демиелинизации соответствовали 54% пациентов с ХВДП и 40% пациентов с ПДП-МГНЗ. В итоге авторы пришли к выводу о том, что пациентов с ПДП-МГНЗ нельзя отличить от пациентов с ХВДП на основании данных ЭНМГ-исследования. К подобным выводам пришли и другие авторы [26, 103, 242].

Очередную попытку дифференцировать ПДП и ХВДП предприняли в 2000 году Notermans N.C. с коллегами [198]. Авторы провели сравнительное исследование ХВДП с ПДП-МГНЗ и одними из первых сформировали отличительные диагностические критерии ПДП, ассоциированной с МГНЗ. В исследовании приняли участие 59 пациентов: 30 - с ХВДП и 29 – ПДП-МГНЗ. Все 59 пациентов соответствовали диагностическим критериям ХВДП. В отличие от пациентов с ХВДП, при ПДП-МГНЗ преобладали сенсорные нарушения, поражение черепных нервов не было характерно, полиневритическая симптоматика была симметричной с медленно прогрессирующим течением, а при ЭНМГ-исследовании обращало внимание отсутствие паттерна сохранности икроножного нерва [198]. Поиск нейрофизиологических дифференциально-диагностических черт между ХВДП и ПДП-МГНЗ был продолжен. Cosito D. с коллегами в 2001 году определили диагностическую пользу и оценили пороговые значения индекса терминальной латентности М-ответов, регистрируемых с мышц кистей и стоп при исследовании двигательных волокон нервов конечностей [70]. С этой целью было проведено сравнение латентностей дМ-ответов локтевого, срединного, большеберцового и малоберцового нервов у 11 пациентов с анти-MAG-ПДП, у 18 - с ХВДП и у 76 здоровых лиц контрольной группы. Было показано, что индекс терминальной латентности М-ответов, регистрируемых при исследовании срединного, локтевого и большеберцового нервов, значительно ниже у пациентов с анти-MAG-ПДП ($p < 0,05$). Кроме того, данный параметр при исследовании срединного нерва равен 0,26; а при исследовании локтевого нерва - 0,33, был определен как пороговая величина, характерная для анти-MAG-ПДП [70]. Подобные результаты были получены и другими авторами [183, 222].

Единственным сравнительным исследованием клинико-параклинических характеристик пациентов с ХВДП и ПДП в РФ является работа Гинзберг М.А. с соав. (2013) [3]. В исследовании приняли участие 30 пациентов с ХВДП и 30 – с ПДП (из них 14 человек с ЛПЗ). Ключевыми выводами работы являются следующие: при ПДП-МГНЗ характерны симметричность клинических проявлений, большая частота встречаемости нейропатического болевого синдрома, трофических нарушений кожи нижних конечностей и признаков вегетативной дисфункции ($p < 0,05$); нейрофизиологические признаки более грубого поражения аксонов двигательных нервных волокон ($p < 0,05$); и главное - диагностические критерии ХВДП (EFNS/PNS, 2010) не позволяют дифференцировать ХВДП и ПДП-МГНЗ [3]. Указанные результаты частично подтвердили литературные данные.

Таким образом, проведенные исследования за рубежом и в нашей стране имеют противоречивые мнения по вопросу дифференциальной диагностики ХВДП и ПДП на этапе клинико-нейрофизиологического обследования, прежде всего, в связи с неоднородной выборкой анализируемых пациентов, включавшей пациентов с IgA-, IgG- и IgM-парапротеинемией [3, 26, 103]. Однако современная классификация заболеваний, сопровождающихся парапротеинемией, рекомендует рассматривать отдельно IgM- и не-IgM- моноклональные гаммапатии [62, 187], учитывая наличие отчетливых между ними различий. Кроме того, последние 10 лет изучается моноклональная гаммапатия клинического (неврологического) значения, чаще обусловленная секрецией парапротеина IgM [187]. И если работ, посвященных особенностям IgM-ПДП, достаточно, а дифференциально-диагностические маркеры с ХВДП определены и понятны [70, 164, 222, 275], то по-прежнему актуальным является проведение сравнительного исследования клинико-параклинических данных пациентов с ХВДП и не-IgM-ПДП.

Работ по значимости УЗИ периферических нервов конечностей в дифференциальной диагностике ХВДП и ПДП крайне мало, а результаты их противоречивы. Athanasioulou I.M. с коллегами (2016) провели УЗИ

периферических нервов у пациентов с ХВДП и ПДП-МГНЗ (n=10), с анти-MAG ПДП (n=8), с IgM-ассоциированной ПДП при ЛПЗ (n=21) и в контрольной группе (n=27) [39]. В результате тщательного анализа данных авторы пришли к выводу о том, что УЗИ нервов при иммуно-опосредованных нейропатиях, безусловно, является полезным дополнительным к ЭНМГ-исследованию диагностическим инструментом, однако у большинства пациентов с множественной миеломой или с МГНЗ изменений при УЗИ нервов не выявляется. В 2022 году Niu J. с коллегами изучили особенности ультразвуковых изменений нервов при ХВДП (n=120) и РОEMS синдроме (n=34) [196]. Площадь поперечного сечения (ППС) срединных и локтевых нервов, а также стволов плечевых сплетений авторы оценивали с двух сторон. Величина ППС (Ме [LQ; UQ]) составила 14 [6-194] мм² для срединного нерва, 9 [4-92] мм² для локтевого нерва и 14 [7-199] мм² для плечевого сплетения при ХВДП и 11 [8-16] мм² для срединного нерва, 8,5 [6-13] мм² для локтевого нерва и 14 [10-20] мм² для плечевого сплетения при синдроме РОEMS. Отношение максимальной/минимальной величины ППС срединного нерва оказалось значительно выше при ХВДП ($2,8 \pm 2,8$), чем при синдроме РОEMS ($1,7 \pm 0,3$). Для дифференциальной диагностики ХВДП и РОEMS синдрома авторы предложили двухэтапный протокол ЭНМГ- и УЗ-исследования срединных нервов с оценкой наличия БП и величины максимальной/минимальной ППС, что дает чувствительность 93% и специфичность 79%. Авторы подчеркнули, что дополнительное к ЭНМГ- проведение УЗ- исследования нервов значительно улучшает дифференциальную диагностику между двумя заболеваниями. Аналогичные данные были получены и Dörner M. с соав. (2021) [81].

Таким образом, до сих является актуальным поиск новых дифференциально-диагностических маркёров, которые могли бы помочь в дифференциальной диагностике ХВДП и не-IgM-ПДП на этапе клинического, нейрофизиологического и нейровизуализационного обследований (табл. 1.7.).

Таблица 1.7. Дифференциальная диагностика ХВДП и не-IgM-ПДП-МГНЗ.

Дифференциальный признак	ХВДП	Не IgM-ПДП-МГНЗ
Динамика неврологических нарушений:		
Нарастание неврологического дефицита	более 8 недель	более 8 недель
Клинические особенности:		
Преимущественное вовлечение дистальных отделов	-	+/-
Преобладание сенсорных полиневритических нарушений	+/-	+/-
Нейропатический болевой синдром	-	+
Трофические и вегетативные нарушения	-	+/-
Лабораторные особенности:		
Отклонения в ОАК, БХАК и др.	-	-
Белково-клеточная диссоциация в ликворе	+/-	+/-
Нейрофизиологические особенности:		
Генерализованный, симметричный сенсо-моторный невралный уровень поражения с первично демиелинизирующим типом поражения Нет убедительных различий		
Сонографические особенности:		
Нет достоверных данных		

1.4.2. Сложности дифференциальной диагностики хронических дизиммунных мультифокальных нейропатий.

Среди ХДН особое внимание заслуживают две хронические мультифокальные нейропатии, крайне схожие по клинической симптоматике и нейрофизиологическим изменениям – это мультифокальный вариант ХВДП (мХВДП) и ММН (табл. 1.8. и 1.9.) [92, 143, 176].

Таблица 1.8. Сравнительная характеристика клиничко-анамнестических данных пациентов с мХВДП и ММН.

Дифференциальный признак	мХВДП	ММН
Течение заболевания	волнообразное/ рецидивирующее	
Нарастание неврологических нарушений	месяцы-годы	
Мышечные гипотрофии	в отдаленном анамнезе	
Большее вовлечение рук	+	
Асимметричность пареза	+	
Сухожильные рефлексы	снижены/abs - в вовлеченных сегментах N - в интактных сегментах	
Чувствительные нарушения (жалобы + данные осмотра)	+	-
Эффективные методы лечения	ГКС/ПФ/ВВИГ	ВВИГ

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, ПФ – плазмаферез, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, abs – отсутствие, N – норма.

Несмотря на то, что с момента описания указанных хронических дизиммунных мультифокальных нейропатий прошло более 40 лет (история описания представлена в подглаве 1.1.3.), определены диагностические критерии для каждой из них [139, 260], до сих пор вопрос дифференциальной диагностики является актуальным, что обусловлено принципиально разным терапевтическим подходом при мХВДП и ММН.

Таблица 1.9. Сравнительная характеристика нейрофизиологических изменений при мХВДП и ММН [139, 177, 260].

Параметр	мХВДП	ММН
Изменения	асимметричны	
Большее поражение	длинные нервы рук	
Латентность дМ-ответа	норма или увеличена незначительно	в большинстве случаев не увеличена
Амплитуда дМ-ответа	норма или снижена незначительно в дебюте болезни	
Форма дМ-ответа	не изменена	
Длительность дМ-ответа	не увеличена	
Дисперсия М-ответа	регистрируется в половине случаев	не характерна
БП $\geq 30\%$ в нетипичном для компрессии месте	+	
СПм	норма или снижена	в большинстве случаев не снижена
Минимальная латентность F-волн	увеличена	увеличена
Параметры ПДСН	изменены	не изменены
Пример	<p>Правый Medianus</p> <p>Запястье-APB 3mV/D 8ms/D Локтевой сгиб-APB 3mV/D 8ms/D Плечо-APB 3mV/D 8ms/D Точка Эрба-APB 3mV/D 8ms/D</p>	<p>Левый Medianus</p> <p>Запястье-APB 5mV/D 10ms/D Локтевой сгиб-APB 5mV/D 10ms/D Плечо-APB 5mV/D 10ms/D Точка Эрба-APB 5mV/D 10ms/D</p>

Примечание: дМ-ответ - дистальный моторный ответ, БП - блок проведения, СПм - скорость проведения по моторным волокнам; ПДСН – потенциал действия сенсорного нерва.

В 2005 году Verschueren A. с коллегами сравнили клинические, электрофизиологические, лабораторные и патоморфологические особенности 13 пациентов с мХВДП и 20 пациентов с ММН [268]. Пациенты обеих групп в основном имели одинаковый клинический профиль: возраст дебюта заболевания, распределение мышечной слабости, выраженность судорог и фасцикуляций,

асимметричное снижение или выпадение сухожильных рефлексов и часто ступенчатое/волнообразное течение болезни. Тем не менее, в отличие от ММН поражение нижних конечностей в дебюте болезни было характерным для мХВДП; поражение черепных нервов выявлялось у 4 пациентов с мХВДП во время рецидивов болезни и отсутствовало у всех больных с ММН. Уровень белка в спинномозговой жидкости при мХВДП и ММН был нормальным или слегка повышенным, но всегда менее 100 мг/дл. При нейрофизиологическом исследовании моторных волокон периферических нервов БП являлся электрофизиологическим признаком обеих нейропатий, никаких различий в их локализации и степени авторами обнаружено не было. Основными дифференциально-диагностическими маркерами в пользу мХВДП были клинические и электрофизиологические признаки поражения сенсорных нервных волокон, а также отсутствие антител против GM1. Тогда как при ММН клиничко-параклинических чувствительных нарушений не отмечалось, а IgM анти-GM1 антитела выявлялись в 40% случаев. Учитывая выявленные особенности, авторы предложили рассматривать мХВДП как множественную нейропатию, промежуточную между ХВДП и ММН [268].

Сравнительный анализ нейрофизиологических изменений при мХВДП и ММН был проведен в 2019 году Li Y. с коллегами [177]. Авторы ретроспективно проанализировали протоколы ЭНМГ-исследования 16 пациентов с мХВДП и 11 - с ММН. Объем исследования включал оценку проводящей функции срединного и локтевого нервов с двух сторон. Авторами было показано, что в 16 (70%) из 23 сегментов с БП при ММН и в 50 (94%) из 53 сегментов с БП при мХВДП отмечалось снижение моторной скорости проведения (СПм). Среднее значение СПм у пациентов с мХВДП было равно $34,3 \pm 17,1$ м/с: в сегментах с БП среднее значение СПм составило $29,5 \pm 13,5$ м/с, без БП - $36,8 \pm 14,7$ м/с; тогда как при ММН среднее значение СПм оказалось равным $53,1 \pm 12,5$ м/с: для сегментов с БП данный показатель составил $46,2 \pm 15,0$ м/с, без БП - $55,1 \pm 10,9$ м/с (норма более 50 м/с). Таким образом, снижение СПм в сегментах с БП при исследовании нервов рук оказалось характерным для пациентов с мХВДП в отличие от

больных с ММН. Сравнение дистальной латентности М-ответов и параметров F-волн не показало значимых различий в обеих группах [177].

Zhou X.J. с коллегами (2020) продолжили поиск дифференциально-диагностических нейрофизиологических маркеров при мХВДП и ММН [277]. Результаты показали, что при ЭНМГ-исследовании моторных волокон срединного и локтевого нервов БП с одинаковой частотой регистрировались на предплечье у пациентов с мХВДП и ММН – 51,7% и 61,4%, 39,3% и 22,7% случаев соответственно. Однако на уровне локтевого сгиба и точки Эрба (надключичная ямка) частота регистрации моторных БП при мХВДП оказалась выше по сравнению с ММН: 21,4% против 6,8% и 90% против 60,6% соответственно [277].

Согласно литературным данным последних лет, основное внимание в отношении поиска дифференциально-диагностических черт при хронических дизиммунных и подобных нейропатиях уделено нейровизуализационным методам обследования. Исследования зарубежных коллег показывают, что для типичного варианта ХВДП характерно утолщение периферических нервов на всем протяжении, тогда как при мХВДП и ММН чаще выявляется сегментарное, более выраженное в проксимальных отделах и асимметричное увеличение площади поперечного сечения (ППС) нервов [1, 4, 107, 146, 192, 237, 276]. При этом попыток найти УЗ-различия между мХВДП и ММН до сих пор не было, чаще всего эти нозологии рассматриваются вместе, в рамках хронических дизиммунных нейропатий с мультифокальным паттерном нарушений.

Таким образом, поиск дифференциально-диагностических маркёров при мХВДП и ММН, в основе которых лежат разные патофизиологические механизмы развития (сегментарная демиелинизация и нодопатия), до сих пор является актуальным вопросом. В частности, интерес представляет более детальное изучение нейровизуализационных изменений.

1.4.3. ХВДП с острым началом: диагностика и дифференциальная диагностика с синдромом Гийена-Барре.

С начала и до середины XX века границы между синдромом Гийена-Барре (СГБ) и ХВДП были размыты, ХВДП рассматривался как хронический или рецидивирующий вариант СГБ [84, 158]. Как уже было сказано выше, в 1975 г. Р.Дж. Дуск с коллегами, обобщив клинические и параклинические данные 53 пациентов, а также результаты ранее опубликованных работ, окончательно определили особенности ХВДП, выделив её как отдельную нозологическую единицу [85].

Во второй половине прошлого столетия многочисленные исследования зарубежных коллег продемонстрировали значительную гетерогенность патофизиологических механизмов и клинико-нейрофизиологической картины как при СГБ (группа острых дизиммунных нейропатий), так и при ХВДП (группа хронических дизиммунных нейропатий), диагностические критерии которых в настоящее время четко определены [96, 258, 260, 263, 265].

В подавляющем большинстве случаев дифференцировать острую дизиммунную нейропатию от хронической не является сложной задачей. Трудности возникают в случае их атипичного течения: например, при СГБ это вариант волнообразного (2 волны ухудшения) или подострого (более 4 недель) развития заболевания, рефрактерности к патогенетической терапии; при ХВДП – при остром дебюте болезни.

Острое или подострое прогрессирование при ХВДП (оХВДП), по данным разных авторов, отмечается в 16-20% случаев [135, 142, 200, 233]. В настоящее время основным общепринятым критерием в пользу оХВДП является прогрессирование полиневритических нарушений более 8 недель или наличие трех и более волн ухудшения, несмотря на проводимую в остром периоде терапию [13, 260, 265].

Нами был проведен анализ литературных данных по вопросу дифференциальной диагностики оХВДП и СГБ, который представлен в табл. 1.10.

Таблица 1.10. Обзор зарубежных публикаций по изучению оХВДП (источник поиска - PubMed; поиск по ключевому слову «acute-onset CIDP»).

Авторы (Страна) Год публикации	Количество включенных в исследование пациентов	Краткий вывод:
Odaка M. et al. [200] Япония, 2003	11 пациентов с оХВДП 652 пациента с СГБ	В 100% случаев у пациентов с оХВДП отмечено прогрессирование или повторное ухудшение в период более 8 недель, плазмаферез и внутривенная иммунотерапия демонстрировали неполный и кратковременный эффект.
Ruts L. et al. [234] Нидерланды 2005	13 пациентов с оХВДП 11 пациентов с волнообразным течением СГБ (без уточнения формы)	оХВДП следует подозревать у пациента с первичным диагнозом СГБ в случае прогрессирования симптоматики более 9 недель от начала заболевания или при повторном ухудшении три или более раз.
Супонева Н.А. с соав. [17, 18] Россия, 2009	7 пациентов с оХВДП	Определены особенности анализируемой выборки пациентов: пол женский; отсутствуют выраженные нарушения чувствительности; вовлекаются преимущественно проксимальные отделы конечностей; при ЭНМГ-исследовании регистрируются моторные БП в проксимальных отделах, а также текущий денервационный процесс в дистальных мышцах конечностей в первые 2 недели заболевания.
Sainaghi P.P. et al. [236] Италия, 2010	8 пациентов с оХВДП 9 пациентов с СГБ	Повышение в ликворе уровней IL-8 и IL-1ra характерно для СГБ, тогда как увеличение в ликворе факторов роста (SCF, HGF) – для оХВДП.
Ruts L. et al. [233] Нидерланды, 2010	8 пациентов с оХВДП 16 пациентов с волнообразным течением СГБ (без уточнения формы) проспективное исследование в течение 1 года	Первая волна ухудшения при волнообразном течении СГБ возникала в течение 8 недель (в среднем 18 дней; диапазон 10-54 дней) от начала заболевания. В группе пациентов с СГБ лишь у 5 человек (31%) отмечена вторая ухудшения, и ни у одного из них не было больше 2х волн. У пациентов с оХВДП обращала внимание меньшая степень тяжести нарушений в целом, они не нуждались в ИВЛ, редко имели поражение ЧН, а при ЭНМГ регистрировалось выраженное поражение нервов демиелинизирующего характера. оХВДП следует рассматривать, когда у пациента с СГБ сохраняется прогрессирование нарушений более 8 недель от начала или ухудшение возникает 3 раза и более.
Dionne A. et al. [76] Канада, 2010	15 пациентов с оХВДП 30 пациентов с ОВДП ретроспективный анализ	У пациентов с оХВДП по сравнению с ОВДП значительно чаще отмечались выраженные сенсорные нарушения, реже выявлялось поражение вегетативной нервной системы, вовлечение ЧН, необходимость в ИВЛ, предшествующее инфекционное заболевание. При ЭНМГ различий между оХВДП и ОВДП выявлено не было.
Sung J.Y. et al. [250] Тайвань, Австралия, 2014	4 пациента с оХВДП 10 пациентов с ОВДП	Выявлены различные паттерны нервной возбудимости на ранней стадии двух иммуноопосредованных полинейропатий. Параметры тестирования нервной возбудимости, сверхвозбудимость и пороговый электротонус могут быть потенциально полезными показателями в дифференциальном диагнозе ОВДП и оХВДП.

Таблица 1.10. Обзор зарубежных публикаций по изучению оХВДП (источник поиска - PubMed; поиск по ключевому слову «acute-onset CIDP») (продолжение).

Авторы (Страна) Год публикации	Количество включенных в исследование пациентов	Краткий вывод:
Miura Y. et al. [193] Япония, Малазия, Сингапур, 2015	14 пациентов с оХВДП 25 пациентов с ОВДП	В исследовании не удалось обнаружить связи между антителами к контактину 1 и оХВДП.
Kerasnoudis A. et al. [147, 148] Германия, 2014-2015	20 пациентов с оХВДП 20 пациентов с ОВДП	Ультразвуковой протокол BUS позволяет дифференцировать оХВДП и ОВДП с чувствительностью 80% и специфичностью 100%.
Anadani M., Katirji B. [36] США, 2015	3 пациента с оХВДП с первично диагностированным СГБ тяжелой степени	Красными флагами оХВДП могут являться: медленное прогрессирование симптомов в течение 4-5 недель (подострое развитие), выраженная сенситивная атаксия в дебюте, более 2х волн ухудшения (особенно, когда они развиваются спустя 4 недели от начала), неэффективность патогенетической терапии, нарастание признаков демиелинизирующего поражения нервов при повторных ЭНМГ-исследованиях, которые в подозрительных случаях следует проводить в динамике.
Alessandro L. et al. [25] Аргентина, Испания, 2018	14 пациентов с оХВДП 77 пациентов с ОВДП	У пациентов с оХВДП в отличие от ОВДП отмечалась более высокая частота проприоцептивных нарушений (83% против 28%; $p<0,001$) и сенситивной атаксии (46% против 16%; $p=0,01$). В течение первых 8 недель пациенты с оХВДП или ОВДП практически не различимы.
Grimm A. et al. [106, 108] Германия, 2015, 2019	34 пациента с ХВДП (28 – с тХВДП, 5 – с мХВДП, 1 – с дХВДП), <i>из них 17 человек (50%) с оХВДП</i> 33 пациента с СГБ (26 - с ОВДП, 3 - с ОМСАН, 4 - с другими формами СГБ)	По сравнению с 33 пациентами с СГБ, у 34 пациентов с ХВДП (50% с оХВДП) при УЗИ выявлено значительное увеличение ППС периферических нервов конечностей ($p<0,001$), за исключением спинальных и блуждающего нервов, которые показали повышенные значения ППС в обеих группах. При СГБ ППС сенсорных нервов не была увеличена в отличие от ХВДП ($p<0,001$). Данные ЭНМГ не имели существенных различий между обеими группами, за исключением частоты А-волн и наличия паттерна сохранности икроножного нерва, что чаще встречалось при СГБ ($p<0,05$). При повторном исследовании через 6 месяцев при ХВДП сохраняется значительное увеличение ППС нервов, тогда как при СГБ УЗ-картина нормализовалась.
Breville G. et al. [50] Швейцария, 2021	30 пациентов с ХВДП (6 из них (20%) с оХВДП) 45 пациентов с СГБ	Уровень IL-8 в ликворе был выше при СГБ (медиана=83,9 пг/мл), чем при ХВДП (медиана=41,0 пг/мл) ($p<0,001$), что может помочь в ряде случаев дифференцировать СГБ от оХВДП.

До 2000х годов публиковались единичные клинические случаи пациентов с острым дебютом ХВДП. Так, в 1989 году Iwatsubo T. с коллегами одними из первых опубликовали случай пациента с оХВДП, продемонстрировав возможность острого дебюта заболевания, и рекомендовали рассматривать кортикостероидную терапию в случае, когда плазмаферез неэффективен или возникают повторные эпизоды ухудшения [135].

Последние 20 лет в разных странах появились работы по анализу групп пациентов с оХВДП со сравнительной оценкой клинико-анамнестических данных с больными с СГБ. В проведенных исследованиях подчеркивается, что основными отличительными чертами оХВДП являются медленное подострое развитие, наличие трех и более волн ухудшения, суммарное прогрессирование симптоматики более 8 недель, преобладание сенсорных нарушений над моторными, отсутствие вовлечения ЧН, бульбарных и дыхательных нарушений, а также недостаточная эффективность патогенетической терапии (высокообъемного ПФ или ВВИТ) [25, 193, 200, 233].

Имеются единичные работы по поиску параклинических дифференциально-диагностических маркеров при оХВДП и СГБ. Особого внимания заслуживают работы Kerasnoudis A. с коллегами (2014) и Grimm A. с коллегами (2019) [108, 148]. Первая группа авторов, на основании УЗ-оценки ППС периферических нервов (объем обследования включал исследование локтевого нерва на уровне лучезапястного сустава и на уровне плеча, лучевого нерва - на уровне плеча, а также икроножного нерва – в нижней трети голени) разработали протокол УЗИ (Vochum ultrasound score, BUS), позволяющий с чувствительность 80% и специфичность 100% дифференцировать оХВДП и ОВДП (PPV=100%, NPV=75%) [148]. Вторая группа авторов помимо сонографических особенностей, характерных для оХВДП (значительное увеличение ППС периферических нервов конечностей, $p<0,001$), обратила внимание на различие нейрофизиологической картины: при оХВДП частота регистрации А-волн и паттерна сохранности икроножного нерва оказалась достоверно ниже по сравнению с СГБ ($p<0,05$) [108].

Единственным отечественным исследованием, подробно описывающим особенности больных с оХВДП, является работа Супоной Н.А. с соав. [18]. Совокупный анализ 7 клинических случаев позволил отметить такие особенности, как отсутствие выраженных чувствительных нарушений, преимущественное вовлечение проксимальных отделов мышц конечностей; а также регистрация при ЭНМГ-исследовании длинных нервов конечностей моторных блоков проведения в проксимальных отделах, текущего денервационного процесса – при иЭМГ-исследовании дистальных мышц в первые 2 недели заболевания.

До сих пор сохраняется актуальность исследований по поиску дифференциально-диагностических параметров между СГБ и оХВДП, учитывая разные терапевтические подходы: в первом случае рекомендованы высокообъемный плазмаферез или высокодозная внутривенная иммунотерапия; во втором - наиболее эффективна высокодозная терапия глюкокортикостероидными препаратами (табл. 1.11.).

Таблица 1.11. Дифференциальная диагностика СГБ и оХВДП [265].

Дифференциальный признак	ОВДП	оХВДП
Динамика неврологических нарушений:		
Нарастание неврологического дефицита	менее 4 недель	более 8 недель
Эпизоды нарастания симптоматики	≤ 2	≥ 3
Клинические особенности:		
Вовлечение дыхательной мускулатуры, необходимость в ИВЛ	+	-
Преобладание сенсорных нарушений Сенситивная атаксия	+/-	+
Вегетативные нарушения и нейропатический болевой синдром	+	-
Вовлечение ЧН	+	-
Нейрофизиологические особенности:		
ЭНМГ-исследование нервов	нет доказанных убедительных различий	
Сонографические особенности:		
Шкала Vochum Ultrasound Score	≤ 1 балла	≥ 2 балла

Вопрос о пересмотре диагноза и терапевтической тактики на сроке до 8 недель у пациентов с подозрением на оХВДП является определяющей целью проводимых в настоящее время исследований.

1.4.4. Сложности дифференциальной диагностики наследственных и приобретенных демиелинизирующих нейропатий.

В настоящее время, несмотря на совершенствование параклинических методов обследования и диагностических критериев, сохраняется проблема по дифференциальной диагностике хронических наследственных и приобретенных демиелинизирующих нейропатий [61, 93, 116, 129, 204, 207].

Из приобретенных хронических нейропатий с первично демиелинизирующим характером поражения периферических нервов наиболее распространенной в практике является ХВДП и её варианты [53, 84], из наследственных – наследственная моторно-сенсорная нейропатия 1А типа (НМСН 1А) и наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС) [5, 20, 45, 172]. Если проблеме дифференциальной диагностики ХВДП и НМСН 1А в литературе уделено достаточно внимания [116, 129, 153], то отличительные особенности при ХВДП и ННСПС до сих пор не обозначены. К настоящему времени четко определены электродиагностические критерии ХВДП [260, 262], опубликовано достаточно работ, посвященных типологическим ЭНМГ-изменениям при ННСПС [15, 37, 40, 83, 205, 251]. Так, в 2018 году Robert-Varvat F. с коллегами провели обследование 51 пациента с ННСПС, выявив следующие наиболее часто регистрируемые изменения: замедление СПм на уровне локтевого сустава при исследовании по крайней мере 1 локтевого нерва (97,5%), увеличение латентности дМ-ответа при исследовании по крайней мере 1 малоберцового нерва (95,8%) и увеличение латентности дМ-ответа при исследовании срединных нервов с двух сторон (89%) [230]. Подобные результаты были получены и другими авторами [37, 104, 120, 181]. В отличие от ННСПС при ХВДП характерно диффузное нарушение проводящей функции моторных волокон,

наличие дисперсии М-ответов и БП в местах, нетипичных для невралной компрессии [260].

Тем не менее, несмотря на очевидные различия между ХВДП и ННСПС, клиническая практика показывает сохранение проблем интерпретации ЭНМГ-картины при этих двух нозологиях. Pareyson D. с коллегами (1996), проанализировав фенотипическую и нейрофизиологическую гетерогенность у 39 больных с ННСПС из 16 семей, отметили, что, по данным электрофизиологического обследования, нарушения проводящей функции нервов могут варьировать от локальных, на уровне мест, типичных для их компрессии, до диффузных и достаточно равномерных, характерных для полинейропатии [207]. Этот факт, а также наличие вариантов ХВДП, различных между собой по клинико-нейрофизиологической картине, обуславливают сохраняющиеся трудности в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП.

Работ по сопоставлению нейрофизиологических данных пациентов с ННСПС и ХВДП опубликовано немного. Заслуживает внимания выполненный в 2000 году Andersson P.V. с коллегами ретроспективный анализ результатов ЭНМГ-обследования пациентов с ННСПС (n=9) и ХВДП (n=22) [37]. Несмотря на малое количество включенных в исследование пациентов с ННСПС, авторы отметили, что при ННСПС среднее значение СПс составило 85,6% +/- 10,6% от нижней границы нормы и было значительно ниже, чем при ХВДП (114,3% +/- 20,1%; $p < 0,0001$). Замедление СПм по моторным волокнам периферических нервов в дистальных участках (по срединному и локтевому нервам - на уровне предплечий, по малоберцовому и большеберцовому нервам - на уровне голени) было отмечено авторами лишь в 31% случаев ННСПС (10/32), при этом среднее значение величин СПм оказалось в пределах нормы (106,4% +/- 12,9%) в отличие от ХВДП (86,2% +/- 23,2%; $p < 0,001$). Увеличение латентностей дМ-ответов при ННСПС было отмечено Andersson P.V. с коллегами в 78% случаев (25/32). Средние значения латентностей дМ-ответов при ННСПС оказались больше (118,5% +/- 31,0% от верхней границы нормы), чем при ХВДП (103,2% +/- 31,6%;

$p < 0,05$), кроме латентности дМ-ответа с мышцы, отводящей большой палец стопы (m.АН) [37].

В 2016 году Potulska-Chromik А. с коллегами опубликовали статью, в которой были представлены возможности ЭНМГ-исследования в дифференциальном диагнозе ННСПС и ХВДП у детей до 18 лет [217]. Объем выборки был небольшой: проведен ретроспективный анализ результатов ЭНМГ-исследования периферических нервов у 18 детей с ХВДП и у 7 - с ННСПС. Авторами отмечено, что электродиагностическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) удовлетворяли протоколы ЭНМГ-исследования у 17 из 18 детей с ХВДП (94%) и 3 из 7 детей с ННСПС (43%). Длительность негативной фазы дМ-ответа с мышц кистей и стоп > 9 мс наблюдалась у 14 из 18 пациентов с ХВДП (78%), и ни у одного пациента с ННСПС (в среднем 10,0 мс против 5,8 мс, $p < 0,05$). Особого внимания заслуживают данные анализа особенностей локализации БП при ХВДП и ННСПС. В обсуждаемом исследовании БП (уменьшение амплитуды проксимального М-ответа относительно дистального $> 30\%$) были зарегистрированы у 16 из 18 (88%) детей с ХВДП и у 2 из 7 - с ННСПС (28%), в последнем случае - при исследовании локтевого и малоберцового нервов в местах, типичных для их компрессии. Дополнительно авторы отметили у 3 из 7 пациентов с ННСПС (43%) и у 4 из 18 пациентов с ХВДП (22%) наличие паттерна сохранности икроножного нерва ("sural sparing pattern")[217].

Таким образом, сохраняется актуальность по поиску дифференциально-диагностических различий между ХВДП и ННСПС, что обусловлено не только схожестью клинико-anamnestических данных (ремиттирующее течение, нечеткость наследственного анамнеза при ННСПС, наличие положительного эффекта от приема глюкокортикостероидов в обоих случаях, многообразие фенотипических вариантов обеих нейропатий), однонаправленностью нейрофизиологических изменений при этих двух нозологиях, а также, что главное, разными терапевтическими подходами.

1.5. Отдаленный катамнез хронических дизиммунных нейропатий: анализ многолетнего течения заболевания.

Для рассматриваемых ХДН характерно многолетнее течение. Терапия-модифицированное развитие болезни заслуживает отдельного внимания. Интересен зарубежный опыт по данному вопросу.

Sghirlanzoni A. с коллегами (2000) провели проспективное наблюдение за 60 пациентами с ХДН (42 больными с ХВДП (70%) и 18 – с ПДП-МГНЗ (30%)). Период наблюдения в среднем составил 4 года. Пациенты в течение нескольких лет получали лечение ГКС-препаратами и/или цитостатиками [239]. По результатам наблюдения улучшение было констатировано у 60% пациентов, из них у 69% больных с ХВДП, и 39% - с ПДП-МГНЗ. Полная ремиссия была достигнута лишь у 13% пациентов.

Kuwabara S. с коллегами (2006) провели наблюдение за 38 пациентами с ХВДП в течение 5 лет [159]. Пациенты получали лечение различными видами патогенетической терапии: глюкокортикостероидами (89%), ВВИГ (45%) или плазмаферезом (34%), 58% - комбинированную терапию. Через пять лет после начала лечения треть пациентов (n=10; 26%) находилась в полной ремиссии длительностью более 2 лет с нормальными ЭНМГ-параметрами исследования функции периферических нервов, у более половины (n=23; 61%) больных отмечалась частичная ремиссия с сохранной функцией ходьбы (26% с и 34% без необходимости в поддерживающей терапии). Остальные пять пациентов (13%) по-прежнему имели тяжелую инвалидизацию с выраженным нарушением передвижения или рецидивы болезни, зависящие от лечения. Спустя 10 лет эта же группа авторов (Kuwabara S. et al., 2015) опубликовала данные по анализу течения болезни у 100 пациентов с разными вариантами ХВДП: тХВДП (60%), мХВДП (34%), дХВДП (8%) и сХВДП (1%) [161]. В результате исследования коллеги подчеркнули такую особенность мультифокального варианта болезни, как частую встречаемость резистентности к патогенетической терапии, а также меньший процент наступления ремиссии в отдаленном катамнезе - 64% пациентов с тХВДП и 41% пациентов с мХВДП имели клиническую ремиссию

через 5 лет ($p=0,02$). Подобные данные были получены позже и Fargeot G. с коллегами (2020) [92].

В 2010 году для стандартизации данных, получаемых в ходе наблюдения за пациентами с ХВДП, Gorson K. с коллегами предложили простую для практического применения классификацию, с помощью которой рекомендовали определять «статус активности болезни» (*CIDP disease activity status, CDAS*) (рис 1.4.) [101].

Используя разработанную классификацию, Gorson K. с коллегами (2010) оценили катамнез у 106 пациентов с ХВДП (средний срок наблюдения составил 6,4 года). В результате наблюдения чуть менее половины пациентов (44%) имели статус «стабильно активного заболевания» и нуждались в поддерживающей патогенетической терапии в течение года; каждый пятый (20%) – находился в ремиссии и не нуждался в патогенетической терапии в течение менее 5 лет; примерно такое же количество пациентов (18%) имело нестабильное активное заболевание, т.е. были наивными или рефрактерными к терапии; 11% пациентам был присвоен статус «излеченные», т.к. они не нуждались в патогенетической терапии более 5 лет; и у 7% - отмечался регресс нарушений после проведенного недавно лечения [101].

Используя указанную классификацию Niew F.L. с коллегами (2018) ретроспективно оценили течение заболевания у 23 пациентов с ХВДП (15 (65%) мужчин и 8 (35%) женщин, средний возраст - 42,7 года) в течение 5 лет (средняя продолжительность наблюдения составила 66 месяцев) [118]. Согласно полученным результатам подавляющее большинство пациентов (66%) имели либо стабильное активное заболевание (CDAS 3, 44%), либо находились в стадии ремиссии (CDAS 2, 22%) после лечения стандартной иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии (внутривенная высокодозная иммунотерапия, ГКС или иммуносупрессанты).

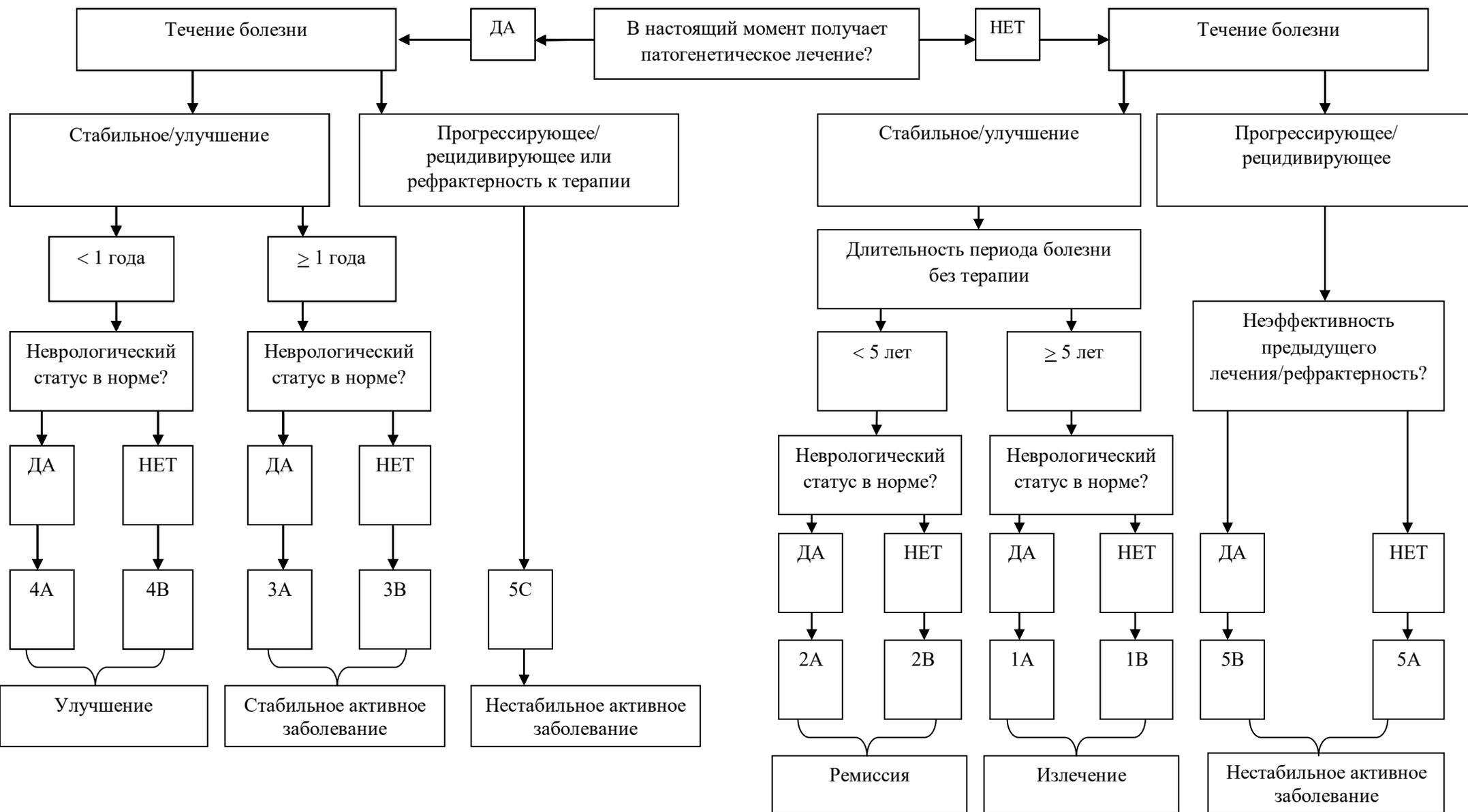


Рисунок 1.4. Алгоритм классификации пациентов с ХВДП в зависимости от длительности заболевания, клинического ответа на терапию, неврологического статуса и продолжительности лечения [101].

Наибольший период наблюдения (более 15 лет) за пациентами с ХВДП (n=51) - в работе Al-Zuhairu A. с коллегами (2020) [32]. Авторы показали, что половина пациентов (n=27; 53%) в отдаленном катамнезе не нуждалась в патогенетической терапии в связи с наступлением стабилизации состояния, подавляющее большинство (n=46; 90%) не имели существенного нарушения ходьбы, и лишь единичные пациенты (n=3; 6%) были значительно инвалидизированы. Несколько иные результаты авторы получили, проведя системный обзор литературных данных (Al-Zuhairu A. et al., 2023), который показал, что 47% (95% ДИ от 39,5 до 54,9%) пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе не имеют инвалидизации, суммарная частота ремиссии составила 40,8% (95% ДИ от 30,6 до 51,8%) [34].

Таким образом, зарубежные исследования многолетнего течения ХВДП демонстрируют в целом благоприятный профиль заболевания при условии своевременного проведения адекватной патогенетической терапии. В России подобных исследований не проводилось.

Работ, посвященных анализу длительного течения ММН, крайне мало, в основном, они касаются оценки эффективности различных режимов проведения высокодозной внутривенной иммунотерапии (ВВИТ) и введения подкожного иммуноглобулина (ПИГ), большинство из них включает мало количество пациентов. Заслуживают внимания результаты следующих исследований.

Van den Berg-Vos R.M. с коллегами (2002) провели долгосрочное катамнестическое исследование 11 пациентов с ММН, получавших поддерживающую терапию внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) [264]. В ходе наблюдения частота и дозировка инфузий ВВИГ определялась для каждого пациента и колебалась от одной инфузии каждые 1–7 недель и средней дозы от 7 до 48 г в неделю. Период наблюдения составил от 4 до 8 лет. При контрольном обследовании в динамике на фоне терапии было отмечено, что мышечная сила в руках значительно увеличилась, а инвалидизация снизилась по сравнению с осмотром до начала лечения. Моторный блок проведения (БП) регрессировал в шести нервных сегментах. Изменения, соответствующие улучшению

(реиннервация), были отмечены в 13 нервах во время наблюдения, а изменения, соответствующие ухудшению (денервация, повреждение аксонов), произошли в 14 нервах. Подобные данные получили и другие авторы [46, 270].

Léger J.M. с коллегами (2008) ретроспективно проанализировали данные 40 пациентов с ММН - 22 больных, ранее не получавших лечение, и 18 - получавших ВВИТ до включения в исследование [173]. В период с 1995 по 2003 год пациентам проводили регулярную терапию ВВИГ. Суммарный балл по шкале MRC значительно увеличился у 14 из 22 пациентов, ранее не получавших лечение ($p < 0,0001$). В конце периода наблюдения (в среднем $2,2 \pm 2,0$ года) только у 8 из 40 пациентов (22%) наблюдалась значительная ремиссия, тогда как 25 пациентов (68%) зависели от периодических инфузий ВВИГ. Количество моторных БП уменьшилось или осталось неизменным у 12 пациентов, ранее не получавших лечение. Nemoto J. с коллегами (2023) ретроспективно оценили данные 8 пациентов с ММН в период с 2005 по 2020 год [195]. Эффективность ВВИТ была отмечена у всех пациентов. У 2 пациентов поддерживающая терапия не потребовалась из-за легкой симптоматики со стабильным клиническим течением (ремиссия). Длительная поддерживающая терапия ВВИГ оказалась эффективной у 5 пациентов за весь период наблюдения.

Таким образом, проблеме многолетнего течения ММН как за рубежом, так и в нашей стране, уделено мало внимания, тем не менее, подобные исследования дают понимание о развитии болезни, прогнозе и влиянии заболевания на качество жизни пациента, а также о необходимости в поддерживающей терапии с целью планирования затрат здравоохранения на лечение данной категории больных.

1.6. Прогностические факторы течения хронических дизиммунных нейропатий.

Достаточно мало зарубежных исследований посвящено изучению факторов прогноза течения ХДН.

В ранее упомянутом исследовании Sghirlanzoni A. с коллегами (2000), в котором было включено 69 пациентов с ХДН, было отмечено, что предикторами неблагоприятного прогноза являются: мужской пол, возраст пациента в дебюте заболевания более 45 лет, прогрессирующее течение болезни и наличие нейрофизиологических данных в пользу вторичного аксонального поражения двигательных нервных волокон [239].

Предикторы благоприятного прогноза течения ХВДП были предложены Kuwabara S. с коллегами, которые провели проспективное наблюдение за пациентами (n=38; срок наблюдения – 5 лет) и показали, что ремиссия на отдаленных сроках заболевания ассоциирована с подострым развитием нарушений, симметричностью симптомов и достаточным ответом на первичную патогенетическую терапию. В то же время, замедленное прогрессирующее развитие и асимметричность неврологических нарушений оказались связаны с рефрактерностью к первичному лечению и зависимостью от патогенетической терапии в катамнезе [159].

Spina E. с коллегами в долгосрочном наблюдении за 60 пациентами с ХВДП подтвердили, что выраженный неврологический дефицит и более старший возраст в дебюте болезни являются неблагоприятными прогностическими факторами. При этом авторы показали, что электрофизиологические параметры исследования периферических нервов и уровень белка в ликворе в дебюте болезни не влияют на степень инвалидизации в долгосрочной перспективе [243].

Liberatore G. с коллегами ретроспективно проанализировав влияние типа течения болезни у 437 пациентов с ХВДП, пришли к выводу о том, что прогрессирующее течение чаще коррелировало с большей степенью инвалидизации по сравнению с рецидивирующим течением заболевания [178].

Интересные данные были получены Al-Zuhairy A. с коллегами (2020), которые провели долгосрочное (более 10 лет) наблюдение за 51 пациентом с ХВДП. Авторы показали, что время от постановки диагноза до начала патогенетической терапии значительно выше у пациентов, нуждающихся в отдаленном катамнезе в поддерживающей ремиссии патогенетической терапии [32].

Влияние варианта заболевания на прогноз течения ХВДП оценили Fargeot G. с коллегами [92]. В исследование вошло 35 пациентов с мХВДП. Авторы отметили, что ответ на патогенетическую терапию оказался хуже у пациентов с мХВДП по сравнению с типичным вариантом заболевания. Кроме того, долгосрочный прогноз при мХВДП оказался менее благоприятным.

Отдельного внимания в зарубежной литературе уделено поиску электрофизиологических маркеров неблагоприятного течения ХДН. Получено достаточно доказательств того, что степень инвалидизации и недостаточная эффективность патогенетической терапии у пациентов с ХДН обусловлены развитием вторичной аксональной дегенерации моторных волокон периферических нервов, которая верифицируется в случае снижения амплитуд дМ-ответов с мышц кистей и стоп, а также при наличии денервационно-реиннервационных изменений в дистальных мышцах конечностей [9, 12, 35, 52, 100, 224]. Согласно данным Harbo T. с коллегами снижение амплитуд дМ-ответов у пациентов с ХВДП чаще выявлялось с мышц стоп при исследовании длинных двигательных нервов ног (*n.peroneus* и *n.tibialis*), что коррелировало со степенью пареза в мышцах сгибателей и разгибателей стоп [114]. Эти данные были подтверждены также в исследовании Rajabally Y. С коллегами и др. [109, 223, 252].

Al-Zuhairy A. с коллегами, проведя длительное наблюдение за пациентами с ХВДП (n=14; период наблюдения составил 11-28 лет), показали, что нейрофизиологические признаки повреждения аксонов двигательных нервных волокон, выявляемые при ЭНМГ-исследовании в дебюте заболевания, а также отсроченное начало патогенетической терапии, являются факторами прогноза

высокой степени инвалидизации в отдаленном катамнезе; при этом выраженность демиелинизации в дебюте болезни с инвалидизацией на поздних сроках заболевания оказалась не ассоциирована [35].

Единичные работы включали в протокол нейрофизиологического исследования пациентов с ХВДП данные игольчатой электромиографии (иЭМГ). Так, Grüter Т. с коллегами (2020) провели иЭМГ-исследование мышц 127 больным с ХВДП на разных сроках заболевания, в результате чего отметили, что текущий денервационный процесс в дебюте болезни регистрируется в половине случаев (49,6%) и чаще при нетипичных вариантах. Более того, авторами была отмечена взаимосвязь между выраженностью денервационного процесса и степенью инвалидизации на отдаленных сроках болезни [110].

Работы по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ММН единичны, а результаты их неоднозначны [33].

Таким образом, вопрос определения прогностических факторов течения ХДН, несомненно, являются социально и экономически значимыми. Несмотря на то, что за последнее время достигнуты определенные успехи в изучении данной проблемы, до сих пор не определены общепринятые критерии прогнозирования течения рассматриваемых нейропатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературных данных демонстрирует целый ряд актуальных вопросов, требующих решения. Так, показана необходимость формирования Регистра пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями в Российской Федерации и актуальность проведения в нашей стране анализа ошибочной диагностики хронических дизиммунных нейропатий; продемонстрирована важность разработки дополнительных дифференциально-диагностических маркёров при хронических дизиммунных и подобных по клинико-нейрофизиологическим характеристикам нейропатиях; актуальность проведения анализа многолетнего течения хронических дизиммунных нейропатий в стране и выявления прогностических факторов течения рассматриваемых нейропатий.

Урегулирование выше указанных вопросов позволит решить актуальную научную проблему – совершенствование диагностики, дифференциальной диагностики и тактики ведения пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями, что направлено на улучшение качества оказываемой помощи данной категории больных и имеет высокое медико-социальное значение.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в ФГБНУ "Научный центр неврологии" (г. Москва) в период с 2018 по 2023 год. Комплексное обследование пациентов проходило амбулаторно на базе Центра заболеваний периферической нервной системы консультативно-диагностического отделения ФГБНУ НЦН, а также в условиях стационара неврологических отделений ФГБНУ НЦН. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №10-2/23 от 27.12.2023 г.).

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Всего проанализированы данные 520 пациентов: 320 больных с ХДН, 150 - с ошибочно установленным диагнозом «ХВДП» и 60 – с другими нейропатиями (35 - с СГБ, 25 - с ННСПС).

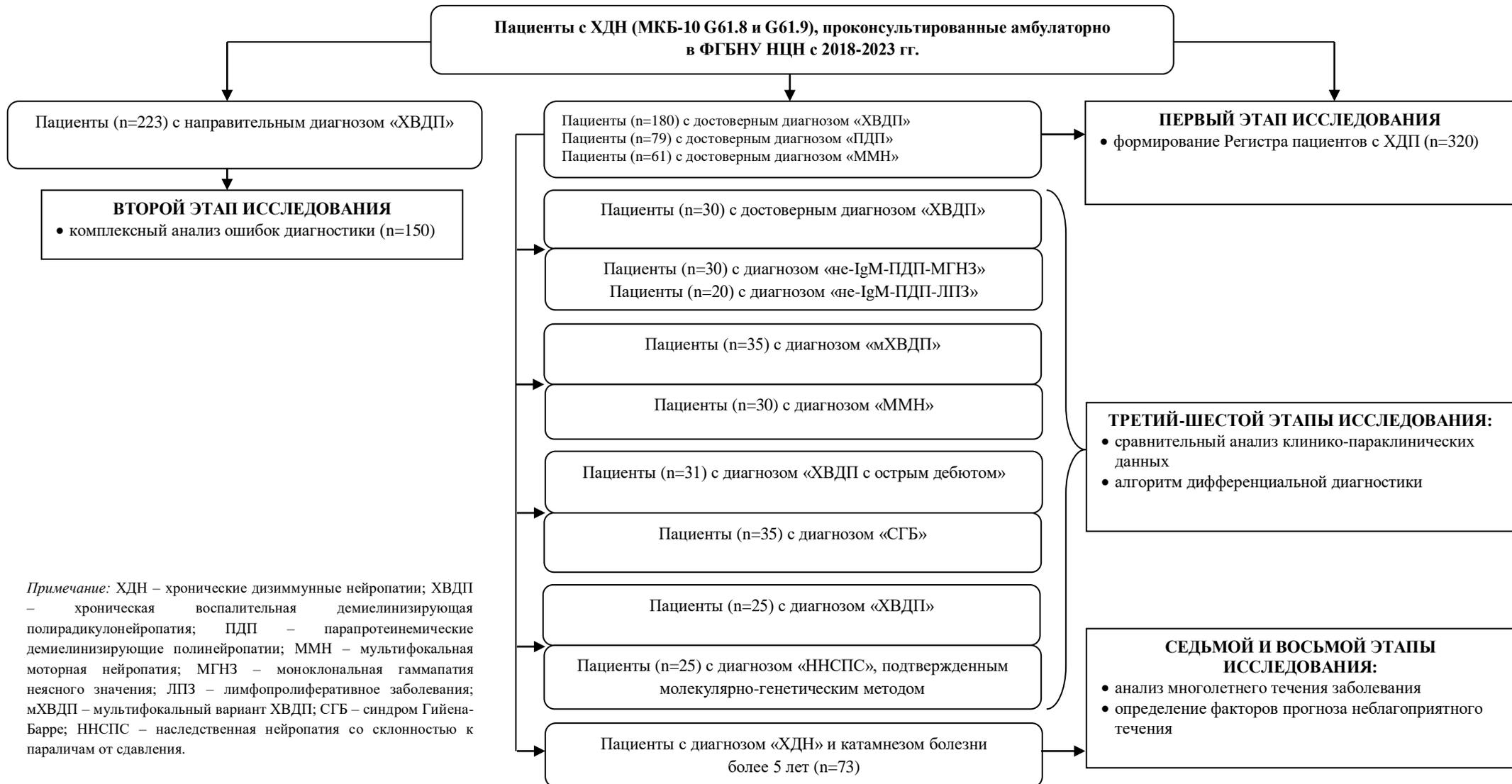
В рамках первого этапа исследования в период с 2018 по 2023 гг. проведен ретроспективный и проспективный набор пациентов с ХДН, в результате чего был сформирован Регистр пациентов с ХДН ФГБНУ НЦН.

Критерии включения в первый этап исследования:

- возраст более 18 лет;
- достоверный диагноз ХВДП, ПДП и ММН (согласно критериям диагностики EAN/PNS 2021 и EFNS/PNS 2010 соответственно);
- полученное разрешение на обработку персональных данных и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в первый этап исследование являлись:

- возраст менее 18 лет;
- острые и хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- наличие относительных и абсолютных противопоказаний к проведению ЭНМГ-исследования: нарушение целостности кожных покровов в месте проведения исследования; острые психические расстройства; эписиндром с частыми эпилептическими приступами; наличие кардиостимулятора/инсулиновой помпы и т.п.; беременность и кормление ребенка грудью.



Примечание: ХДН – хронические дизиммунные neuropatii; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП – парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии; ММН – мультифокальная моторная нейропатия; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неясного значения; ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание; мХВДП – мультифокальный вариант ХВДП; СГБ – синдром Гийена-Барре; ННСПС – наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления.

Рисунок 2.1. Дизайн научного исследования (схема).

В ходе второго этапа исследования, включавшем анализ причин ошибочной диагностики ХДН, проведен проспективный и ретроспективный анализ клинико-параклинических данных 223 пациентов, обратившихся в ФГБНУ НЦН с 2018 по 2023 гг. с направительным диагнозом «ХВДП».

Критерии включения во второй этап исследования:

- возраст больше 18 лет;
- направительный диагноз «ХВДП»;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения во второй этап исследования:

- наличие противопоказаний к проведению ЭНМГ-исследования.

Для установления окончательного диагноза данной категории пациентов проводилась дополнительная лабораторная и инструментальная диагностика в объеме, который определялся индивидуально.

Третий этап работы включал ретроспективный и проспективный анализ данных клинического и параклинического обследования 80 пациентов с хронической приобретенной демиелинизирующей полинейропатией: 30 - с ХВДП, 30 - с не-IgM-ПДП-МГНЗ и 20 - с не-IgM-ПДП-ЛПЗ.

Критерии включения в третий этап исследования:

- возраст больше 18 лет;
- достоверный диагноз ХВДП (типичный вариант), соответствие критериям диагностики EAN/PNS 2021;
- достоверный диагноз не-IgM-ПДП-МГНЗ, соответствие критериям диагностики EFNS/PNS 2010; проведение комплексного гематологического обследования, исключившего ЛПЗ;
- достоверный диагноз не-IgM-ПДП-ЛПЗ, соответствие критериям диагностики EFNS/PNS 2010; проведение комплексного гематологического обследования, подтвердившего ЛПЗ;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в третий этап исследования:

- выявление при электрофорезе белков сыворотки с иммунофиксацией секрета парапротеина IgM, анти-МАГ IgM-ПДП;
- наличие иных причин повреждения периферических нервов (сахарного диабета, дефицита витаминов группы В, прием нейротоксических препаратов, злоупотребление алкоголем и др.);
- наличие противопоказаний к проведению ЭНМГ-исследования.

В рамках четвертого этапа исследования среди пациентов с достоверным диагнозом «ХВДП» была выделена группа пациентов с мультифокальным вариантом болезни (n=35). Группу сравнения составили 30 пациентов с диагнозом ММН. Проведено комплексное сравнительное сопоставление клиничко-параклинических данных пациентов обеих групп.

Критерии включения в четвертый этап исследования:

- достоверный диагноз «ХВДП» (соответствие критериям диагностики EAN/PNS 2021);
- достоверный диагноз «ММН» (соответствие критериям диагностики EFNS/PNS 2010).

Пятый этап исследования включал ретроспективный анализ результатов обследования пациентов с установленным диагнозом «ХВДП с острым началом» (оХВДП), проходивших стационарное и амбулаторное лечение в ФГБНУ НЦН в период с 2002 по 2022 гг. (n=31). Дебют ХВДП считался острым в случае, если прогрессирование симптоматики до развития максимально выраженных нарушений наблюдалось в течение менее 8 недель. Группу сравнения составили 35 пациентов с диагнозом «Синдром Гийена-Барре», также проходивших лечение в ФГБНУ НЦН в период с 2000 по 2018 гг. Группа сравнения была сформирована из базы данных пациентов с СГБ с учетом особенностей нейрофизиологической картины больных группы оХВДП. При установлении диагноза в группе пациентов с ХВДП использовались диагностические критерии EAN/PNS (2021); в группе больных с СГБ - клинические критерии Brighton (2014) и нейрофизиологические критерии van den Berg B. et al. (2014).

Проведено комплексное сравнительное сопоставление клинико-параклинических данных пациентов, включенных в данный этап исследования. Проспективное наблюдение за пациентами обеих групп составило не менее 1 года от начала заболевания.

Шестой этап исследования состоял из ретроспективного сравнительного сопоставления клинико-параклинических данных пациентов с ХВДП (n=25) с результатами обследования больных с ННСПС (n=25).

Критерии включения в шестой этап исследования:

- возраст более 18 лет;
- достоверный диагноз «ХВДП» (согласно критериям диагностики EAN/PNS 2021);
- верифицированный молекулярно-генетическим методом диагноз «ННСПС».

Седьмой этап работы включал ретроспективный анализ данных и одномоментное (поперечное) клинико-параклиническое исследование пациентов с диагнозом ХВДП (n=45) и ММН (n=28) с катамнезом заболевания более 5 лет.

Критерии включения в восьмой этап исследования:

- возраст более 18 лет;
- достоверный диагноз «ХВДП» (согласно критериям диагностики EAN/PNS 2021);
- достоверный диагноз «ММН» (согласно критериям диагностики EFNS/PNS 2010);
- катамнез болезни более 5 лет;
- наличие амбулаторной карты и данных обследования в информационной базе ФГБНУ НЦН «Медиалог».

Проведен всесторонний анализ многолетнего течения рассматриваемых заболеваний, оценка клинико-параклинических характеристик пациентов в отдаленном катамнезе болезни.

Восьмой этап работы заключался в определении прогностических факторов течения ХВДП.

2.2. Методы клинического обследования.

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен анализ документов: данных информационной базы «Медиалог», амбулаторных карт, выписок, анамнестических данных, уточнение спектра сопутствующей патологии, длительности и особенностей течения заболевания, результатов лабораторного и инструментального обследований, проведенных ранее.

Включенным в исследование пациентам проводился анализ жалоб, результатов общего и неврологического осмотра, в том числе с объективной оценкой выраженности нарушений по международным шкалам:

- *Шкала Neuropathy Impairment Score (NIS)* включает оценку мышечной силы, степени рефректорных и чувствительных нарушений. С двух сторон анализируется функция черепных нервов, дыхательных мышц, мышц-сгибателей шеи, различных групп мышц верхних и нижних конечностей. Сила мышц оценивается в баллах от 0 (норма) до 4 (плегия). Сухожильные рефлексы анализируются с двух сторон с сухожилий двухглавой и трехглавой мышц плеча, с сухожилия плечелучевой мышцы, с нижних конечностей анализируются коленные и ахилловы рефлексы. Сухожильные рефлексы оцениваются как норма, снижение или отсутствие. С двух сторон проводится оценка болевой (при помощи укола иглой), тактильной (с помощью монофиламента 10 г), суставно-мышечной и вибрационной (с использованием камертона 128 Гц) чувствительности. Различные виды чувствительности оцениваются как норма, снижение или отсутствие. По результатам осмотра подсчитывался суммарный балл: 0 баллов соответствует норме, 244 – максимально выраженным нарушениям (Приложение 2);
- *Шкала Medical Research Council Scale for Muscle Strength sum score (MRC)* включает оценку силы различных групп мышц конечностей с двух сторон: мышц-отводящих плечо, мышц-сгибателей предплечья, мышц-разгибателей кистей, мышц-сгибателей бедер, мышц-разгибателей голеней, а также мышц-разгибателей стоп. Сила мышц в каждой группе справа и слева оценивается в баллах от 0 (плегия) до 5 (норма). По результатам осмотра подсчитывался

суммарный балл: 0 баллов соответствует тетраплегии, 60 - норме (Приложение 2).

Оценка степени инвалидизации включенным в исследование пациентам проводилась по следующим шкалам:

- *Inflammatory Rasch-built Overall Disability scale (IRODS)* представляет собой опросник, который включает 24 вопроса и заполняется самим пациентом. Анализируется активность больного в жизни и в быту. На каждый вопрос пациент отвечает в зависимости от ограничений: «не могу выполнить» (что соответствует 0), выполняю с трудом (1 балл) или выполняю легко (2 балла). По результатам опроса подсчитывался суммарный балл: 0 баллов соответствует глубокой инвалидизации, 48 – отсутствию ограничений (Приложение 2);
- *Шкала Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)* позволяет проанализировать функцию верхних и нижних конечностей. Оценивается возможность выполнения таких действий, как застёгивание пуговиц, мытье головы, использование столовых приборов и др. (от отсутствия ограничений – 0 баллов; до невозможности выполнить действия – 5 баллов); а также степень нарушения ходьбы (от отсутствия нарушения - 0 баллов; до невозможности передвижения и использования инвалидного кресла – 5 баллов). По результатам анализа подсчитывался суммарный балл: 0 баллов соответствует норме и отсутствию ограничений; 10 – выраженной инвалидизации (Приложение 2).

Оценка качества жизни включенным в отдельные этапы исследования пациентам проводилась с использованием опросника *Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRI)*, который включает 15 вопросов-утверждений (например, «проявления нейропатии негативно влияют на мою жизнь», «меня беспокоит шаткость и неустойчивость при ходьбе, связанные с нейропатией», «проявления нейропатии мешают мне пользоваться транспортом», «из-за нейропатии я чувствую себя подавленным» и другие) и заполняется самим пациентом. Анализируются такие сферы качества жизни как

боль, эмоциональное и физическое состояние, а также социальная активность. Пациент самостоятельно оценивает свое состояние в течение последнего времени, на каждый вопрос отвечает - «не соответствует» (0 баллов), «частично соответствует» (1 балл) или «полностью соответствует» (2 балла). По результатам опроса подсчитывался суммарный балл: 0 баллов соответствует норме; 30 – резко сниженному качеству жизни по всем анализируемым сферам.

Пациентам, включенным в третий этап исследования (сопоставление данных обследования пациентов с ХВДП и ПДП) дополнительно проводился анализ симптомов по *Шкале оценки и определения степени атаксии (Scale for the assessment and rating of ataxia; SARA)*, позволяющей проанализировать выраженность координаторных нарушений, обусловленных сенситивной атаксией (Приложение 2); а также по *Визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ)*, которая заполнялась самим пациентом и отражала интенсивность нейропатического болевого синдрома (0 баллов – норма; от 1 до 10 – наличие болевого синдрома разной выраженности соответственно).

Пациентам, включенным в четвертый этап исследования (сопоставление данных обследования пациентов с мХВДП и ММН) дополнительно проводился анализ субъективных сенсорных ощущений по «*Шкале общей оценки симптомов нейропатии*» (Neuropathy Total Symptom Score - 9; NTSS-9). Пациентам необходимо было ответить на вопрос о возникновении у них за последние сутки нейропатической боли, жжения, гипералгезии, парестезий и других сенсорных нарушений. Отсутствие указанных жалоб соответствовало 0, выраженность симптомов характеризовалась как слабая (1 балл), умеренная (2 балла) или сильная (3 балла). Отдельно оценивалась частота возникновения симптомов – редко (0 баллов), часто (0,33 балла) и постоянно (0,66 баллов). Суммарно выраженность симптомов оценивалась: от 0 до 9 баллов – слабо выраженная, от 9,33 до 18 – умеренно выраженная, 18,33 до 32,94 – сильно выраженная симптоматика. Пациентам с ММН проводилась оценка качества жизни по шкале *Rasch-built overall disability scale for MMN (MMN-RODS)* (Приложение 2), которая включает 25 вопросов. Оценка 0 означает невозможность выполнить то или иное

действие, 1 – возможно выполнение, но с трудом; 2 – возможность выполнения без затруднений. Суммарный балл составляет от 0 (выраженные нарушения) до 50 (норма). Оценка по шкале MMN-RODS проводилась с учетом времени проведения очередного курса ВВИТ.

Пациентам, включенным в пятый этап исследования (сопоставление данных обследования пациентов с оХВДП и СГБ) в остром периоде (при максимальной выраженности нарушений) дополнительно проводилась оценка по шкале *Guillain-Barre syndrome disability score* (R.Hughes, 2000), ранжированная по стадиям и оценивающая выраженность двигательных нарушений: 0 стадия – норма; 1 стадия – минимальные двигательные нарушения; 2 стадия – наличие умеренной выраженности парезов, при которых возможно пройти 10 м и более без опоры или поддержки; 3 стадия - наличие умеренной выраженности парезов, при которых невозможно пройти 10 м и более без опоры или поддержки; 4 стадия – грубый тетрапарез с прикованностью к кровати или инвалидному креслу; 5 стадия – необходимость в проведении ИВЛ.

Пациентам, включенным в седьмой этап исследования, определялся статус активности болезни - *CIDP disease activity status* (CDAS; Gorson K. et al., 2010 [101]), информация о котором представлена в Главе 1.

2.3. Методы лабораторного обследования.

В рамках уточнения причин хронической полинейропатии, а также для проведения дифференциального диагноза с ХДН-подобными нейропатиями, пациентам, включенным в исследование, по клинико-anamnestическим показаниям проводились общий и развернутый биохимический анализ венозной крови, гликированный гемоглобин, анализ крови на уровни витаминов В12 и В9, гомоцистеин; ревматологический скрининг (ревмо-фактор, С - реактивный белок, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела); электрофорез белков сыворотки с иммунофиксацией (М-градиент); анализ крови на наличие антител к *Varrelia burg.* (ИФА), молекулярно-генетическое исследование – анализ числа копий гена

РМР22, поиск нуклеотидной последовательности в гене *TTR*, секвенирование нового поколения по панели генов «Нервно-мышечные заболевания», исследование спинномозговой жидкости. Лабораторное исследование проводилось по месту жительства пациента, частично в отделе лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН (руководитель – д.м.н. А.А. Шабалина) и в лабораториях других лечебных учреждений.

2.4. Методы нейрофизиологического обследования.

Нейрофизиологическое обследование проводилось всем пациентам. Исследование осуществлялось автором диссертационной работы, сотрудниками Центра заболеваний периферической нервной системы и лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН (руководитель – к.м.н. Брутян А.Г.).

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) выполнялась с использованием четырехканального миографа Keypoint Clinical System (Medtronic, США) и проводилась по стандартной методике (Stålberg E. et al, 2019 [245]; Kimura J., 2013 [150]) при температуре поверхности тела не менее 33С°, которая контролировалась с помощью бесконтактного электронного температурного датчика, измерялась перед исследованием на уровне лучезапястного и голеностопного суставов с двух сторон. Объем ЭНМГ-исследования определялся задачами того или иного этапа работы и включал оценку проводящей функции длинных нервов конечностей. Исследовались двигательные волокна с одной или с двух сторон срединного (отведение с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти), локтевого (отведение с мышцы, отводящей мизинец), лучевого (отведение с мышцы – собственного разгибателя указательного пальца кисти), глубокого малоберцового (отведение с мышцы - короткого разгибателя пальцев стопы) и большеберцового (отведение с мышцы, отводящей большой палец стопы) нервов. Анализировались основные параметры исследования моторных волокон:

- латентность дистального М-ответа (мс) и амплитуда его негативной фазы (мВ);
- скорость проведения по моторным волокнам (СПм) (м/с): для срединного нерва на трех уровнях (предплечье, плечо, проксимальный участок), для локтевого нерва на четырех уровнях (предплечье, локоть, плечо, проксимальный участок), для глубокого малоберцового нерва на двух уровнях (голень и колено) и для большеберцового нерва на уровне голени;
- учитывалось наличие моторных блоков проведения (БП) и дисперсии М-ответов, которые верифицировались согласно электродиагностическим критериям ХВДП EAN/PNS 2021 и ММН EFNS/PNS 2010.

При исследовании моторных волокон периферических нервов расстояние между катодом стимулирующего электрода и активным отводящим электродом было фиксированным и составляло: для срединного нерва – 10 см, для локтевого нерва – 8 см, для глубокого малоберцового и большеберцового нервов – 9 см.

Антидромным методом с одной или с двух сторон исследовались чувствительные волокна срединного (отведение с указательного пальца) и локтевого (отведение с мизинца) нервов, поверхностных лучевого (отведение с тыла 1 межкостного промежутка), малоберцового (отведение с тыла стопы) и икроножного (отведение с латеральной лодыжки голеностопного сустава) нервов. Анализировались основные параметры исследования чувствительных волокон:

- латентность начала потенциала действия сенсорного нерва (ПДСН) (мс) и амплитуда его негативной фазы (мкВ);
- скорость проведения по сенсорным волокнам (СПс) (м/с): для срединного и локтевого нервов оценивалась на уровне кисти, для поверхностного лучевого нерва – на уровне нижней трети предплечья; для поверхностного малоберцового и икроножного нервов - на уровне нижней трети голени.

При исследовании сенсорных волокон периферических нервов расстояние между катодом стимулирующего электрода и активным отводящим электродом было фиксированным и составляло: для срединного нерва – 15 см, для локтевого

и поверхностного лучевого нервов – 10 см, для поверхностного малоберцового и икроножного нервов – 10 см.

Дополнительно с одной или двух сторон с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти, с мышцы, отводящей мизинец, с мышцы - короткого разгибателя пальцев стопы и с мышцы, отводящей большой палец стопы, проводилась регистрация F-волн в количестве 10-20 волн; анализировался основной параметр - минимальная латентность (мс).

За нормативные значения анализируемых параметров ЭНМГ-исследования периферических нервов принимались нормы, рекомендованные D.Preston и V.Shapiro (2020) [216] и Kimura J. (2013) [150].

Игольчатая ЭМГ проводилась одноразовым концентрическим игольчатым электродом по стандартной методике (Stålberg E. et al, 2019 [245]; Kimura J., 2013 [150]) с использованием четырехканального миографа Keypoint Clinical System (Medtronic, США). Обследование выполнялось пациентам, включенным во второй этап работы (анализ ошибок диагностики ХДН) с целью проведения дифференциального диагноза, а также пациентам седьмого этапа исследования (оценка данных пациентов с ХДН в отдаленном катамнезе) для уточнения степени денервационно-реиннервационных изменений в мышцах. В первом случае объем исследования определялся данными неврологического осмотра, во втором – исследовалась передняя большеберцовая мышца с одной стороны. В покое качественно оценивалась выраженность спонтанной активности мышечных волокон (потенциалов фибрилляций, положительных острых волн) и двигательных единиц (потенциалов фасцикуляций): отсутствие (-) единичная активность, минимальная (+), умеренная (++) и значительная (+++) степень выраженности. При умеренном произвольном напряжении мышцы регистрировались 20 потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), оценились средние величины длительностей (мс) и амплитуд (мкВ) ПДЕ. За нормативные значения анализируемых параметров иЭМГ-исследования принимались нормы, рекомендованные Б.М. Гехт с соав. (1997) [2] и Stålberg E. et al. (2019) [245].

2.5. Методы нейровизуализационного обследования.

Сонографическое исследование (УЗИ) проводилось в Лаборатории ультразвуковых исследований (руководитель – д.м.н. Чечёткин А.О.), автором научного исследования или сотрудниками Центра заболеваний периферической нервной системы КДО ФГБНУ НЦН с использованием аппарата УЗ-диагностики SonoSite EDGE II (США) или Philips Elite (США), линейным датчиком с частотой 6-13 Гц в программе исследования мягких тканей или скелетно-мышечной системы в серошкальном режиме (В-режиме). Оценивалась площадь поперечного сечения (ППС) нервов, которая измерялась с помощью функции эллипса или вручную в случае неправильной формы поперечного сечения нерва по внутреннему краю гиперэхогенной границы нерва. Также анализировался паттерн интраневральных изменений по классификации L.Padua et al. (2014) [206]: 1 тип верифицировался при увеличении ППС в сочетании сохраненной дифференцировкой на фасцикулы и увеличением отдельных гипоехогенных фасцикул; 2 тип - при увеличении ППС в сочетании с нарушенной дифференцировкой на фасцикулы и чередованием увеличенных гипо- и гиперэхогенных фасцикул; и 3 тип – при нормальной величине ППС в сочетании с отсутствием дифференцировки на отдельные фасцикулы.

В зависимости от задачи того или иного этапа исследования УЗИ периферических нервов выполнялось по сокращенному или расширенному протоколу исследования. Сокращенный протокол – High Resolution Ultrasound (HRUS) (Goedee H.S. et al., 2020 [117]), вошедший в поддерживающие диагностические критерии ХВДП (EAN/PNS 2021), включал исследование срединных нервов на уровне средней трети предплечья и плеча с двух сторон, а также стволов плечевого сплетения с двух сторон. Увеличение ППС срединного нерва на предплечье $>10 \text{ мм}^2$ и на плече $>13 \text{ мм}^2$; увеличение ППС любого ствола плечевого сплетения $>9 \text{ мм}^2$ (в межлестничном пространстве) свидетельствовало в пользу ХВДП. Расширенный протокол - Ultrasound pattern sum score (UPSS) (Grimm A. et al., 2015 [106]) включал одностороннее исследование нервов конечностей (срединного нерва на уровне средней трети предплечья, локтевой

ямки и средней трети плеча; локтевого нерва на уровне средней трети предплечья и плеча; большеберцового нерва на уровне подколенной ямки и медиальной лодыжки); блуждающего нерва и С5/С6 спинальных нервов, а также сенсорного икроножного нерва на уровне нижней трети голени. Суммарный балл по проколу UPSS составлял от 0 (норма; ни в одной точке исследования увеличения ППС нервов отмечено не было) до 20 (патология; диффузное увеличение ППС во всех точках исследования). Согласно данным Grimm A. et al (2015) сумма баллов по протоколу UPSS более 9 баллов может свидетельствовать в пользу ХВДП [106].

Дополнительно пациентам, включенным в четвертый этап исследования (сопоставление результатов обследования пациентов с мХВДП и ММН), исследовались длинные периферические нервы верхних конечностей с двух сторон в 23 точках: срединные и локтевые нервы исследовались на уровне лучезапястного сустава; нижней, средней и верхней третей предплечья, на уровне локтевого сустава, на уровне нижней, средней и верхней третей плеча и в подмышечной ямке; лучевые нервы исследовались на уровне локтевого сустава, нижней, средней и верхней третей плеча, и в подмышечной ямке. Кроме того, проводилось исследование плечевых сплетений с двух сторон (верхнего, среднего и нижнего стволов, в надключичной области) и С5-С7 спинальных нервов с двух сторон. За нормативные значения ППС исследуемых структур были взяты показатели, представленные в работах Kerasnoudis A. et al. (2014), Grimm A. et al. (2015), Goedee H.S. et al. (2021) [106, 117, 148].

МРТ корешков и сплетений, МРТ головного мозга, позвоночника и спинного мозга проводилось в Отделе лучевой диагностики ФГБНУ НЦН (руководитель – д.м.н. Кротенкова М.В.) пациентам, включенным в исследование, с целью проведения дифференциального диагноза. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл и включало режимы: T2-спиновое эхо, 3D FLAIR, 3D T1-mpr, DWI, SWI; без введения контрастного вещества.

2.6. Анализ прогностических факторов течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Первым этапом в группе пациентов с катамнезом болезни более 5 лет (n=45), ретроспективно проанализировали влияние варианта (типичный и мультифокальный) и типа дебюта болезни (острый или хронический) на течение заболевания в целом. Вторым этапом, проанализированы факторы прогноза благоприятного течения болезни. Оценка значимости клинических факторов прогноза при ХВДП проводилась посредством ретроспективного анализа медицинской документации и сопоставления данных предикторов с различными характеристиками благоприятного течения заболевания (статус < 3 по CDAS).

2.7. Статистические методы обработки данных.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 22. Качественные данные представлены в виде частот (n) и процентов (%); количественные - для признаков с отличными от нормального распределения в виде медиан (Me), верхнего и нижнего квартилей [LQ, UQ]. Для характеристики распределения использовались тесты Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнение показателей в группах по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки прогностической или диагностической значимости ряда клинических и параклинических параметров применялась бинарная логистическая регрессия с последующим ROC-анализом (Receiver Operator Characteristic), определением площади под кривой (AUROC), оптимального порога, его чувствительности и специфичности.

Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Регистр пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями ФГБНУ НЦН.

В ходе многолетнего ретро- и проспективного набора пациентов с ХДН на базе ФГБНУ НЦН к 31 декабря 2023 года в Регистр включено 320 больных (табл. 3.1.; рис. 3.1.). В Регистр включались пациенты с достоверным диагнозом, имеющие полную информацию по заболеванию в информационной системе ФГБНУ НЦН «Медиалог».

Таблица 3.1. Демографические данные пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями, включенных в Регистр ФГБНУ НЦН.

Характеристика	ХВДП	ПДП	ММН	Всего
Кол-во человек, n	180	79	61	320
Женщины : Мужчины, n (%)	80 (44) : 100 (56)	29 (37) : 50 (63)	24 (39) : 37 (61)	133 (41) : 187 (59)
Возраст на 2023 год, лет, Me [LQ; UQ], минимум - максимум	52 [42; 62] 19 - 84	62 [54; 68] 19 - 83	50 [42; 58] 31 - 69	54 [44; 63] 19 - 84
Катамнез болезни на 2023 год, лет (Me [LQ; UQ])	5 [3; 9]	3 [3; 5]	11 [7; 14]	5 [3;10]

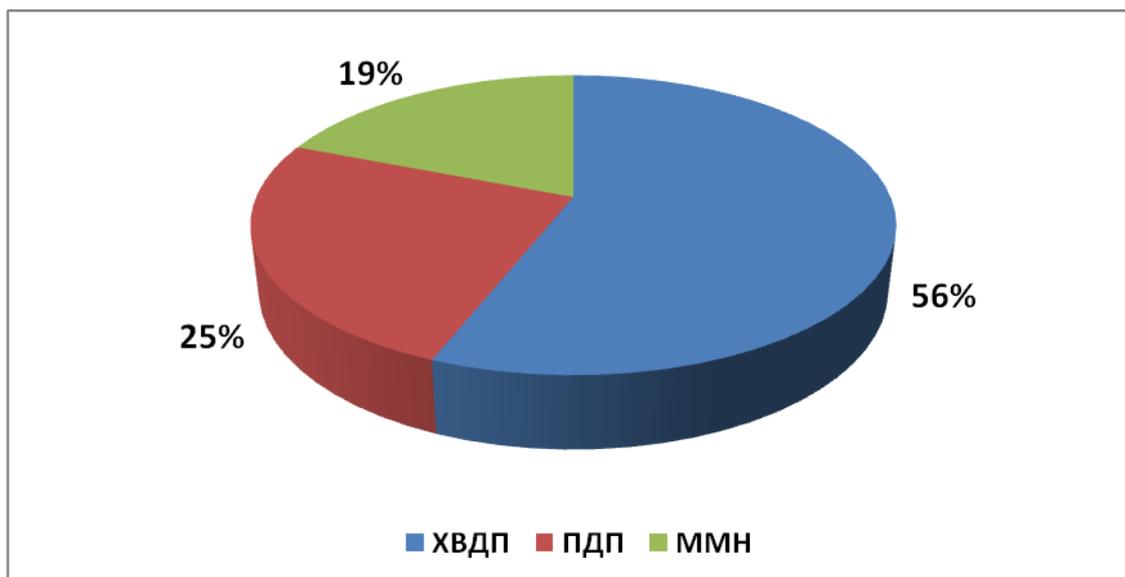


Рисунок 3.1. Спектр хронических дизиммунных нейропатий в составе Регистра пациентов ФГБНУ НЦН.

В Регистр вошли больные с ХДН из 50 регионов РФ (50/89; 56%): в половине случаев – из Москвы (143/320; 45%), в половине (177/320; 55%) – из других субъектов страны (из них Московская область - 51/177; 29%) (рис. 3.2.).



Рисунок 3.2. Регионы РФ, включенные в Регистр пациентов с ХДН ФГБНУ НЦН (выделены синим цветом).

Подавляющее большинство пациентов, вошедших в Регистр, оказались из городов и областей Центрального федерального округа РФ (244/320; 76%) с численностью населения более 40 млн. человек (табл. 3.2.). На втором и третьем месте – пациенты из Приволжского и Южного федеральных округов РФ – 30/320 (9,5%) и 16/320 (5%) с численностью населения более 28 и 16 млн. человек соответственно. Единичные пациенты с ХДН, вошедшие в Регистр, оказались из Уральского (5/320; 1,5%; численность населения более 12 млн. человек) и Сибирского (1/320; 0,5%; численность населения более 16 млн. человек) федеральных округов РФ.

Таблица 3.2. Число пациентов в субъектах РФ, представленных в Регистре.

№	Субъект РФ	Федеральный округ	Абсолютное число пациентов, п	Доля в общем Регистре, п %
1	Москва	ЦФО	143	244 (76%)
2	Московская область	ЦФО	51	
3	Белгородская область	ЦФО	3	
4	Брянская область	ЦФО	2	
5	Владимирская область	ЦФО	7	
6	Воронежская область	ЦФО	6	
7	Ивановская область	ЦФО	1	
8	Калужская область	ЦФО	5	
9	Костромская область	ЦФО	1	
10	Курская область	ЦФО	1	
11	Липецкая область	ЦФО	3	
12	Орловская область	ЦФО	1	
13	Рязанская область	ЦФО	2	
14	Смоленская область	ЦФО	2	
15	Тамбовская область	ЦФО	3	
16	Тверская область	ЦФО	2	
17	Тульская область	ЦФО	7	
18	Ярославская область	ЦФО	4	
19	Калининградская область	СЗФО	2	
20	Мурманская область	СЗФО	1	
21	Санкт-Петербург	СЗФО	5	
22	Республика Адыгея	ЮФО	1	16 (5%)
23	Астраханская область	ЮФО	2	
24	Волгоградская область	ЮФО	3	
25	Краснодарский край	ЮФО	3	
26	Республика Крым	ЮФО	4	
27	Ростовская область	ЮФО	3	
28	Республика Башкортостан	ПФО	4	30 (9,5%)
29	Республика Мордовия	ПФО	3	
30	Нижегородская область	ПФО	6	
31	Пензенская область	ПФО	1	
32	Самарская область	ПФО	5	
33	Саратовская область	ПФО	4	
34	Республика Татарстан	ПФО	4	
35	Ульяновская область	ПФО	2	
36	Республика Чувашия	ПФО	1	
37	Курганская область	УФО	1	5 (1,5%)
38	Свердловская область	УФО	3	
39	Тюменская область	УФО	1	
40	Алтайский край	СФО	1	1 (0,5%)
41	Амурская область	ДВФО	3	7 (2%)
42	Республика Бурятия	ДВФО	1	
43	Республика Саха	ДВФО	1	
44	Сахалинская область	ДВФО	1	
45	Хабаровский край	ДВФО	1	
46	Республика Дагестан	СКФО	3	9 (3%)
47	Кабардино-Балкарская Республика	СКФО	1	
48	Республика Осетия	СКФО	3	
49	Ставропольский край	СКФО	1	
50	Республика Чечня	СКФО	1	

Более половины пациентов в Регистре составили больные с ХВДП (180/320, 56%): 80 женщин и 100 мужчин (соответственно 44 и 56%), медиана возраста - 52 года [42; 62], медиана длительности заболевания – 5 лет [3; 9]. У большинства больных был верифицирован типичный вариант болезни (111/180; 62%), у трети – мультифокальный (59/180; 33%), в единичных случаях – другие варианты (10/180; 5%): дистальный (4/180; 2%), моторный (3/180; 1,5%), фокальный (2/180; 1%) и сенсорный (1/180; 0,5%) (рис. 3.3.). У 22 пациентов с ХВДП (12%), вошедших в Регистр, отмечался острый дебют заболевания.

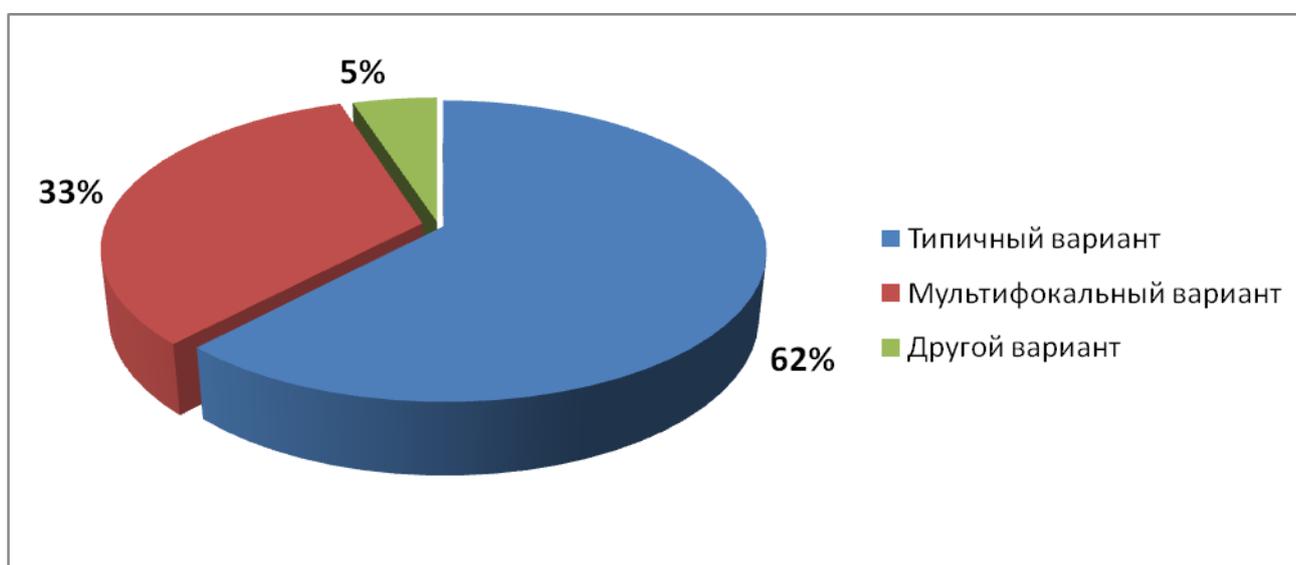


Рисунок 3.3. Варианты ХВДП, верифицированные у пациентов, вошедших в Регистр пациентов с ХДН ФГБНУ НЦН.

25% пациентов, вошедших в Регистр, составили больные с ПДП (79/320): 29 женщин и 50 мужчин (соответственно 37 и 63%), медиана возраста - 62 года [54; 68], медиана длительности заболевания – 3 года [3; 5]. Более половины из них (46/79; 58%) наблюдаются с моноклональной гаммапатией неясного значения, остальные (33/79; 42%) – с лимфопролиферативным заболеванием (ПДП-ЛПЗ). У пациентов с ПДП-ЛПЗ основным диагнозом были множественная миелома (14/33; 42%), РОEMS-синдром (12/33; 36%), макроглобулинемия Вальденстрема (5/33; 15%), плазмоцитома (2/33; 7%).

19% пациентов, вошедших в Регистр, составили больные с ММН (61/320): 24 женщины и 37 мужчин (соответственно 39 и 61%), медиана возраста - 50 года [42; 58], медиана длительности заболевания – 11 лет [7; 14]. Лишь 38 пациентов (62%), вошедших в Регистр, получали регулярные курсы ВВИТ.

Регистр представляет собой перечень пациентов с ХДП (рис. 3.4.).

Рисунок 3.4. Стартовая страница Регистра пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями ФГБНУ НЦН.

Карточка каждого пациента с присвоенным индивидуальным номером (ID) предполагает заполнение следующих разделов (с обязательными к заполнению данными, выделенных полужирным и отмеченных * , и необязательными):

1. **«Социально-демографические характеристики»**, включающие статус подписанного информированного согласия, ФИО пациента, дату рождения, пол, вес (кг), рост (см), площадь поверхности тела (м²), контактные данные (город проживания, телефон, адрес электронной почты), род деятельности, а также номер амбулаторной карты НЦН и ФИО лечащего врача (рис. 3.5.);
2. **«Инвалидность»**: статус инвалидности (установлена, не установлена, снята, нет информации);
3. **«Анамнез жизни»**, предполагающий заполнение таких данных, как сопутствующие хронические соматические заболевания, аллергические реакции, онкоанамнез, наличие инфекций (RW, ВИЧ, гепатиты В и С), токсикологический анамнез, перечень принимаемых лекарственных препаратов на постоянной основе (рис. 3.6.);

Регистр пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП) и другими дизиммунными нейропатиями

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНВАЛИДНОСТЬ АНАМНЕЗ ЖИЗНИ АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ ДИАГНОЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В АНАМНЕЗЕ СТАТУС ПРИ ОСМОТРЕ ТЕКУЩАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Статус подписания Информированного согласия*

Фамилия пациента*

Имя пациента*

Отчество пациента*

Пол пациента*

Масса тела пациента, кг

Рост пациента в см

Площадь поверхности тела в м2

Регион проживания пациента*

Город проживания пациента*

Дата рождения пациента*

Адрес электронной почты пациента или родственника

Телефон пациента*

Телефон родственника пациента

Номер амбулаторной карты ФГБУ НЦН (при наличии)

ФИО лечащего врача

Телефон лечащего врача

Род деятельности пациента*

Рисунок 3.5. «Социально-демографические характеристики» - раздел Регистра пациентов с ХДН (пример).

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНВАЛИДНОСТЬ АНАМНЕЗ ЖИЗНИ АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ ДИАГНОЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В АНАМНЕЗЕ СТАТУС ПРИ ОСМОТРЕ ТЕКУЩАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

Аллергические реакции

Описание аллергической реакции

Перечень сопутствующих хронических соматических заболеваний

Онкоанамнез

Сахарный диабет

Инфекции RW ВИЧ HBV HCV Не отягощен

Токсикологический анамнез

Постоянный прием препаратов

Рисунок 3.6. «Анамнез жизни» - раздел Регистра пациентов с ХДН (пример).

4. «Анамнез болезни», состоящий из следующих пунктов: год появления первых симптомов болезни и установления диагноза, триггер заболевания (ОРВИ, травма/операция, стресс, вакцинация, беременность, другое, нет) и особенности развития нарушений (острое, подострое, классическое > 8 недель, нет данных) (рис. 3.7.);

The screenshot shows a web interface for a patient registry. At the top, there are several tabs: СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ИНВАЛИДНОСТЬ, АНАМНЕЗ ЖИЗНИ, АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ (selected), ДИАГНОЗ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В АНАМНЕЗЕ, СТАТУС ПРИ ОСМОТРЕ, ТЕКУЩАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, and КАЧЕСТВО ЖИЗНИ. The main content area is titled 'АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ'. It contains the following fields and options:

- Year of appearance of the first symptoms of XDP/other autoimmune neuropathy*: 2019
- Year of diagnosis of XDP/other autoimmune neuropathy*: 2020
- Trigger of the disease*:
 - ОРВИ
 - Травма/операция
 - Стресс
 - Вакцинация
 - Беременность
 - Другое
 - Нет
- Features of disease development: классическое постепенное > 8 недель

At the bottom of the form, there are two buttons: 'Сохранить' (Save) and 'Назад' (Back).

Рисунок 3.7. «Анамнез болезни» - раздел Регистра пациентов с ХДН (пример).

5. «Диагноз», включающий соответствие критериям диагноза (достоверный, вероятный), подтверждение диагноза в НЦН (да, нет), форму ХДН (вариант ХВДП, ПДП, ММН), течение заболевания (стационарное, волнообразное, полная ремиссия; ремиссия, поддерживаемая терапией; прогрессирование), особенность случая, а также результаты обследования – уровень белка и цитоз в ликворе (соответственно г/л и количество клеток в 1 мкл), М-градиент с указанием типа секретируемого парапротеина (IgG, IgA, IgM) и уровня секреции (г/л), результата ЭНМГ-исследования периферических нервов с возможностью загрузки протокола, УЗИ периферических нервов с указанием суммарного балла по международным протоколам исследования UPSS и HRUS, МРТ плечевых сплетений (рис. 3.8.);

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНВАЛИДНОСТЬ АНАМНЕЗ ЖИЗНИ АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ **ДИАГНОЗ** ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В АНАМНЕЗЕ СТАТУС ПРИ ОСМОТРЕ ТЕКУЩАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ДИАГНОЗ ХВДП / другой демиелинирующей полинейропатии

Соответствие критериям диагноза*

Диагноз подтвержден в НЦН*

Форма демиелинирующей полинейропатии на момент постановки диагноза*

Классическая ХВДП

Мультифокальная форма ХВДП (синдром Льюиса-Самнера)

Дистальная форма ХВДП

Сенсорная форма ХВДП

Моторная форма ХВДП

Мультифокальная моторная нейропатия

Параретинемическая демиелинирующая полинейропатия

ХВДП с острым началом

Общий анализ мочи. Белок (г/л)*

Общий анализ мочи. Цитоз (мкл)*

М-градиент*

Уровень секреции

Электронейромиография выполнялась*

Электронейромиография. Протокол
Добавить файл

УЗИ периферических нервов выполнялось*

УЗИ суммарный балл по UPSS от 0 до 20

УЗИ суммарный балл по протоколу NRS

Комментарии. УЗИ по другому протоколу

МРТ сплетений выполнялась*

Течение заболевания*

Стабильное

Волнообразное

Полная ремиссия

Ремиссия поддерживаемая терапией

Прогрессирующее

Особенности случая

Рисунок 3.8. «Диагноз» - раздел Регистра пациентов с ХДН (пример).

6. *«Патогенетическая терапия в анамнезе»* с указанием типа (название препарата), режима, продолжительности и объема проведенного ранее лечения 1-й (ГКС, ВВИГ или ПФ) и 2-й линии, развития побочных эффектов и объективной оценки эффективности терапии;
7. *«Статус при осмотре»* с заполнением следующих пунктов: дата осмотра, указание выраженности неврологических нарушений с возможностью загрузки файла по шкалам оценки INCAT (суммарный балл от 0 до 10), MRC (суммарный балл от 0 до 60), NIS (суммарный балл от 0 до 244), I-RODS (суммарный балл от 0 до 48), а также стадии по CDAS (излечение - более 5 лет без лечения; ремиссия - менее 5 лет без лечения; стабильное активное течение – более 1 года на фоне лечения; улучшение – более 3 месяцев и

менее 1 года на фоне лечения; нестабильное активное течение – прогрессирующее или рецидивирующее течение) (рис. 3.9.);

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНВАЛИДНОСТЬ АНАМНЕЗ ЖИЗНИ АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ ДИАГНОЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В АНАМНЕЗЕ СТАТУС ПРИ ОСМОТРЕ ТЕКУЩАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

СТАТУС ПРИ ОСМОТРЕ

Дата осмотра: 22.04.2022

Суммарный балл INCAT (0-10)*: 5
Скачать файл INCAT

Суммарный балл MRS (0-60)*:
Скачать файл MRS

Суммарный балл NIS (0-244)*:
Скачать файл NIS

Суммарный балл RDDS (0-48)*:
Скачать файл RDDS

Стадия по CDAS

Излечение: ≥ 5 лет без лечения: -

Ремиссия: < 5 лет без лечения: -

Стабильное активное заболевание: ≥ 1 года, на фоне лечения: -

Улучшение: от ≥ 3 месяцев до < 1 года, на фоне лечения: -

Нестабильное активное заболевание: патологические изменения при обследовании с прогрессирующим или рецидивирующим течением: -

Стадия CDAS:

Сохранить Назад

*SB и SC относятся к пациентам, которые были рефрактерны к лечению при применении предыдущей терапии или у которых возникло ухудшение, несмотря на продолжающееся лечение.

Рисунок 3.9. «Статус при осмотре» - раздел Регистра пациентов с ХДН (пример).

8. «Текущая патогенетическая терапия» с указанием типа проводимой терапии 1-й (ГКС, ВВИГ, ПФ) или 2-й линии;
9. «Качество жизни» с оценкой по шкале CAP-PRI.

В регистре предусмотрена возможность внесения данных в динамике.

Таким образом, Регистр пациентов с ХДН ФГБНУ НЦН, включает не только демографические данные, но и анамнестическую и клиническую информацию, что позволяет архивировать всесторонние данные, иметь представление о качестве оказываемой медицинской помощи данной категории пациентов.

3.2. Комплексный анализ причин ошибочной диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в Российской Федерации.

Из 223 пациентов, направленных в ФГБНУ НЦН с диагнозом «ХВДП», данное заболевание было подтверждено лишь у 73 человек (33%) – они вошли в Регистр пациентов с ХДН ФГБНУ НЦН, остальные 150 (67%) были включены в настоящее исследование. Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила 55,5 лет [43; 63]; количество мужчин и женщин оказалось равным (соответственно 75 и 75 человек). Общий катамнез заболевания до обращения в НЦН составил 3 года [1,75; 5,25]. Из 150 пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП иммуносупрессивную и/или иммуномодулирующую терапию на момент первичного обращения в НЦН получали 71 человек (47%), из них 64 (90%) – ГКС; 22 (31%) - внутривенный иммуноглобулин; 12 (17%) – плазмаферез; 5 (7%) – цитостатик; 27 пациентам (38%) проводилась комбинированная патогенетическая терапия. Ни в одном случае объективная оценка эффективности лечения по шкалам оценки динамики неврологических нарушений при ХВДП не проводилась.

После уточнения окончательного диагноза пациенты (n=150) были разделены на группы: в 1 группу вошли пациенты с полинейропатией (ПНП) другого генеза (n=94; 63%), во 2 – пациенты с другим нервно-мышечными заболеваниями (n=39; 26%), в 3 – пациенты с болезнями ЦНС (n=10; 7%) и в 4 – лица, не имеющие органического заболевания нервной системы (n=7; 4%).

Пациенты 1 группы составили более половины случаев ошибочно установленного диагноза ХВДП (63%). В этой группе наиболее частыми окончательными диагнозами оказались ПДП (из них у 11/23 пациентов (47%) было диагностировано лимфопролиферативное заболевание), наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления и наследственная моторно-сенсорная нейропатия 1 типа, подтвержденные молекулярно-генетическим анализом (табл. 3.3.).

Таблица 3.3. Спектр окончательных диагнозов в 1 группе пациентов (n=94).

№	Диагноз	Количество пациентов, n (%)
1.	Парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии	23 (25)
2.	Наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления и НМСН 1 типа	14 (15)
3.	Аксональная НМСН неуточненная	11 (12)
4.	Идиопатическая ПНП	10 (11)
5.	Дефицитарная ПНП	10 (11)
6.	Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия	8 (8)
7.	Синдром Гийена-Барре	5 (5)
8.	Диабетическая ПНП	5 (5)
9.	Токсическая ПНП	4 (4)
10.	ПНП, ассоциированная с инфекцией	2 (2)
11.	Мультифокальная моторная нейропатия	2 (2)

Примечание: НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия, ПНП – полинейропатия.

В 26% случаев (n=39) неверное установление диагноза «ХВДП» было отмечено у пациентов 2 группы, которым после обследования было верифицировано другое нервно-мышечное заболевание: у половины из них (47%) – болезнь двигательного нейрона (у 5 пациентов – прогрессирующая мышечная атрофия, у 9 – боковой амиотрофический склероз, у 3 – спинальная мышечная атрофия, у 1 – болезнь Хираяма), у четверти (26%) – синдром конского хвоста вертеброгенного генеза (табл. 3.4.).

Таблица 3.4. Спектр окончательных диагнозов во 2 группе пациентов (n=39).

№	Диагноз	Количество пациентов, n (%)
1.	Болезнь двигательного нейрона	18 (47)
2.	Синдром конского хвоста на фоне стеноза позвоночного канала	10 (26)
3.	Нейрофиброматоз	3 (8)
4.	Постлучевая плексопатия пояснично-крестцового сплетения	2 (5)
5.	Миастения и синдром Ламберта-Итона	2 (5)
6.	Миозит с включениями	1 (3)
7.	Миодистрофия Беккера	1 (3)
8.	Нейролимфоматоз	1 (3)

3 и 4 группы пациентов составили единичные случаи, после обследования которых направительный диагноз ХВДП был пересмотрен на то или иное заболевание ЦНС или соматизированное расстройство (табл. 3.5.).

Таблица 3.5. Спектр окончательных диагнозов в 3 и 4 группах.

Диагноз	Количество пациентов, n (%)
3 группа (n=10; 7%)	
1. Миелит и энцефаломиелиты	3 (30)
2. Подострая дегенерация спинного мозга	3 (30)
3. Дегенеративное заболевание ЦНС	2 (20)
4. Вертеброгенная цервикальная миелопатия	2 (20)
4 группа (n=7; 4%)	
1. Соматоформное расстройство	4 (57)
2. Конверсионное двигательное расстройство	3 (43)

Анализ некорректной диагностики на этапе сбора анамнеза.

Ошибки диагностики ХВДП на этапе сбора анамнеза были отмечены в 65% случаев (n=98) (рис. 3.10.).

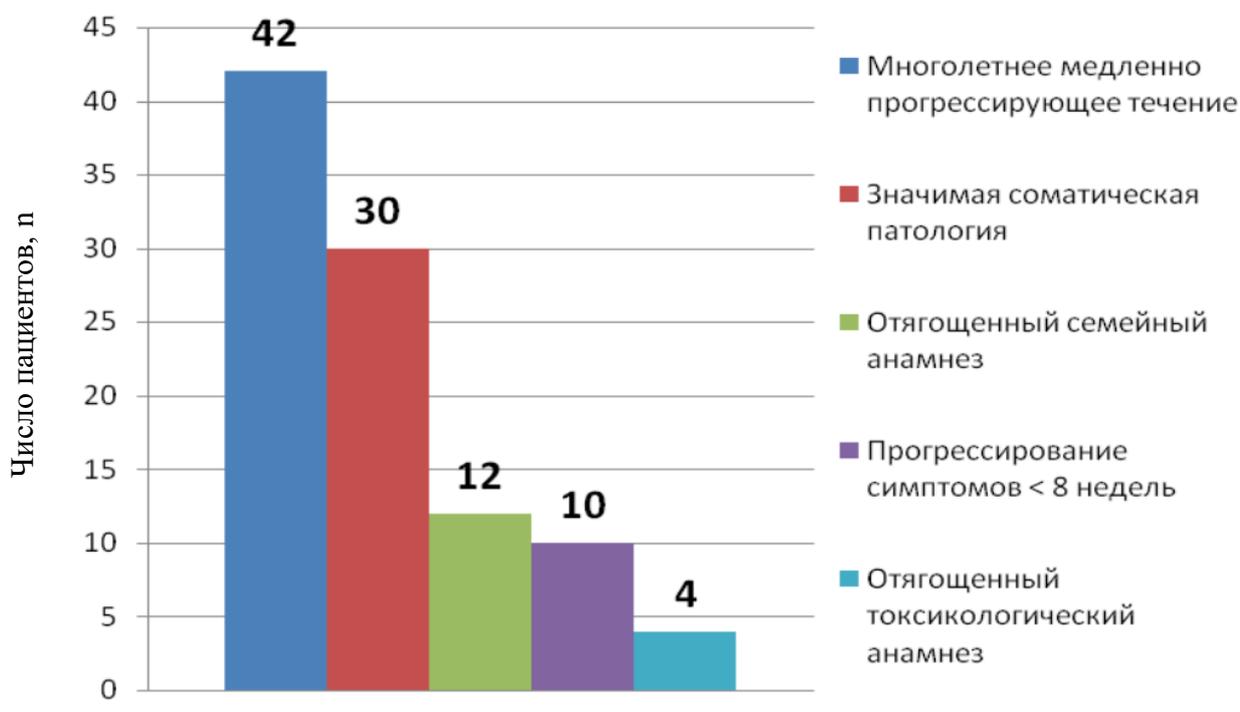


Рисунок 3.10. Спектр ошибок диагностики ХВДП на этапе сбора анамнеза.

Согласно критериям диагностики, ХВДП характеризуется прогрессированием симптоматики в течение более 8 недель, прогрессирующим или рецидивирующим течением. Однако в группе пациентов с ошибочно установленным диагнозом «ХВДП» было выявлено несоответствие:

- прогрессирование симптоматики < 8 недель отмечено у 10 пациентов из 98 (10%): у 5 пациентов с синдромом Гийена-Барре, у 2 – с подострым развитием дефицитарной ПНП и у 3 – с миелитом;
- многолетнее, медленно прогрессирующее течение заболевания было зафиксировано в 42 случаях из 98 (43%): у 13 пациентов с НМСН, у 10 - с идиопатической ПНП, у 8 – с хроническим течением ПНП дефицитарного генеза, у 5 – с дистальной симметричной преимущественно сенсорной диабетической ПНП и у 4 – с соматизированным расстройством.

Наличие сопутствующей соматической патологии и лабораторных изменений, которые оказались в итоге ассоциированными с ПНП, было проигнорировано у 30 человек (30%): у пациентов с лимфопролиферативным заболеванием, транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатией (ТТР-САП), сахарным диабетом и другими соматическими болезнями. Соответственно, не были учтены такие лабораторные отклонения, как увеличение АЛТ/АСТ, дефицит витамина В12 и повышение уровня гомоцистеина, гипергликемия, панцитопения и тромбоцитоз. Отягощенный наследственный анамнез на этапе до обращения в НЦН не был уточнен у 12 человек (12%), отягощенный токсикологический анамнез был проигнорирован у 4 (4%).

Анализ некорректной диагностики ХВДП на этапе неврологического осмотра.

Ошибки диагностики ХВДП на этапе неврологического осмотра были отмечены более чем в трети случаев (n=58; 38,7%) (табл. 3.6.).

Согласно критериям диагностики, наиболее часто диагностируемый типичный вариант ХВДП характеризуется наличием симметричного вялого тетрапареза с вовлечением проксимальных и дистальных мышц конечностей, диффузными гипо- или арефлексией, гипотонией мышц, чувствительными нарушениями по полиневритическому типу и сенситивной атаксией. При мультифокальном варианте болезни, который выявляется на практике в 30-40% всех случаев ХВДП, наблюдаются асимметричные двигательные и чувствительные нарушения, характерные для множественной мононейропатии, а также преимущественное вовлечение нервов рук. Другие варианты ХВДП (дистальный, моторный, сенсорный, фокальный) диагностируются крайне редко. Не характерны для заболевания нейропатический болевой синдром и вегетативные нарушения, нарушение функции тазовых органов и симптомы поражения ЦНС.

Таблица 3.6. Анализ симптомов, не характерных для типичного варианта хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Не типичный для ХВДП симптом	Количество пациентов, n (%)
Отсутствие вовлечения рук	58 (38,7)
Гипотрофия паретичных мышц	54 (36)
Дистальный паттерн мышечной слабости	51 (34)
Сохранность рефлексов с ахилловых сухожилий	43 (28,7)
Асимметричность	40 (27)
Нейропатический болевой синдром	32 (21)
Отсутствие вовлечения ног	30 (20)
Отсутствие чувствительных нарушений	28 (18,7)
Отсутствие мышечной слабости (пареза)	23 (15)
Изолированное вовлечение отдельных групп мышц	23 (15)
Вегетативные нарушения	16 (10,7)
Пирамидная симптоматика	12 (8)
Сегментарный тип чувствительных нарушений	7 (4,7)
Нарушение функции тазовых органов	7 (4,7)
Проксимальный паттерн мышечной слабости	5 (3)
Бульбарный синдром	4 (2,7)
Когнитивные нарушения	3 (2)
Проводниковый тип чувствительных нарушений	3 (2)
Патологическая утомляемость/вработывание	2 (1,3)
Глазодвигательные нарушения	1 (0,7)

Однако анализ неврологических нарушений в группе пациентов с ошибочно установленным диагнозом «ХВДП» выявил следующие несоответствия:

1. Наиболее частыми (18,7-38,7% случаев) нехарактерными для ХВДП симптомами, которые не были учтены неврологами при постановке диагноза, оказались: отсутствие вовлечения мышц рук или ног, гипотрофия паретичных мышц при длительности заболевания менее 3 лет, дистальный паттерн мышечной слабости, сохранность рефлексов с ахилловых сухожилий, наличие нейропатического болевого синдрома, а также отсутствие чувствительных нарушений;
2. Реже (4,7-15% случаев) нехарактерными для ХВДП нарушениями, которые не были учтены при постановке диагноза, оказались: отсутствие мышечной слабости или изолированное/избирательное вовлечение отдельных групп мышц, вегетативные нарушения, пирамидная симптоматика, сегментарный тип чувствительных нарушений и расстройства функции тазовых органов;
3. В единичных случаях (менее 4%) у пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП при осмотре выявлялись проксимальный паттерн мышечной слабости, бульбарный синдром, когнитивные нарушения, проводниковый тип чувствительных нарушений, патологическая утомляемость или феномен «вработывания» и глагодвигательные нарушения.

Таким образом, отсутствие мышечной слабости или дистальный паттерн её распределения, наличие гипотрофии мышц при длительности заболевания менее 3 лет, сохранность рефлексов с ахилловых сухожилий и нейропатический болевой синдром были наиболее частыми неврологическими нарушениями, нехарактерными для ХВДП у пациентов с ошибочно установленным диагнозом. Тот факт, что диагноз «ХВДП» был заподозрен у пациентов без чувствительных нарушений, с пирамидной симптоматикой и проводниковыми нарушениями чувствительности может косвенно свидетельствовать о том, что у более трети пациентов неврологический статус до обращения в НЦН вовсе критически не оценивался.

Анализ некорректной диагностики ХВДП на этапе ЭНМГ-исследования.

ЭНМГ-исследование является основным методом инструментальной диагностики ХВДП, разработаны электродиагностические критерии данного заболевания. В этой связи к качеству проведения данного оператор-зависимого метода диагностики нами уделено отдельное внимание.

Из 150 пациентов исследование не было выполнено у 7 (5%). 36 из 143 пациентов (25%) при обращении в НЦН предоставили только заключение ЭНМГ-исследования без основного протокола с графическим изображением кривых, что не позволило проанализировать корректность проведенного обследования. Лишь у 12 из 107 пациентов (8%) ЭНМГ-исследование было проведено в достаточно объеме и методически верно, что позволило проанализировать данные без проведения дополнительного уточняющего обследования. В остальных случаях (n=95; 88%) при анализе протокола первичного ЭНМГ-исследования были выявлены те или иные неточности, которые не позволили подтвердить или исключить диагноз без дополнительного уточняющего обследования.

В ходе настоящего исследования нами был проведен анализ наиболее частых методических ошибок ЭНМГ-исследования (95 протоколов), приведших к неверному суждению о наличии у пациента полиневритических нарушений демиелинизирующего типа (рис. 3.11.).

Практически ни в одном протоколе (95%) не была указана кожная температура, которая должна быть фиксирована перед исследованием на уровне лучезапястного и голеностопного суставов и, согласно электродиагностическим критериям, не должна быть ниже 31°C. Также часто (87%) была отмечена неверная расстановка маркёров латентности моторных и сенсорных волн, что приводило к некорректному расчету скоростей проведения. Предполагаем, что специалисты доверяют автоматической расстановке маркёров, заложенной в программе миографа, и не корректируют их вручную, что желательно делать во всех случаях.

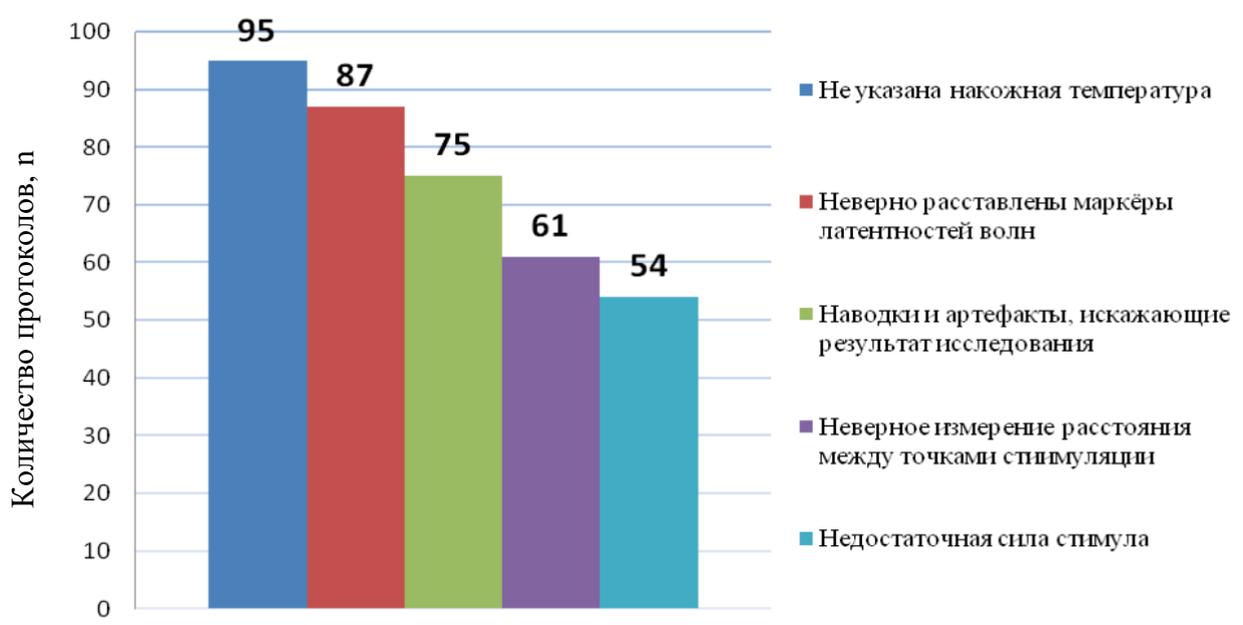


Рисунок 3.11. Методические ошибки ЭНМГ-исследования, отмеченные в протоколах у пациентов с неверно установленным диагнозом «ХВДП» (n).

В 75% случаев в протоколах нами фиксировалось наличие наводок и различных артефактов, искажающих результат исследования; тем не менее, врач функциональной диагностики на основании такой «нечистой» записи делал заключение, которое в итоге оказывалось неверным. Более половины протоколов были подозрительны на некорректное измерение расстояния между точками стимуляции, а также недостаточную силу стимула в точках глубокого залегания исследуемого нерва, что приводило соответственно к неверному расчету скорости проведения и регистрации ложных блоков проведения. Кроме того, у каждого третьего пациента (33/95) обследование было проведено с недостаточным количеством исследованных нервов: были включены в протокол только нервы ног (27/33), не проводилась оценка параметров F-волн (19/33) или сенсорных потенциалов (17/33). В половине случаев (47/95) моторные волокна длинных нервов конечностей были исследованы не во всех точках стимуляции, что ограничивало верификацию демиелинизирующего типа поражения нервов. У каждого пятого пациента (23/143) ограничение объема исследования (например, невыполнение дополнительно игольчатой ЭМГ мышц) приводило к ошибочному определению уровня поражения периферического нейро-моторного аппарата.

Таким образом, определены основные причины некорректной верификации диагноза «ХВДП» на всех диагностических этапах до обращения в Центр заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН. Отмечено, что неверное проведение и интерпретация результатов основного инструментального метода диагностики данного заболевания – ЭНМГ-исследования, приводит к ошибочному суждению о диагнозе в подавляющем большинстве случаев (92%).

3.3. Сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с хронической воспалительной и парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями.

В рамках данного этапа исследования проведен ретроспективный и проспективный анализ данных клинического и параклинического обследования 80 пациентов с хронической приобретенной демиелинизирующей ПНП: 30 пациентов с ХВДП (1 группа), 30 пациентов с ПДП и не-IgM-МГНЗ (2 группа) и 20 пациентов с ПДП и не-IgM-ЛПЗ (3 группа) (табл. 3.7.).

Распределение по половому признаку показало преобладание количества мужчин во всех группах, однако без статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Пациенты 1 группы оказались статистически значимо моложе по сравнению с больными 2-3 групп ($p < 0,05$) (табл. 3.7.).

Таблица 3.7. Клинико-эпидемиологическая характеристика включенных в данный этап исследование пациентов.

Характеристика	1 группа	2 группа	3 группа	<i>p</i>
Количество пациентов, n	30	30	20	-
Ж : М (n, %)	13 : 17	12 : 18	9 : 11	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Возраст дебюта болезни, лет Me [LQ; UQ]	44 [32; 53,7]	63 [57; 69]	64 [57; 67,5]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,72$

Примечание: Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]

Оценка развития неврологических нарушений в дебюте заболевания во всех случаях (n=80) показала нарастание симптомов в течение более 8 недель (медиана = 12 [8,3; 15,7]). Значимых различий по характеру течения заболевания в 1-3 группах не отмечено.

У пациентов 2 и 3 групп проанализирован тип и уровень парапротеинемии, выявляемой при электрофорезе белков сыворотки крови с иммунофиксацией (табл. 3.8.).

Таблица 3.8. Результат иммунохимического исследования сыворотки крови у пациентов с не - IgM парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями.

Тип и уровень секретируемого парапротеина	2 группа ПДП-МГНЗ n=30	3 группа ПДП-ЛПЗ n=20	<i>p</i> ₂₋₃
Gκ (n, %)	16 (53)	5 (25)	p=0,01
Gλ (n, %)	9 (30)	9 (45)	p=0,7
Aλ (n, %)	5 (17)	6 (30)	p=0,12
Уровень секреции М-протеина, г/л Me [LQ; UQ]	5,25 [следы; 9]	7,1 [5,2; 8,3]	p=0,3

Примечание: ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ - парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

В группе пациентов с ПДП-МГНЗ статистически значимо чаще выявлялась секреция IgG-каппа ($p < 0,05$), тогда как у больных с ПДП-ЛПЗ - IgG-лямбда ($p > 0,05$). Значимых различий по уровню секреции парапротеина в 2 и 3 группах отмечено не было. На момент дебюта неврологических нарушений ни у одного пациента 2 и 3 групп отчетливых соматических нарушений не выявлялось. При этом в 3 группе пациентам после гематологического обследования были установлены такие диагнозы, как множественная миелома (n=10; 50%), POEMS синдром (n=8; 40%) и плазмоцитома (n=2; 10%).

Сравнительный анализ клинических данных.

Оценка жалоб, предъявляемых больными 1-3 групп, не показала статистически значимых различий по предъявляемым двигательным, чувствительным и координаторным нарушениям ($p > 0,05$) (рис. 3.12.).

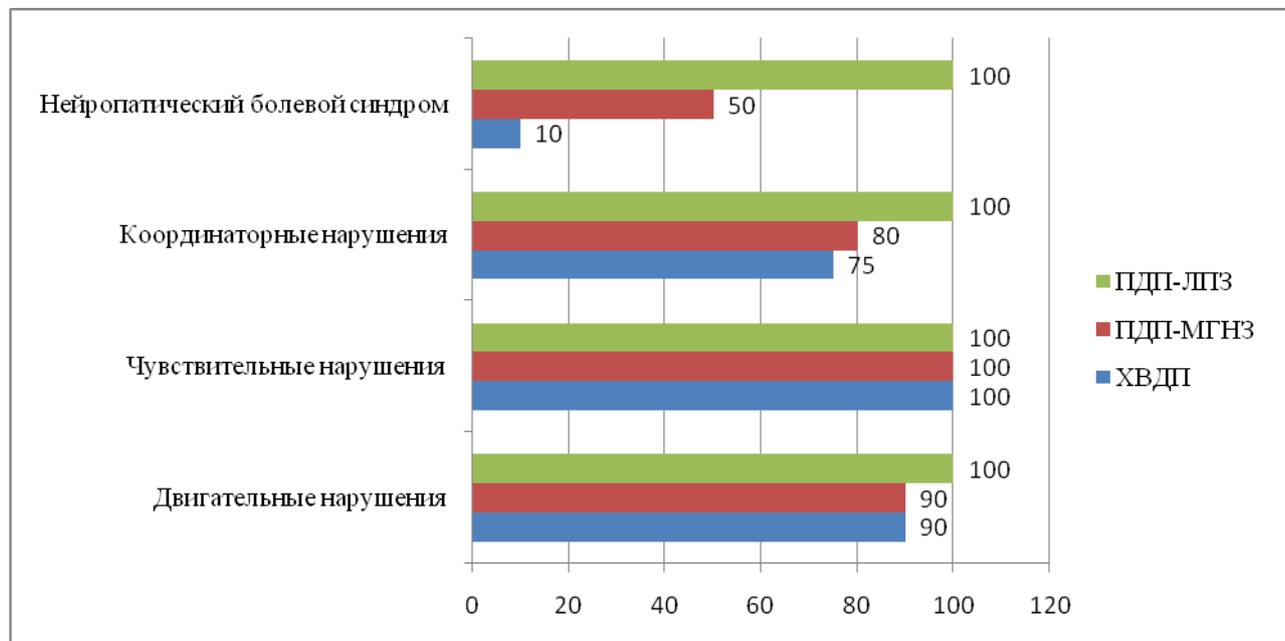


Рисунок 3.12. Сравнительный анализ частоты жалоб у пациентов 1-3 групп (%).

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ - парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием.

При этом частота жалоб на нейропатический болевой синдром во 2 и 3 группах оказалось статистически значимо выше, чем в 1 группе ($p = 0,0034$). Дополнительная оценка выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ не показала статистических различий между пациентами 2 и 3 групп (медиана суммарного балла составила соответственно 5 [3; 6] и 6 [4; 8]; $p > 0,05$).

В структуре клинической картины неврологических нарушений у пациентов 1-3 групп во всех случаях определялась полиневритическая симптоматика при этом сравнительный анализ полиневритических нарушений в период манифестации болезни по шкале NIS, двигательных нарушений по шкале MRC и степени инвалидизации по шкалам INCAT и IRODS не выявил статистически значимых различий в группах 1-3 (табл. 3.9.).

Таблица 3.9. Сравнительный анализ выраженности неврологических нарушений в период манифестации заболевания у пациентов 1-3 групп (суммарный балл; Me [LQ; UQ]).

Шкалы	1 группа ХВДП (n=30)	2 группа ПДП-МГНЗ (n=30)	3 группа ПДП-ЛПЗ (n=20)	<i>p</i>
NIS (норма-0; выраженные нарушения-144)	77 [56; 86]	83 [61; 95]	80 [63; 95]	$p_{1-2} = 0,18$ $p_{1-3} = 0,17$ $p_{2-3} = 0,22$
MRC (норма-60, выраженные нарушения-0)	38 [26; 42]	38 [26; 44]	30 [23; 36]	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,19$ $p_{2-3} = 0,21$
INCAT (норма-0, выраженные нарушения-10)	7 [4; 8]	7 [5; 8]	7 [5; 8]	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,6$ $p_{2-3} = 0,5$
IRODS (норма-48, выраженные нарушения-0)	38 [33; 42]	39 [37; 45]	39 [37; 44]	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,5$

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ - парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

Анализ распределения мышечной слабости у пациентов 1-3 групп в период манифестации болезни продемонстрировал равномерное вовлечение мышц проксимальных и дистальных отделов конечностей, а также наличие большей выраженности пареза в нижних конечностях во всех случаях. Отчетливое преобладание мышечной слабости в дистальных группах мышц было отмечено лишь у пациентов 3 группы по сравнению с 1 и 2 ($p < 0,05$) (табл. 3.10.).

Таблица 3.10. Паттерн мышечной слабости в период манифестации заболевания у пациентов 1-3 групп с оценкой по шкале MRC с двух сторон (балл; Me [LQ; UQ]).

Группа мышц (тестирование с двух сторон)	1 группа ХВДП (n=30)	2 группа ПДП-МГНЗ (n=30)	3 группа ПДП-ЛПЗ (n=20)
Отведение плеча (0-10 баллов)	8 [6; 8]	8 [6; 8]	6 [4; 8]
Сгибание в локтевом суставе (0-10 баллов)	8 [6; 8]	8 [6; 8]	6 [4; 8]
Разгибание запястья (0-10 баллов)	6 [4; 8]	6 [4; 8]	4 [2; 4]
Сгибание бедра (0-10 баллов)	6 [4; 8]	6 [4; 8]	6 [4; 8]
Разгибание в коленном суставе (0-10 баллов)	6 [4; 8]	6 [4; 8]	6 [6; 8]
Тыльное сгибание стопы (0-10 баллов)	4 [2; 6]	4 [2; 6]	2 [0; 4]*
Сумма баллов (норма-60, выраженные нарушения-0)	38 [26; 42]	38 [26; 44]	30 [23; 36]

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ - парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; * p<0,05 при сравнении 1-3 и 2-3 групп; в остальных случаях статистических различий не выявлено.

Гипотрофии межкостных мышц кистей, голеней и стоп регистрировались в 5 и 15% случаев у пациентов с ПДП-МГНЗ и ПДП-ЛПЗ соответственно, и ни у одного пациента с ХВДП (p>0,05).

Отдельно проведена объективная оценка выраженности сенситивной атаксии у пациентов 1-3 групп по шкале SARA (табл. 3.11.).

Таблица 3.11. Сравнительный анализ результатов клинического тестирования по шкале SARA у пациентов 1-3 групп (суммарный балл; Me [LQ; UQ]).

Тестирование	1 группа ХВДП (n=30)	2 группа ПДП- МГНЗ (n=30)	3 группа ПДП- ЛПЗ (n=20)	<i>p</i>
Походка (0-8 баллов)	5 [3; 7]	5 [3; 6]	6 [4; 7]	$p_{1-2} = 0,8$ $p_{1-3} = 0,5$ $p_{2-3} = 0,45$
Положение стоя (0-6 баллов)	3 [2; 3]	3 [1; 3]	4 [2; 4]	$p_{1-2} = 0,72$ $p_{1-3} = 0,34$ $p_{2-3} = 0,21$
Положение сидя (0-4 балла)	0 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [0; 2]	$p_{1-2} = 0,23$ $p_{1-3} = 0,19$ $p_{2-3} = 0,4$
Нарушение речи (0-6 баллов)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	-
Пальце-пальцевая проба (0-4 балла)	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	$p_{1-2} = 0,8$ $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} = 0,8$
Пальце-носовая проба (0-4 балла)	1 [0; 2]	1 [1; 2]	1 [0; 2]	$p_{1-2} = 0,9$ $p_{1-3} = 0,9$ $p_{2-3} = 0,8$
Пронататорная проба (0-4 балла)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	-
Пяточно-коленная проба (0-4 балла)	1 [0; 1]	1 [0; 2]	2 [1; 2]	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,4$
Суммарный балл (0 – норма; 40 – выраженные нарушения)	10 [3; 14]	11 [4; 15]	14 [6; 18]	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,0067$

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ - парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

У пациентов 3 группы суммарный балл по шкале выраженности сенситивной атаксии оказался статистически значимо выше по сравнению с больными 1 и 2 групп ($p < 0,05$). Постуральный тремор кистей был отмечен у

10% пациентов с ХВДП и ПДП-МГНЗ, и у 20% - с ПДП-ЛПЗ ($p>0,05$). Вегетативные нарушения (ортостатическая гипотония, сухость или потливость кожи, запор или диарея) не выявлялись ни у одного пациента 1-3 групп. Трофические нарушения (гиперпигментация, изменение цвета кожи нижних конечностей, пастозность голеней и стоп, трофические язвы) не были отмечены у пациентов 1 группы, тогда как во 2 и 3 группах регистрировались соответственно в 30 и 50% случаев ($p<0,05$).

Таким образом, по сравнению с пациентами с ХВДП больные с ПДП (2 и 3 группа) оказались статистически значимо старше, они чаще предъявляли жалобы на нейропатический болевой синдром и имели трофические нарушения в нижних конечностях ($p<0,05$). При этом у пациентов с ПДП-ЛПЗ в отличие от ХВДП и ПДП-МГНЗ, отмечено преобладание дистального паттерна распределения мышечной слабости и большая выраженность сенситивной атаксии ($p<0,05$).

Сравнительный анализ нейрофизиологических параметров.

Проведен качественный анализ протоколов ЭНМГ-исследования периферических нервов у пациентов 1-3 групп - во всех случаях ($n=80$) выявлялся генерализованный, сенсо-моторный невральный уровень поражения первично демиелинизирующего характера, соответствие электродиагностическим критериям ХВДП EAN/PNS 2021, что было заложено нами в критерии включения в данное исследование. Количественный анализ результатов ЭНМГ-исследования моторных волокон периферических нервов у пациентов 1-3 групп не продемонстрировал статистически значимых различий по величинам латентностей и амплитуд дМ-ответов, а также СПм ($p>0,05$) (табл. 3.12.).

Таблица 3.12. Сравнительный количественный анализ результатов ЭНМГ-исследования моторных волокон у пациентов 1-3 групп.

	Группы больных	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	ЭНМГ параметры	ХВДП (n=30)	ПДП-МГНЗ (n=30)	ПДП-ЛПЗ (n=20)
n.medianus (m.APB)	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, чел. (%)	30 (100)	30 (100)	20 (100)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); $N \leq 3,5$	6,4 [5,4; 9,2]	6,7 [5,1; 8,7]	8,7 [6,7; 10,1]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 5$	4,7 [3,3; 6,8]	4,5 [3,1; 6,4]	3,5 [2,5; 5,7]
	Число пациентов с зарегистрированным БП, чел. (%)	25 (83)*	10 (30)	4 (20)
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, чел. (%)	23 (77)*	6 (20)	2 (10)
	СПм на предплечье, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 50$	37 [34; 41]	35 [31; 42]	34 [28; 36]
n.ulnaris (m.ADM)	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, чел. (%)	30 (100)	30 (100)	20 (100)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); $N \leq 3,0$	6,1 [4,5; 7,3]	6,6 [4,8; 7,8]	7,3 [5,1; 8,3]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 6,0$	5,8 [4,2; 6,3]	5,0 [3,7; 5,5]	4,2 [3,0; 5,4]
	Число пациентов с зарегистрированным БП, чел. (%)	24 (80)*	7 (23)	3 (15)
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, чел. (%)	21 (70)*	3 (10)	0 (0)
	СПм на предплечье, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 50$	42 [39; 45]	41 [38; 44]	38 [35; 43]
n.peroneus prof. (m.EDB)	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, чел. (%)	19 (63)*	8 (27)	3 (15)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); $N \leq 4,0$	7,6 [5,9; 13,3]	8,2 [5,8; 13,8]	12,3 [9,4; 16,1]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 3,0$	1,3 [0,8; 2,6]	1,1 [0,2; 2,3]	0,6 [0; 1,3]
	Число пациентов с зарегистрированным БП, чел. (%)	0	0	0
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, чел. (%)	4 (13)	0	0
	СПм на голени, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 40$	33 [28; 36]	31 [25; 33]	32 [26; 34]
n.tibialis (m.AH)	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, чел. (%)	23 (77)*	9 (30)	5 (25)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); $N \leq 4,0$	7,2 [5,5; 8,8]	8,1 [6,6; 9,2]	9,8 [7,5; 11,0]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 4,0$	2,8 [1,2; 3,5]	2,2 [1,4; 2,8]	1,9 [1,2; 2,2]
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, чел. (%)	13 (56)	3 (33)	2 (40)
	СПм на голени, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 40$	35 [32; 40]	33 [29; 38]	32 [28; 35]

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ - парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; дМ-ответ – моторный ответ, регистрируемый при стимуляции в дистальной точке; БП – блок проведения возбуждения; СПм – скорость проведения по моторным волокнам; N – нормативное значение параметра; * и выделение полужирным - $p < 0,05$ (статистическая разница при сравнении 1-2 и 1-3 групп).

При этом у пациентов 1 группы (ХВДП) по сравнению с больными 2-3 групп (ПДП) при исследовании моторных волокон нервов рук статистически значимо чаще регистрировались БП и дисперсия М-ответов ($p < 0,05$); а при исследовании двигательных нервов ног - достоверно реже отмечалась невозбудимость моторных волокон ($p < 0,05$).

В целом, анализ протоколов нейрофизиологического обследования включенных в исследование пациентов с хроническими приобретенными демиелинизирующими ПНП показал, что нейрофизиологические признаки демиелинизирующего типа поражения (такие как увеличение латентностей и длительностей негативных фаз дМ-ответов, снижение величин СПм, наличие БП и дисперсии М-ответов, увеличение латентности или выпадения F-волн) у данной категории пациентов выявлялись чаще при исследовании моторных волокон нервов рук (во всех случаях 6 признаков из 6) по сравнению с исследованием двигательных нервов нижних конечностей (3 признака из 6 при условии сохранной возбудимости нерва).

Дополнительно у пациентов 1-3 групп был рассчитан индекс терминальной латентности М-ответов по формуле: расстояние между активным отводящим электродом и катодом стимулирующего электрода в дистальной точке стимуляции (мм): величина СПм на дистальном участке (м/с) \times латентность дМ-ответа (мс) (табл. 3.13.).

Меньшие значения индекса отмечены у пациентов 3 группы, однако без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Значение индекса $\leq 0,25$ определялось только у пациентов с ПДП-ЛПЗ при регистрации М-ответа с мышцы-короткого разгибателя пальцев стоп – m.EDB (табл. 3.13.).

Таблица 3.12. Сравнительный анализ величин индекса терминальной латентности М-ответов у пациентов 1- 3 групп (Me [LQ; UQ]).

Моторные волокна исследуемого нерва (отведение с мышцы)	1 группа ХВДП n=30	2 группа ПДП-МГНЗ n=30	3 группа ПДП-ЛПЗ n=20	p
Срединный нерв (m.APB)	0,44 [0,37; 0,5]	0,42 [0,3; 0,48]	0,3 [0,25; 0,38]	p ₁₋₂ = 0,8 p ₁₋₃ = 0,4 p ₂₋₃ = 0,5
Локтевой нерв (m.ADM)	0,3 [0,28; 0,33]	0,29 [0,23; 0,33]	0,28 [0,25; 0,3]	p ₁₋₂ = 0,6 p ₁₋₃ = 0,7 p ₂₋₃ = 0,7
Глубокий малоберцовый нерв (m.EDB)	0,3 [0,26; 0,34]	0,3 [0,26; 0,37]	0,23 [0,2; 0,26]	p ₁₋₂ = 0,9 p ₁₋₃ = 0,6 p ₂₋₃ = 0,5
Большеберцовый нерв (m.AH)	0,35 [0,3; 0,4]	0,34 [0,3; 0,4]	0,28 [0,23; 0,3]	p ₁₋₂ = 0,9 p ₁₋₃ = 0,3 p ₂₋₃ = 0,4

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ - парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; m.APB – короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM – мышца, отводящая мизинец; m.EDB – мышца - короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH – мышца, отводящая большой палец стопы.

Количественный анализ результатов ЭНМГ-исследования сенсорных волокон периферических нервов у пациентов 1-3 групп не продемонстрировал значимых различий по величинам латентностей и амплитуд ПДСН, а также СПс ($p > 0,05$) (табл. 3.13.). ПДСН с одинаковой частотой не регистрировались при исследовании чувствительных нервов ног у пациентов 1-3 групп.

Таким образом, у пациентов с ХВДП по сравнению с больными с ПДП при исследовании моторных волокон нервов рук статистически значимо чаще регистрировались БП и дисперсия моторных ответов, а при исследовании нервов ног – реже отмечалась их невозбудимость ($p < 0,05$).

Таблица 3.13. Количественный сравнительный анализ результатов ЭНМГ-исследования сенсорных волокон у пациентов 1-3 групп.

n.n.	Группы больных ЭНМГ параметры	Группа 1 ХВДП (n=30)	Группа 2 ПДП-МГНЗ (n=30)	Группа 3 ПДП-ЛПЗ (n=20)
n.medianus (II)	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, чел. (%)	30 (100)	25 (83)	13 (65)
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 15,0$	13 [10; 17]	12 [9; 15]	10 [6; 13]
	СПс на кисти, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 50$	50 [45; 54]	50 [48; 53]	50 [47; 52]
n.ulnaris (V)	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, чел. (%)	24 (80)	19 (63)	11 (55)
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 15,0$	12 [9; 14]	9 [6; 11]	10 [8; 13]
	СПс на кисти, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 50$	51 [50; 53]	52 [50; 54]	52 [49; 53]
n.peroneus superficialis	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, чел. (%)	8 (27)	6 (20)	2 (10)
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 6,0$	2 [0; 3]	1,2 [0; 3,5]	0 [0; 2]
	СПс на голени, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 40$	42 [40; 44]	41 [38; 43]	40 [38; 42]
n.suralis	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, чел. (%)	12 (40)	8 (27)	2 (10)
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 6,0$	2 [0; 4]	1 [0; 3]	1 [0; 2]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 40$	42 [40; 45]	40 [39; 41]	41 [39; 43]

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; ПДСН – потенциал действия сенсорного нерва; СПс – скорость проведения по сенсорным волокнам.

Сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования периферических нервов.

Ультразвуковое исследование периферических нервов было проведено у 20 пациентов с ХВДП, 15 пациентов с ПДП-МГНЗ и 13 пациентов с ПДП-ЛПЗ (табл. 3.14.).

Таблица 3.14. Результат сонографического исследования периферических нервов по протоколу H.S. Goedee у пациентов 1-3 групп.

Нерв, уровень исследования Норма	1 группа ХВДП n=20	2 группа ПДП-МГНЗ n=15	3 группа ПДП-ЛПЗ n=13	p
Срединный нерв, предплечье N<10 мм ² (Me [LQ; UQ])	9 [8; 10]	8 [7; 10]	9 [7; 11]	p ₁₋₂ = 0,7 p ₁₋₃ = 0,9 p ₂₋₃ = 0,7
Срединный нерв, плечо N<13 мм ² (Me [LQ; UQ])	14 [11; 16]	13 [10; 15]	14 [10; 16]	p ₁₋₂ = 0,5 p ₁₋₃ = 0,9 p ₂₋₃ = 0,6
Верхний ствол плечевого сплетения, N<8 мм ² (Me [LQ; UQ])	9 [6; 11]	8 [7; 10]	9 [7; 12]	p ₁₋₂ = 0,7 p ₁₋₃ = 0,9 p ₂₋₃ = 0,6
Средний ствол плечевого сплетения, N<8 мм ² (Me [LQ; UQ])	10 [8; 12]	11 [9; 13]	11 [7; 14]	p ₁₋₂ = 0,7 p ₁₋₃ = 0,6 p ₂₋₃ = 0,8
Нижний ствол плечевого сплетения, N<8 мм ² (Me [LQ; UQ])	11 [9; 12]	10 [8; 11]	12 [9; 14]	p ₁₋₂ = 0,6 p ₁₋₃ = 0,7 p ₂₋₃ = 0,3

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ПДП-МГНЗ – парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неясного значения; ПДП-ЛПЗ - парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с лимфопролиферативным заболеванием; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; ППС – площадь поперечного сечения; N – нормативное значение параметра.

При УЗИ периферических нервов по протоколу H.S. Goedee во всех группах в половине случаев выявлялось характерное для ХВДП увеличение ППС длинных нервов верхних конечностей и увеличение диаметра стволов плечевых сплетений, однако статистически значимой разницы отмечено не было (p>0,05).

Таким образом, результат УЗ-исследования периферических нервов конечностей и плечевых сплетений не продемонстрировал значимых различий, позволяющих дифференцировать ХВДП от ПДП, а также ПДП-МГНЗ от ПДП-ЛПЗ.

3.4. Сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с мультифокальной моторной нейропатией и мультифокальным вариантом ХВДП.

В данный этап работы включено 65 пациентов с хронической дизиммунной мультифокальной нейропатией: 30 пациентов с ММН (1 группа) – 12 женщин (40%) и 18 мужчин (60%) в возрасте от 34 до 68 лет (Me = 49,0 [41,0; 56,0]) и 35 пациентов с мХВДП (2 группа) – 9 женщин (25,7%) и 26 мужчин (74,3%) в возрасте от 25 до 78 лет (Me = 52,0 [40,0; 61,0]) ($p > 0,05$).

Клинико-нейрофизиологическая характеристика двигательных нарушений у пациентов с ММН и мХВДП.

Все включенные в данный этап исследования пациенты предъявляли жалобы на двигательные нарушения ($n=65$; 100%): нарушение мелкой моторики рук отмечали пациенты 1 и 2 групп в 97 и 91% случаев соответственно ($p > 0,05$); нарушение ходьбы (степпаж) – в 63 и 34% случаев соответственно ($p=0,026$). Следует отметить, что усиление мышечной слабости при низкой температуре воздуха («холодовой» парез) был характерен преимущественно для пациентов 1 группы ($n=23$; 77% против $n=5$; 14%; $p < 0,001$). Клиническая оценка распределения двигательных нарушений у пациентов обеих групп не показала статистически значимых различий ($p > 0,05$), однако в половине случаев у пациентов с ММН выявлялся асимметричный дистальный тетрапарез ($n=16$; 53%), тогда как у больных с мХВДП – верхний асимметричный дистальный парапарез ($n=18$; 51%) (рис. 3.13.).

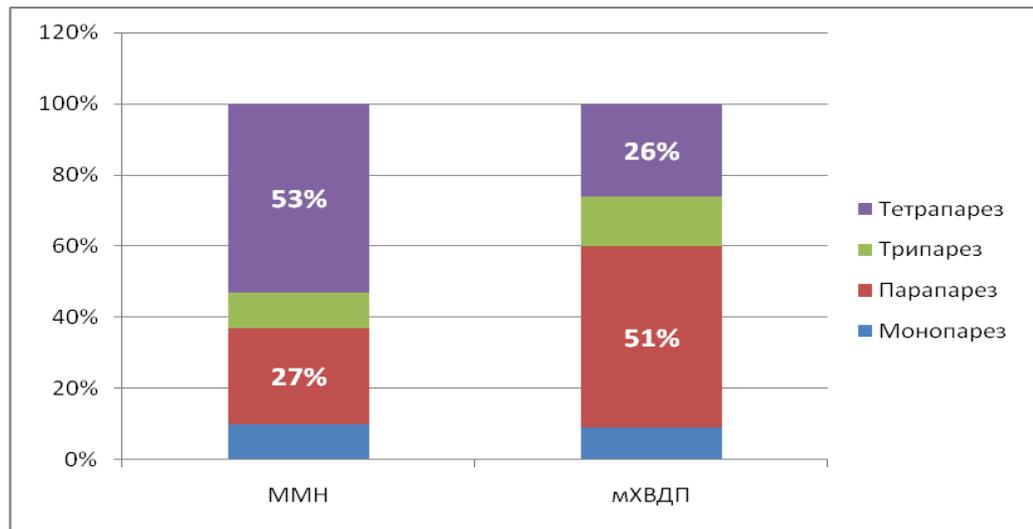


Рисунок 3.13. Паттерн двигательных нарушений у пациентов 1 и 2 групп.

Объективная оценка двигательных нарушений по шкале MRC у пациентов 1 и 2 групп показала, что слабость мышц плечевого пояса (мышц-отводящих плечо, мышц-сгибателей и разгибателей предплечья) ≤ 3 балла выявлялась у пациентов обеих групп в единичных случаях (не более 10%) без достоверной разницы, а мышцы тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей были интактны у подавляющего большинства пациентов (97%). При этом анализ распределения парезов мышц дистальных отделов конечностей показал наличие статистически значимых различий ($p \leq 0,01$): у пациентов с MMN парез ≤ 3 баллов значимо чаще выявлялся в мышцах-разгибателях пальцев и ульнарной группе мышц кистей (межкостные мышцы и мышцы гипотенара) (рис. 3.14., 3.15). Кроме того, у больных 1 группы с одной из сторон статистически значимо чаще регистрировалась слабость ≤ 3 баллов мышц разгибателей ($n=14$; 47% против $n=4$; 15%; $p=0,015$) и сгибателей стопы ($n=10$; 33% против $n=3$; 9%; $p=0,02$).

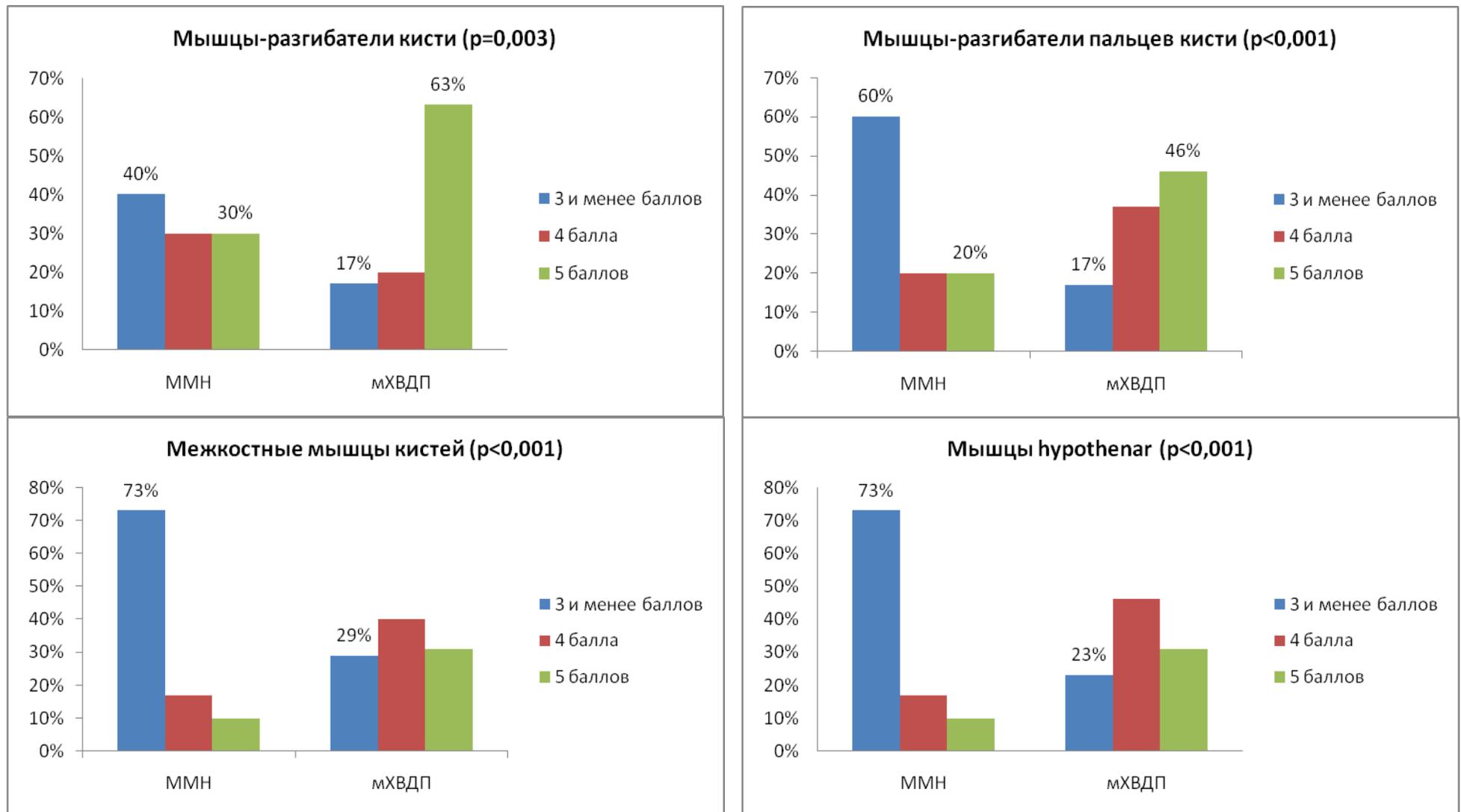


Рисунок 3.14. Анализ распределения парезов мышц дистальных отделов верхних конечностей у пациентов

1 и 2 групп.



Рисунок 3.15. Двусторонняя асимметричная слабость мышц-разгибателей кистей и пальцев у пациента с мультифокальной моторной нейропатией.

Анализ выраженности двигательных нарушений, проведенный с использованием оценочных шкал, у пациентов 1 и 2 групп представлен в табл. 3.15. Во всех случаях при ММН выраженность парезов и инвалидизации оказалась статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Таблица 3.15. Степень выраженности парезов у пациентов 1 и 2 групп (Me [LQ; UQ]).

Шкала оценки	ММН	мХВДП	<i>p</i>
MRC (общий балл)	53 [49; 57]	58 [55 ; 59]	0,004
INCAT (балл оценки ВК)	3 [2; 3]	2 [1; 2]	0,001
INCAT (балл оценки НК)	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0,048
INCAT (общий балл)	3,5 [2; 5]	2 [1; 3]	<0,001
MMN-RODS (балл на фоне эффекта ВВИГ)	38,5 [29; 46]	47 [41; 48]	0,028
MMN-RODS (балл вне эффекта ВВИГ)	35,5 [26; 38]	43 [36; 47]	0,005

Таким образом, несмотря на кажущуюся схожесть паттерна двигательных нарушений рассматриваемых хронических дизиммунных множественных нейропатий, при ММН отмечены следующие характерные клинические отличительные особенности: «холодовой» парез ($p < 0,001$), большее вовлечение мышц-разгибателей кисти/пальцев и ульнарной группы мышц кистей ($p < 0,05$), значимо более частое поражение нижних конечностей с нарушением ходьбы (степпаж) ($p < 0,05$), а также большая степень выраженности парезов в целом ($p < 0,05$).

Учитывая, что у пациентов с ММН и мХВДП при осмотре отмечается большее вовлечение верхних конечностей (верхний асимметричный дистальный парепарез), проведен сравнительный анализ функции моторных волокон длинных периферических нервов рук (табл. 3.16.).

Сравнительный анализ величин латентностей и длительностей дМ-ответов с мышц-собственных разгибателей указательных пальцев кистей (m.EIP), с коротких мышц-отводящих большие пальцы кистей (m.APB) и с мышц-отводящих мизинцы кистей (m.ADM) не выявил значимых различий ($p > 0,05$). При этом амплитуды дМ-ответов с m.EIP, m.APB и m.ADM у пациентов с ММН оказались ниже, чем при мХВДП со статистически значимой разницей с m.ADM с одной из сторон и с m.EIP с двух сторон ($p < 0,05$), что коррелировало с клинической картиной – радиальная и ульнарная группы мышц при ММН оказались в большей степени клинически вовлечены по сравнению с больными с мХВДП; суммарный балл оценки выраженности парезов у пациентов 1 группы также оказался значимо выше, чем во 2й группе.

Величины скоростей проведения по моторным волокнам (СПм) локтевых и лучевых нервов в обеих группах оказались в пределах нормы (> 50 м/с) без значимых различий. При этом при исследовании срединных нервов у пациентов с мХВДП с одной из сторон регистрировались значимо более низкие величины СПм по сравнению с больными с ММН (табл. 3.16.).

Таким образом, при сопоставлении параметров исследования моторных волокон нервов рук у пациентов с ММН и мХВДП нами были получены данные, которые коррелировали с клинической картиной, однако значимых различий, позволяющих дифференцировать рассматриваемые ХДН, кроме величин СПм срединных нервов, получено не было.

Проведен отдельный углубленный анализ характеристик моторных блоков проведения, регистрируемых при исследовании двигательных волокон срединных и локтевых нервов рук (БП по лучевому нерву не оценивались в связи с особенностями исследования данного нерва).

Таблица 3.16. Сравнительный анализ параметров исследования моторных волокон нервов рук у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]).

ЭНМГ параметр Единица измерения	Исследуемый нерв (норма)	Сторона	1 группа	2 группа	<i>p</i>
Латентность дМ-ответа, мс	Срединный нерв (N<3,5)	D	3,5 [3,3; 4,1]	3,6 [3,1; 4,2]	0,89
		S	3,6 [3,2; 3,9]	3,3 [3,0; 3,6]	0,15
	Локтевой нерв (N<3,0)	D	3,0 [2,5; 3,3]	2,8 [2,3; 3,1]	0,22
		S	2,9 [2,5; 3,4]	2,6 [2,4; 3,0]	0,11
	Лучевой нерв (N<3,5)	D	2,1 [2,0; 2,7]	2,1 [1,8; 2,4]	0,4
		S	2,4 [2,2; 2,7]	2,3 [1,9; 2,8]	0,55
Амплитуда дМ-ответа, мВ	Срединный нерв (N>5,0)	D	4,9 [0,6; 7,6]	6,8 [5,1; 7,4]	0,16
		S	5,1 [1,6; 7,9]	6,0 [4,5; 7,3]	0,33
	Локтевой нерв (N>6,0)	D	5,0 [1,3; 7,2]	6,8 [5,1; 8,1]	0,02
		S	5,4 [2,0; 7,9]	6,6 [4,3; 7,6]	0,18
	Лучевой нерв (N>3,5)	D	3,4 [2,0; 4,3]	4,3 [3,5; 4,8]	0,02
		S	2,7 [1,4; 4,3]	3,8 [3,4; 4,6]	0,03
Длительность дМ-ответа, мс	Срединный нерв	D	6,0 [5,4; 6,4]	6,0 [5,3; 6,3]	0,78
		S	5,9 [5,2; 6,8]	6,1 [5,6; 6,5]	0,66
	Локтевой нерв	D	5,7 [5,2; 6,5]	5,6 [5,2; 6,6]	0,78
		S	5,6 [5,1; 6,6]	6,0 [5,3; 6,8]	0,41
	Лучевой нерв	D	6,9 [6,5; 7,5]	7,3 [6,7; 8,1]	0,25
		S	7,5 [6,8; 8,1]	7,6 [7,0; 8,6]	0,31

Примечание: D – справа; S – слева; СПм-скорость проведения по моторным волокнам.

Таблица 3.16. Сравнительный анализ параметров исследования моторных волокон нервов рук у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]) (продолжение).

ЭНМГ параметр Единица измерения	Исследуемый нерв (норма)		Сторона	1 группа	2 группа	<i>p</i>
СПм, м/с; (N>50)	Срединный нерв	Предплечье	D	53 [50; 57]	47 [31; 53]	0,01
			S	52 [42; 56]	46 [35; 52]	0,10
		Локтевой сгиб	D	63 [54; 69]	55 [37; 63]	0,09
			S	62 [56; 67]	52 [41; 59]	0,01
		Проксимальный отдел	D	58 [53; 65]	54 [43; 63]	0,41
			S	63 [59; 76]	58 [52; 65]	0,02
	Локтевой нерв	Предплечье	D	58 [52; 66]	54 [43; 67]	0,58
			S	56 [51; 67]	55 [42; 63]	0,21
		Локтевой сустав	D	52 [45; 58]	45 [38; 53]	0,14
			S	50 [40; 58]	45 [33; 55]	0,08
		Плечо	D	59 [54; 63]	56 [41; 61]	0,12
			S	60 [53; 70]	56 [46; 64]	0,26
		Проксимальный отдел	D	61 [57; 67]	56 [49; 60]	0,07
			S	64 [57; 79]	58 [51; 74]	0,27
	Лучевой нерв	Предплечье	D	55 [52; 57]	53 [40; 58]	0,08
			S	58 [49; 67]	56 [43; 62]	0,36
		Нижняя треть плеча	D	67 [54; 75]	61 [54; 68]	0,06
			S	67 [61; 80]	69 [58; 77]	0,77
		Верхняя треть плеча	D	79 [71; 89]	70 [59; 87]	0,1
			S	71 [61; 83]	60 [53; 83]	0,3
		Проксимальный отдел	D	79 [62; 87]	69 [60; 84]	0,45
			S	86 [64; 95]	74 [61; 86]	0,42

Примечание: D – справа; S – слева; СПм-скорость проведения по моторным волокнам.

У пациентов 1 группы при исследовании моторных волокон срединных и локтевых нервов рук БП от 40 до 53% случаев регистрировались на предплечье; в единичных случаях на плече, и у каждого пятого пациента (до 20%) – в проксимальном отделе (точка Эрба). При этом у пациентов 2 группы БП по моторным волокнам срединных и локтевых нервов практически с одинаковой частотой выявлялись как на предплечье, так и в проксимальных отделах (табл. 3.17.; рис. 3.16.). Тем не менее, статистически значимых различий в локализации БП между группами получено не было ($p>0,05$).

Таблица 3.17. Сравнительный анализ локализации блока проведения у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (n, %)

Локализация		Правая сторона			Левая сторона		
		1 группа	2 группа	<i>p</i>	1 группа	2 группа	<i>p</i>
Срединный нерв	Предплечье	12 (40%)	10 (29%)	0,4	12 (40%)	13 (37%)	1,0
	Плечо	2 (7%)	1 (3%)	0,6	2 (7%)	6 (17%)	0,3
	Точка Эрба	5 (17%)	8 (23%)	0,7	5 (17%)	8 (23%)	0,7
Локтевой нерв	Предплечье	16 (53%)	12 (34%)	0,1	12 (40%)	17 (49%)	0,6
	Локтевой сгиб	1 (3%)	0 (0%)	0,5	0 (0%)	1 (3%)	1,0
	Плечо	0 (0%)	1 (3%)	1,0	4 (13%)	2 (6%)	0,4
	Точка Эрба	3 (10%)	11 (31%)	0,1	6 (20%)	7 (20%)	1,0

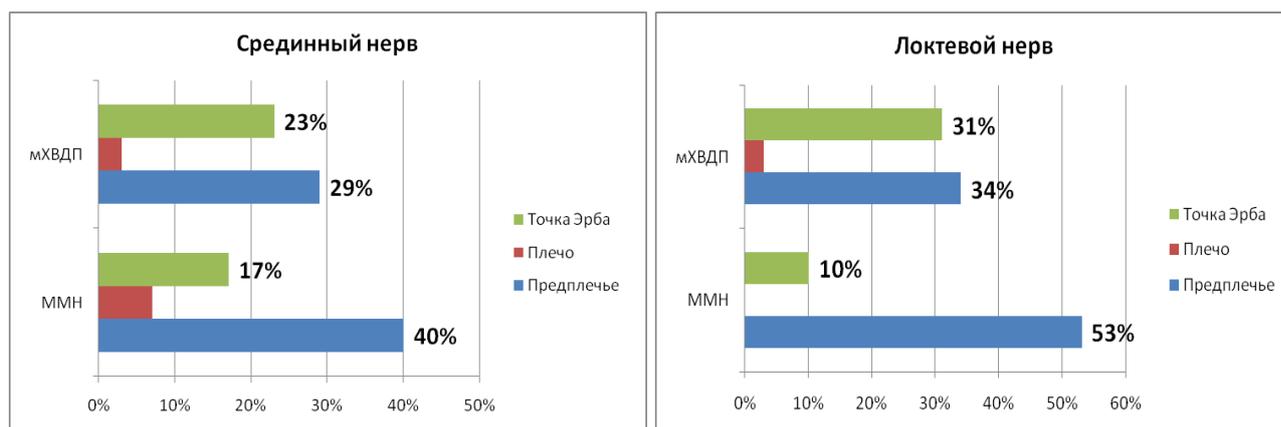


Рисунок 3.16. Локализация блока проведения по моторным волокнам срединного и локтевого нервов справа у пациентов с ММН и мХВДП (%).

Статистически значимых различий по степени БП (%) у пациентов 1 и 2 групп также выявлено не было (табл. 3.18.).

Таблица 3.18. Сравнительный анализ степени блока проведения у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (%; Ме [LQ; UQ]).

Локализация блока проведения		Правая сторона			Левая сторона		
		1 группа	2 группа	<i>p</i>	1 группа	2 группа	<i>p</i>
Срединный нерв	Предплечье	50 [43; 79]	69 [54; 90]	0,08	71 [47; 80]	54 [44; 70]	0,4
	Плечо	60 [47; 72]	42 [42; 42]	0,2	57 [48; 66]	44 [42; 73]	0,5
	Проксимальный отдел	75 [64; 89]	49 [40; 68]	0,1	75 [66; 91]	61 [50; 78]	0,2
Локтевой нерв	Предплечье	49 [39; 63]	60 [49; 80]	0,1	55 [45; 61]	58 [49; 68]	0,4
	Плечо	-	80 [80; 80]	-	46 [31; 74]	63 [47; 79]	0,6
	Проксимальный отдел	50 [50; 91]	63 [47; 83]	0,9	81 [53; 93]	60 [46; 96]	0,7

Таким образом, при рутинном исследовании достоверных различий по локализации и степени БП по моторным волокнам нервов рук у пациентов с ММН и мХВДП получено не было.

Клинико-нейрофизиологическая характеристика сенсорных нарушений у пациентов с ММН и мХВДП.

В ходе сравнительного анализа субъективных сенсорных нарушений по шкале NTSS-9 у пациентов 2 группы был отмечен статистически значимо больший суммарный балл ($p < 0,001$) (табл. 3.19.). Кроме того, пациенты с мХВДП значимо чаще предъявляли жалобы на чувствительные нарушения разного характера ($p < 0,05$). Жалобы на болевой синдром и автономные нарушения предъявляли единичные пациенты в обеих группах ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что треть пациентов 1 группы предъявляла жалобы на чувствительные нарушения в конечностях (табл. 3.19.), при неврологическом осмотре объективные нарушения поверхностной болевой и тактильной чувствительности отсутствовали. При этом у подавляющего большинства пациентов 2 группы выявлялись нарушения поверхностной чувствительности ($p < 0,001$) (табл. 3.20.). Напротив, значимых различий при проверке вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц в обеих группах выявлено не было: у большинства пациентов 1 и 2 групп в руках вибрационная чувствительность не была снижена, тогда как при исследовании ног – нарушения отмечались у пациентов 1 и 2 групп в 53 и 77% случаях соответственно (табл. 3.20.).

Таким образом, у пациентов при мХВДП статистически значимо чаще выявлялись субъективные (по данным шкалы NTSS-9) и объективные (по данным клинического осмотра) чувствительные нарушения. При этом снижение вибрационной чувствительности в нижних конечностях выявлялось одинаково часто как при ММН, так и при мХВДП.

Таблица 3.19. Сравнительный анализ субъективных сенсорных нарушений пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа).

Характеристика		1 группа	2 группа	<i>p</i>
NTSS-9 (балл), Me [LQ; UQ]		0 [0; 2]	6,3 [3; 9]	<0,001
Жалобы на	онемение, n (%)	8 (27%)	31 (89%)	<0,001
	парестезии, n (%)	5 (17%)	32 (91%)	<0,001
	жжение, n (%)	0 (0%)	11 (31%)	0,001
	стреляющие боли, n (%)	1 (3%)	2 (6%)	1,000
	ноющие боли, n (%)	0 (0%)	5 (14%)	0,057
Вегетативные нарушения	Вариабельность артериального давления, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	1,000
	Нарушения работы ЖКТ, n (%)	2 (7%)	3 (9%)	1,000
	Дизурия, n (%)	1 (3%)	0 (0%)	0,462
	Нарушения либидо/потенции, n (%)	3 (10%)	0 (0%)	0,093
	Потливость/сухость кожи, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	1,000

Таблица 3.20. Сравнительная анализ объективных сенсорных нарушений у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (n, %).

Характеристика		1 группа	2 группа	<i>p</i>
Снижение поверхностной (болевой, тактильной) чувствительности	Верхние конечности	1 (3%)	30 (86%)	<0,001
	Нижние конечности	0 (0%)	26 (74%)	<0,001
Снижение глубокой (вибрационной) чувствительности	Верхние конечности	4 (13%)	7 (20%)	0,526
	Нижние конечности	16 (53%)	27 (77%)	0,065

Учитывая, что у пациентов с ММН и мХВДП при осмотре отмечается большее вовлечение верхних конечностей (верхний асимметричный дистальный парез), проведен сравнительный анализ функции сенсорных волокон длинных нервов рук (табл. 3.21.).

ПДСН при исследовании сенсорных волокон длинных нервов рук регистрировался у всех пациентов 1 группы, и у подавляющего большинства (80%) больных 2 группы. Статистически значимых различий величин латентностей ПДСН и СПс в обеих группах выявлено не было; указанные параметры исследования сенсорных волокон нервов рук соответствовали нормативным значениям. При этом средние величины амплитуд ПДСН, регистрируемых при исследовании сенсорных волокон нервов рук, оказались значимо ниже у пациентов 2 группы ($p < 0,001$) (табл. 3.21.).

В трети случаев ($n=10/30$; 33%) у пациентов 1 группы (ММН) было отмечено снижение амплитуд ПДСН ниже нормативных значений (< 15 мкВ). Сравнительный анализ данных пациентов группы 1А (с низкой амплитудой ПДСН) и группы 1Б (с нормальной амплитудой ПДСН) показал, что средняя длительность заболевания в группе 1А статистически значимо больше по сравнению с группой 1Б – соответственно 13 [10,0; 16,0] и 8 [6,0; 11,5] лет ($p=0,014$); время от дебюта заболевания до начала лечения в группе 1А также оказалось больше по сравнению с группой 1Б, однако без значимой разницы ($p > 0,05$): 9,0 [5,0; 10,0] и 5,0 [2,0; 7,0] соответственно ($p=0,22$).

Таким образом, у пациентов с мХВДП при исследовании сенсорных волокон нервов рук амплитуды ПДСН оказались статистически значимо ниже, чем у больных с ММН. В то же время у трети пациентов с ММН, с катамнезом болезни 13 [10,0; 16,0] лет и задержкой в инициации патогенетической терапии 9,0 [5,0; 10,0] лет, также регистрировались низкие амплитуды ПДСН. Анализ других параметров исследования сенсорных волокон (латентность ПДСН и СПс) не показал значимых различий.

Таблица 3.21. Сравнительный анализ параметров исследования сенсорных волокон нервов рук у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]).

ЭНМГ параметр	Исследуемый нерв и нормативные значения	Сторона исследования	1 группа	2 группа	<i>p</i>	
Число пациентов с зарегистрированными ПДСН, чел. (%)	Срединный нерв	D	30 (100%)	30 (86%)	0,05	
		S	30 (100%)	29 (83%)	0,03	
	Локтевой нерв	D	30 (100%)	28 (80%)	0,01	
		S	30 (100%)	22 (63%)	<0,001	
	Лучевой нерв	D	29 (97%)	31 (89%)	0,4	
		S	30 (100%)	30 (86%)	0,05	
	Латентность ПДСН, мс	Срединный нерв (N<3,0)	D	2,5 [2,2; 2,7]	2,6 [2,4; 2,7]	0,1
			S	2,5 [2,3; 2,7]	2,5 [2,4; 2,7]	0,2
Локтевой нерв (N<3,0)		D	2,0 [2; 2,3]	2,2 [2,0; 2,5]	0,1	
		S	2,0 [1,9; 2,2]	2,2 [2,0; 2,5]	0,2	
Лучевой нерв (N<3,0)		D	1,6 [1,5; 1,8]	1,8 [1,5; 1,9]	0,1	
		S	1,6 [1,5; 1,7]	1,7 [1,5; 1,9]	0,3	

Примечание: ПДСН - потенциал действия сенсорных нервов; СПс - скорость проведения по сенсорным волокнам; D – справа; S – слева.

Таблица 3.21. Сравнительный анализ параметров исследования сенсорных волокон нервов рук у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]) (продолжение).

ЭНМГ параметры	Исследуемый нерв и нормативные значения	Сторона исследования	1 группа	2 группа	<i>p</i>
Амплитуда ПДСН, мкВ	Срединный нерв (N>15,0)	D	22,8 [15,4; 27,1]	7,3 [3,4; 14,6]	<0,001
		S	30 [16,4; 38,9]	10,7 [3; 20,5]	<0,001
	Локтевой нерв (N>15,0)	D	16,8 [11,6; 27,4]	4,7 [1,3; 11,3]	<0,001
		S	19,9 [12,5; 31,2]	4,2 [0; 12,4]	<0,001
	Лучевой нерв (N>15,0)	D	20,5 [14,2; 29,6]	8,9 [3,9; 14,2]	<0,001
		S	22 [15,5; 29,3]	9,4 [5,2; 17,3]	<0,001
СПс, м/с	Срединный нерв (N>50)	D	64 [58,5; 68,7]	58,9 [55,8; 66]	0,06
		S	62,9 [56,7; 67,6]	60,4 [57,7; 65]	0,2
	Локтевой нерв (N>50)	D	60,4 [56,2; 65]	60 [52,3; 64,3]	0,4
		S	60,4 [55,1; 65,9]	59,8 [57; 66,3]	0,6
	Лучевой нерв (N>50)	D	67,2 [63,3; 73,4]	67 [60,4; 73]	0,6
		S	68,2 [62,9; 78,9]	70 [64,3; 75,6]	0,6

Примечание: ПДСН - потенциал действия сенсорных нервов; СПс - скорость проведения по сенсорным волокнам; D – справа; S – слева.

Сравнительный анализ сонографических изменений у пациентов с ММН и мХВДП.

Учитывая, что у пациентов с ММН и мХВДП при осмотре отмечается большее вовлечение верхних конечностей (верхний асимметричный дистальный парепарез), проведен сравнительный анализ сонографических изменений при исследовании длинных периферических нервов рук (табл. 3.22.).

В ходе сравнительного анализа величин площадей поперечного сечения (ППС) нервов рук у пациентов 1 и 2 групп при пороговом уровне значимости менее 0,05 достоверные изменения выявлялись в 34 точках (73,9%), в этой связи пороговый уровень значимости был повышен до 0,005, что позволило сократить количество точек, в которых выявлялись значимые различия, до 12 (26%) (табл. 3.22.).

У пациентов 2 группы (мХВДП) по сравнению с 1 (ММН) значения средней величины ППС срединного нерва с одной из сторон оказались значимо выше при исследовании нерва на уровне нижней и верхней трети предплечья, на уровне локтевого сгиба, нижней и верхней трети плеча и с двух сторон в подмышечной области ($p < 0,005$). При визуализации локтевого нерва подобные изменения наблюдались на уровне верхней трети предплечья, плеча и в подмышечной области с одной из сторон исследования ($p < 0,005$); при исследовании лучевого нерва - на уровне средней и верхней трети плеча с одной стороны ($p < 0,005$) (табл. 3.22.).

Таблица 3.22. Сравнительный анализ сонографических изменений длинных нервов рук у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]).

Уровень исследования		Норма ППС, мм ²	Сторона	1 группа ППС, мм ²	2 группа ППС, мм ²	<i>p</i>	
Срединный нерв	Лучезапястный сустав		D	8,3 [7,5; 9,7]	8,9 [7,3; 11,3]	0,6	
			S	8,4 [7,5; 9,9]	9,3 [7,9; 10,3]	0,3	
	Предплечье	Нижняя 1/3	<10	D	7,4 [6,3; 8,7]	8,6 [7; 10,1]	0,1
				S	6,6 [5,8; 8,5]	9,3 [7,8; 11,1]	0,001
		Средняя 1/3		D	6,7 [6; 8,2]	7,7 [6,7; 10,7]	0,01
				S	7,4 [6,3; 8,8]	8,9 [7,1; 12,4]	0,04
		Верхняя 1/3		D	6,3 [5,2; 7,4]	8,7 [6,7; 13,2]	<0,001
				S	7,5 [6,1; 9,2]	9,1 [6,7; 12,2]	0,04
	Локтевой сгиб		<12,5	D	8,3 [7,1; 10,7]	11 [8,1; 13,3]	0,006
				S	8,1 [6,9; 10,1]	12 [7,9; 16,6]	0,001
	Плечо	Нижняя 1/3	<12	D	11 [9; 15,2]	13,7 [9,8; 20]	0,04
				S	11 [8,6; 12,3]	14 [11,3; 23]	0,003
		Средняя 1/3		D	12,5 [9; 15,2]	14,3 [10; 20]	0,07
				S	10,7 [8,7; 13]	13,8 [9,8; 20]	0,006
		Верхняя 1/3		D	11 [9,8; 12,4]	14,7 [12; 20]	0,004
				S	10,5 [9,7; 13]	13,7 [8,7; 20]	0,035
	Подмышечная ямка		<12	D	12 [10,2; 15]	17 [12; 26,7]	0,004
				S	10,3 [9; 13,1]	16,6 [11; 22]	<0,001

Примечание: 1/3 – треть; ППС-площадь поперечного сечения; D – исследование справа; S – исследование слева.

Таблица 3.22. Сравнительный анализ сонографических изменений длинных нервов рук у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]) (продолжение).

Уровень исследования		Норма ППС, мм ²	Сторона	1 группа ППС, мм ²	2 группа ППС, мм ²	<i>p</i>	
Локтевой нерв	Лучезапястный сустав	<6	D	5,3 [4,3; 6,6]	5,4 [4,6; 6,7]	0,7	
			S	5,3 [4,2; 6,3]	6,1 [5,2; 6,9]	0,05	
	Предплечье	<8,5	Нижняя 1/3	D	6,1 [4,7; 6,9]	6,6 [4,9; 7,6]	0,24
				S	5,4 [4,7; 6,6]	6,6 [5,3; 8,9]	0,01
			Средняя 1/3	D	6,3 [5,3; 7,5]	7,6 [5,5; 9]	0,05
				S	6 [5,1; 6,7]	6,9 [5,3; 10,7]	0,03
			Верхняя 1/3	D	6 [5,2; 8,3]	7,1 [5,8; 8,7]	0,1
				S	5,9 [5,1; 7]	7,5 [6,3; 10]	0,001
	Локтевой сустав	<10	D	8,1 [6,7; 11]	9,3 [7,1; 10,4]	0,6	
			S	8,3 [6,2; 9,5]	9,8 [6,8; 12]	0,02	
	Плечо	<9,5	Нижняя 1/3	D	7,6 [6,5; 9,3]	9,9 [6,8; 15,2]	0,02
				S	7,4 [5,8; 9,6]	8,7 [7,1; 13]	0,02
			Средняя 1/3	D	8,4 [6,7; 9,2]	10,7 [7,3; 14]	0,04
				S	8,4 [6,3; 10,6]	9,9 [6,8; 13,3]	0,1
			Верхняя 1/3	D	7,6 [6,3; 9,8]	10,9 [7,7; 15,6]	0,003
				S	8,1 [7; 9,1]	10,1 [7,8; 13,7]	0,007
	Подмышечная ямка	<9,5	D	7,7 [6,4; 11]	11,6 [7,9; 17,9]	0,002	
			S	8,5 [6,6; 9,8]	10,8 [8,1; 17,2]	0,008	

Примечание: 1/3 – треть; ППС-площадь поперечного сечения; D – исследование справа; S – исследование слева.

Таблица 3.22. Сравнительный анализ сонографических изменений длинных нервов рук у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]) (продолжение).

Уровень исследования		Норма ППС, мм ²	Сторона	1 группа ППС, мм ²	2 группа ППС, мм ²	<i>p</i>		
Лучевой нерв	Локтевой сгиб		D	6,7 [5; 7,8]	8,6 [5,7; 10,1]	0,01		
			S	8,1 [6; 11,4]	9,7 [7,4; 12]	0,04		
	Плечо	Нижняя 1/3	<6	D	6,8 [5,4; 8,4]	8,3 [5,7; 9,2]	0,1	
				S	7,3 [5,6; 8,4]	8,1 [6,3; 11,2]	0,07	
				Средняя 1/3	D	6,3 [5; 8,1]	7,7 [5,5; 10,5]	0,04
					S	6 [5,3; 7,4]	8,6 [6,3; 11]	0,002
				Верхняя 1/3	D	7,8 [6,1; 9,9]	9,4 [7,9; 14,2]	0,004
					S	7,7 [6,4; 8,9]	9,6 [7,1; 13,3]	0,04
	Подмышечная ямка	<6	D	7,8 [6,7; 10,7]	10,8 [7; 16,1]	0,03		
			S	7,7 [6,7; 10,3]	9,6 [8,2; 15,3]	0,006		

Примечание: 1/3 – треть; ППС-площадь поперечного сечения; D – исследование справа; S – исследование слева.

Учитывая, что наиболее часто разница между группами была получена при исследовании срединного нерва на разных уровнях, для оценки возможностей использования значения величины ППС срединного нерва в дифференциальном диагнозе между ММН и мХВДП проведен ROC-анализ. Учитывались модели с AUROC более 0,700. Пороговой величиной ППС срединного нерва, исследованного с одной из сторон, имеющей значимость в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП и указывающей в пользу последней, оказалось значение (рис. 3.17., 3.18.):

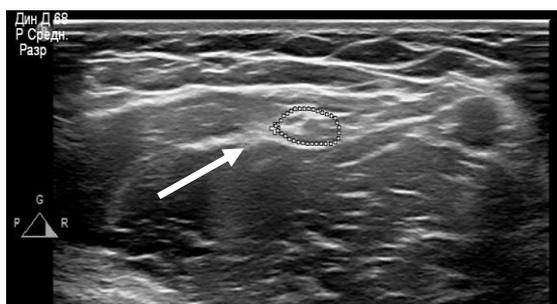
- на уровне нижней трети предплечья $\geq 8,10$ мм² (AUROC=0,741; 95% ДИ 0,619-0,863; чувствительность 74%; специфичность 73%) (рис.3.18.а);

- на уровне верхней трети предплечья справа $\geq 7,25 \text{ мм}^2$ (AUROC=0,766; 95% ДИ 0,651-0,880; чувствительность 71%; специфичность 70%) (рис.3.18.б);
- на уровне локтевого сгиба $\geq 9,9 \text{ мм}^2$ (AUROC=0,731; 95% ДИ 0,607-0,855; чувствительность - 63%; специфичность - 73%) (рис.3.18.в);
- на уровне нижней трети плеча $\geq 11,65 \text{ мм}^2$ (AUROC=0,712; 95% ДИ 0,581-0,832; чувствительность - 71%; специфичность - 70%) (рис.3.18.г);
- на уровне верхней трети плеча $\geq 12,55 \text{ мм}^2$ (AUROC=0,707; 95% ДИ 0,574-0,841; чувствительность - 71%; специфичность - 77%) (рис.3.18.д);
- в подмышечной области $\geq 12,6 \text{ мм}^2$ (AUROC=0,760; 95% ДИ 0,638-0,882; чувствительность - 71%; специфичность - 70%) (рис.3.18.е).

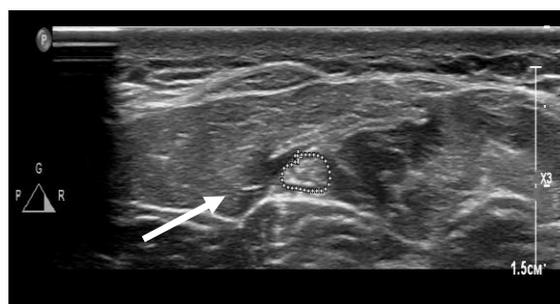
Пациент с мХВДП

Пациент с ММН

УЗ-исследование срединного нерва на уровне нижней трети предплечья

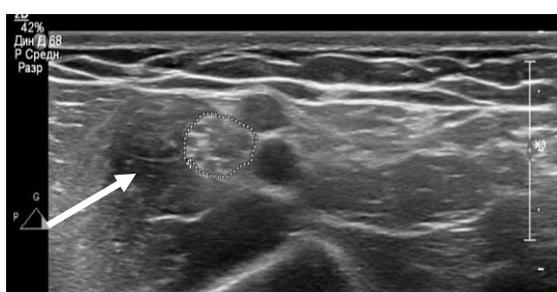


ППС = $14,2 \text{ мм}^2$

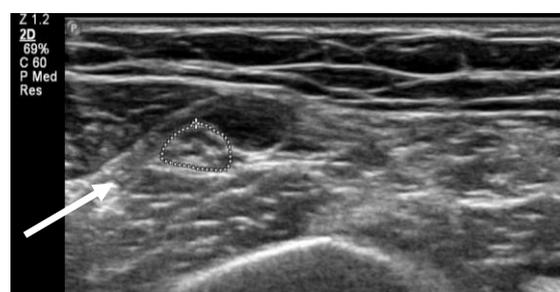


ППС = $8,4 \text{ мм}^2$

УЗ-исследование срединного нерва на уровне верхней трети плеча



ППС = $27,6 \text{ мм}^2$



ППС = $11,4 \text{ мм}^2$

Рисунок 3.17. Пример величин ППС срединных нервов, выявленных при УЗ-исследовании, у пациентов с мХВДП и ММН.

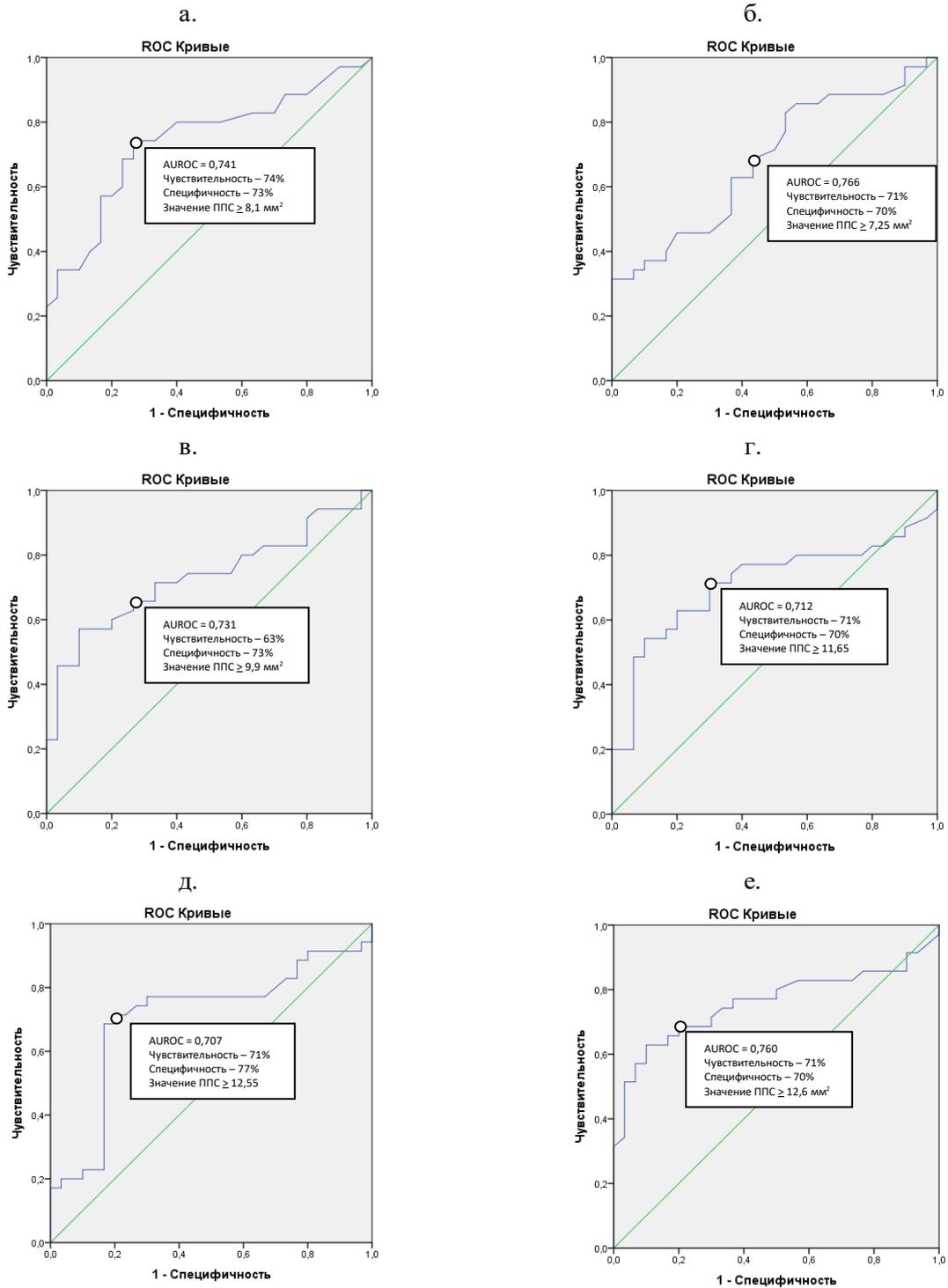


Рисунок 3.18. ROC-анализ значимости величины ППС срединного нерва на разных уровнях исследования в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП

- а. - на уровне нижней трети предплечья; б. - на уровне верхней трети предплечья;
 в. - на уровне локтевого сгиба; г. - на уровне нижней трети плеча;
 д. - на уровне верхней трети плеча; е. - в подмышечной области.

Увеличение диаметра спинномозговых нервов и ППС стволов плечевых сплетений при УЗИ данных структур выявлено у 26/30 (87%) пациентов с ММН и у 32/35 (94%) с мХВДП. У пациентов 2 группы (мХВДП) по сравнению с 1 группой (ММН) значения средней величины диаметра спинномозговых нервов и ППС стволов плечевых сплетений с одной из сторон оказались значимо больше (табл. 3.23.). Статистически значимая разница среднего значения ППС была отмечена при УЗ-исследовании на уровне среднего и нижнего стволов плечевых сплетений с одной из сторон; а также при поперечном сканировании области надключичной ямки ($p < 0,01$).

Таблица 3.23. Сравнительный анализ сонографических изменений спинномозговых нервов и плечевых сплетений у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]).

Уровень исследования		Сторона	1 группа	2 группа	<i>p</i>
Спинальный нерв; диаметр (мм)	C5	справа	8,1 [7,5; 9,4]	9,3 [8,2; 14,8]	0,02
		слева	8,6 [7,3; 11,2]	10,2 [7; 16,7]	0,17
	C6	справа	11,4 [9; 17,7]	14,7 [10; 20,5]	0,13
		слева	12,6 [9,5; 14,5]	14,2 [11,9; 26,6]	0,02
	C7	справа	10,7 [9,4; 16,4]	13,5 [10,9; 19,8]	0,04
		слева	13,2 [9,6; 15,7]	15,6 [12; 27,2]	0,04

Примечание: ППС – площадь поперечного сечения.

Таблица 3.23. Сравнительный анализ сонографических изменений спинномозговых нервов и плечевых сплетений у пациентов с ММН (1 группа) и мХВДП (2 группа) (Me [LQ; UQ]) (продолжение).

Уровень исследования		Сторона	1 группа	2 группа	<i>p</i>
Стволы плечевого сплетения, ППС (мм ²)	Верхний ствол (N<8)	справа	7,8 [6,2; 11,1]	9,8 [7,1; 15,6]	0,12
		слева	7,1 [5,4; 11,6]	11 [6,9; 21,3]	0,07
	Средний ствол (N<8)	справа	12,1 [9,3; 15,7]	16,5 [11,2; 26,1]	0,04
		слева	10,2 [8,4; 15,9]	16,7 [11,7; 29,1]	0,009
	Нижний ствол (N<8)	справа	12,0 [9,1; 14,7]	15,4 [10,1; 20,8]	0,09
		слева	13,2 [9,9; 15,3]	17,5 [11,7; 26,5]	0,004
Надключичная область; ППС (мм ²)		справа	66,1 [58,8; 98]	83,5 [66,2; 115]	0,02
		слева	70,3 [54,9; 90,6]	101 [74,6; 125]	0,002

Примечание: ППС – площадь поперечного сечения.

Следует отметить, что сонографические изменения в обеих группах ожидаемо носили асимметричный характер, учитывая патофизиологические и клинические особенности рассматриваемых ХДН.

Таким образом, у пациентов с мХВДП по сравнению с ММН при УЗИ длинных периферических нервов рук, спинномозговых нервов и стволов плечевых сплетений отмечены значимо большие величины ППС и диаметров. Определены пороговые значения ППС срединных нервов на разных уровнях исследования, имеющие значимость в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП.

3.5. Острый дебют хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии: гетерогенность клинико-нейрофизиологической картины и дифференциальный диагноз с синдромом Гийена-Барре.

В данный этап исследования был включен 31 пациент с достоверным диагнозом оХВДП (группа 1) и 35 пациентов с СГБ (группа 2) (табл. 3.24.). Статистической разницы по полу и возрасту между 1 и 2 группами отмечено не было.

Таблица 3.24. Демографическая характеристика пациентов, вошедших в исследование.

Характеристика	Группа 1 Пациенты с оХВДП	Группа 2 Пациенты с СГБ
Количество человек, n	31	35
Мужчин : женщин, n	13 : 18	15 : 20
Возраст в остром периоде, годы	29 [23; 49]	34 [27; 48]
Медиана - Me [LQ; UQ] минимум-максимум	18-80	18-65

Всем пациентам с оХВДП (группа 1, n=31) в остром периоде был установлен диагноз «Синдром Гийена-Барре» (G61.0), проводилась патогенетическая терапия – высокообъемный плазмаферез (n=21) и/или высокодозная внутривенная иммунотерапия (n=12). Согласно общемировым рекомендациям диагноз был пересмотрен на «оХВДП» (G61.8) в динамике, на сроке заболевания не менее 8 недель и/или при наличии трех и более волн ухудшения.

3.5.1. Гетерогенность нейрофизиологической картины при оХВДП.

Анализ результатов ЭНМГ-исследования пациентов 1 группы (n=31) в остром периоде показал, что у 14 человек (45%) регистрировался генерализованный сенсо-моторный невральный уровень поражения первично демиелинизирующего характера, имелось соответствие нейрофизиологическим критериям ОВДП (рис. 3.19.). Эти пациенты нами были распределены в подгруппу «ОВДП-подобный дебют оХВДП» (подгруппа 1А). У остальных 17 человек (55%) в остром периоде наблюдался иной характер генерализованного невального поражения: регистрировались блоки проведения возбуждения по моторным волокнам длинных нервов рук и ног в местах, нетипичных для невальной компрессии, при полной интактности сенсорных нервных волокон; картина соответствовала нейрофизиологическим критериям ОМАН с БП (рис. 3.19.). Таким образом, эти пациенты нами были распределены в подгруппу с «ОМАН с БП-подобным дебютом оХВДП» (подгруппа 1Б).

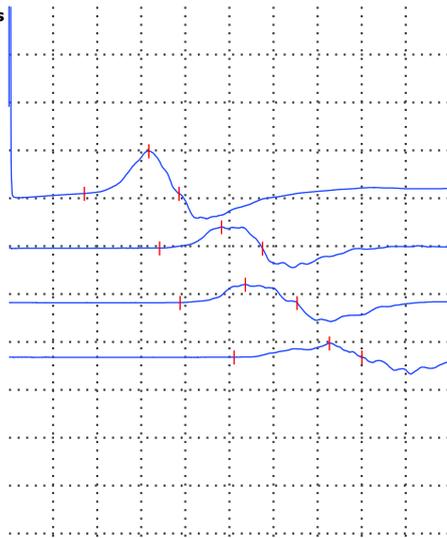
В подгруппах 1А и 1Б группы пациентов с оХВДП отмечено наличие статистически значимой разницы параметров исследования моторных и сенсорных волокон периферических нервов, регистрируемых при первичном нейрофизиологическом обследовании, проведенном в среднем в пределах 3 недель от начала заболевания (табл. 3.25. и 3.26.): в подгруппе 1А величины латентностей дМ-ответов с мышц кисти и стопы оказались значимо выше, величины амплитуд дМ-ответов с мышц кисти и стопы значимо ниже по сравнению с таковыми в подгруппе 1Б; в подгруппе 1А значимо чаще отмечено поражение сенсорных нервных волокон ($p < 0,05$). Учитывая выявленные нейрофизиологические особенности в 1 группе, была сформирована 2 группа сравнения, которую составили пациенты с СГБ: 16 человек с ОВДП (подгруппа 2А) и 19 человек с ОМАН с БП (подгруппа 2Б). Формирование подгрупп сравнения осуществлялось таким образом, чтобы значимых различий по тяжести болезни в остром периоде, полу и возрасту не отмечалось.

Исследование моторных волокон срединного нерва справа

А.

Правый Medianus

Запястье-APB
3mV/D 5ms/D
Локтевой сгиб-APB
3mV/D 5ms/D
Плечо-APB
3mV/D 5ms/D
Точка Эрба-APB
3mV/D 5ms/D

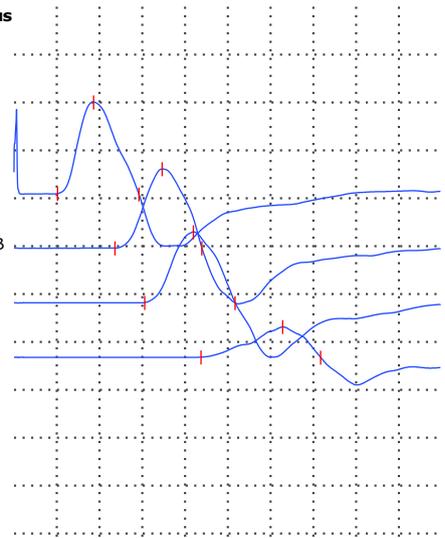


Латентность дМ-ответа - 8,5 мс ($N < 3,5$)
Амплитуда дМ-ответа - 2,7 мВ ($N > 5$)
СПм на уровне предплечья - 25 м/с, локтевого сгиба - 36 м/с, плеча - 48 м/с ($N > 50$)
Дисперсия М-ответа при стимуляции в проксимальных отделах

Б.

Правый Medianus

Запястье-APB
5mV/D 3ms/D
Локтевой сгиб-APB
5mV/D 3ms/D
Плечо-APB
5mV/D 3ms/D
Точка Эрба-APB
5mV/D 3ms/D



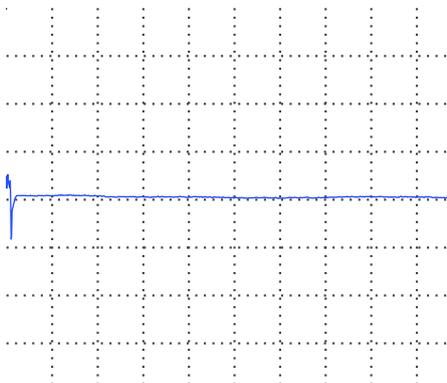
Латентность дМ-ответа - 3,0 мс ($N < 3,5$)
Амплитуда дМ-ответа - 9,5 мВ ($N > 5$)
СПм на уровне предплечья - 57 м/с, локтевого сгиба - 66 м/с, плеча - 68 м/с ($N > 50$)
БП в точке Эрба 50%

Исследование сенсорных волокон срединного нерва справа

А.

Правый Medianus

Запястье-Dig II
50μV/D 2ms/D
Сред: 20

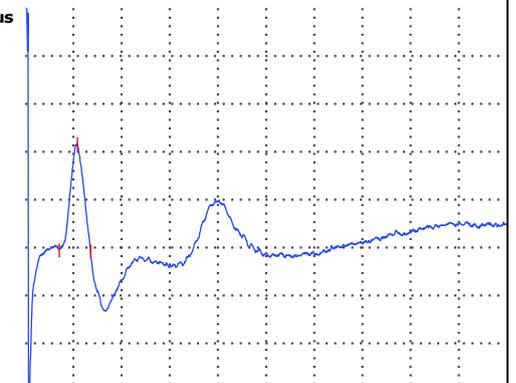


ПДСН не зарегистрирован

Б.

Правый Medianus

Запястье-Dig II
10μV/D 3ms/D
Сред: 22



Латентность ПДСН - 2,13 мс ($N < 3,0$),
Амплитуда ПДСН - 22,5 мВ ($N > 15$),
СПс на уровне кисти - 65 ($N > 50$)

Рисунок 3.19. Пример нейрофизиологических изменений у пациентов с оХВДП в подгруппах 1А (А) и 1Б (Б).

Примечание: дМ-ответ – дистальный моторный ответ, СПм и СПс – скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам соответственно; ПДСН – потенциал действия сенсорного нерва; N – нормативное значение.

При сравнительном количественном анализе ЭНМГ-параметров исследования моторных и сенсорных волокон периферических нервов пациентов подгруппы 1А с больными подгруппы 2А, а также пациентов подгруппы 1Б с больными подгруппы 2Б в остром периоде статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3.25. и 3.26.). Таким образом, в остром периоде пациенты с оХВДП по своей электрофизиологической картине не отличались от тех форм СГБ, которым они были подобны.

Качественный анализ нейрофизиологических изменений в динамике у пациентов подгруппы 1А уже после пересмотра диагноза (на сроке 8-10 недель от дебюта) не продемонстрировал существенных изменений: при повторных ЭНМГ-исследованиях во всех случаях сохранялся генерализованный сенсомоторный невральнй уровень поражения первично демиелинизирующего характера, соответствующий нейрофизиологическим критериям ОВДП и ХВДП, которые не имеют значимых различий. Лишь в восстановительном периоде (на сроке болезни более 12 недель) у пациентов с ОВДП отмечалась положительная динамика с тенденцией к нормализации ЭНМГ-параметров исследования периферических нервов, тогда как в подгруппе 1А существенных изменений отмечено не было, несмотря на начатую терапию ГКС.

Качественный анализ нейрофизиологических изменений в динамике у пациентов подгруппы 1Б показал трансформацию картины во всех случаях – первичное соответствие критериям ОМАН с БП менялось: развивались достоверные признаки генерализованного сенсо-моторного неврального поражения первично демиелинизирующего характера, соответствующего нейрофизиологическим критериям ХВДП (рис. 3.20.); тогда как у пациентов подгруппы 2Б (СГБ, ОМАН с БП), напротив, на фоне терапии отмечался регресс блоков проведения. Подобные изменения нейрофизиологической картины отмечались в подгруппе 2Б на сроке болезни от 2 до 12 недель (Me = 28 дней [20; 35]).

Таблица 3.25. Сравнительный количественный анализ исследования моторных волокон периферических нервов в остром периоде у пациентов с оХВДП и синдромом Гийена-Барре**

n.n.	Группы больных		Группа 1 (оХВДП) n=31		Группа 2 (СГБ) n=35	
	ЭНМГ параметры		Подгруппа 1А ОВДП-подобный дебют (n=14)	Подгруппа 1Б ОМАН с БП-подобный дебют (n=17)	Подгруппа 2А ОВДП (n=16)	Подгруппа 2Б ОМАН с БП (n=11)*
n.medianus	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, чел. (%)		14 (100)	17 (100)	16 (100)	11 (100)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); $N \leq 3,5$		7,3 [5,2; 9]	3,7 [3,2; 5,5]	7,7 [4,45; 11,3]	3,3 [2,8; 3,8]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 3,5$		2,8 [2,1; 3,8]	5,5 [3,9; 7,4]	2,05 [1,2; 5,2]	7,2 [4,5; 8,5]
	Число пациентов с зарегистрированным БП, чел. (%)		1 (7)	17 (100)	0	11 (100)
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, чел. (%)		14 (100)	1 (6)	12 (75)	0
	СПм, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 50$	предплечье	36 [28; 42]	50 [46; 57]	43,5 [38,5; 49,5]	55 [53; 60]
		локтевой сгиб	42 [35; 46]	55 [47; 61]	52 [47,7; 55,5]	65 [60; 70]
n.ulnaris	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, чел. (%)		14 (100)	17 (100)	16 (100)	19 (100)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); $N \leq 3,0$		6 [4,6; 7,2]	3 [2,7; 4,2]	4,85 [3,55; 5,56]	2,9 [2,5; 3,3]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 6,0$		3,9 [2,2; 4,8]	6,4 [4,2; 7,4]	3 [2,15; 5,3]	7 [5,8; 7,8]
	Число пациентов с зарегистрированным БП, чел. (%)		1 (7)	17 (7)	0	11 (100)
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, чел. (%)		14 (100)	1 (6)	12 (75)	0
	СПм, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 50$	предплечье	38 [34; 48]	54 [46; 58]	45,5 [38,2; 54,2]	53,5 [51; 55]
		локоть	38 [33; 51]	53 [42; 57]	39 [34,7; 52,2]	60 [56; 62]
n.pergoneus prof.	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, чел. (%)		10 (71)	17 (100)	15 (94)	11 (100)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); $N \leq 4,0$		8 [5; 13]	4,2 [3,2; 5,1]	8,3 [5,4; 12,75]	3,2 [2,8; 4,2]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 3,0$		1,3 [0,5; 2,6]	3,6 [3,2; 4,8]	1,3 [0,45; 2,7]	4 [2,6; 6,5]
	Число пациентов с зарегистрированным БП, чел. (%)		0	10 (58)	3 (20)	8 (73)
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, чел. (%)		14 (100)	0	11 (73)	0
	СПм, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 40$	голень	33 [28; 36]	43 [37,5; 44,5]	27 [22; 32,5]	42 [41; 44]
		колени	33 [30; 41]	47 [41; 56]	34 [31,5; 39]	56 [47; 64]

n.tibialis	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, чел. (%)	14 (100)	17 (100)	15 (94)	19 (100)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); $N \leq 4,0$	8 [5,8; 15]	4,9 [3,6; 5,8]	6,3 [5,45; 8,1]	3,4 [3,2; 3,6]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 4,0$	2 [1; 4,3]	7,9 [3,2; 11]	1,9 [1,2; 3,2]	6,8 [1,4; 9,5]
	Число пациентов с зарегистрированным БП, чел. (%)	0	17 (100)	2 (13)	10 (52)
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, чел. (%)	14 (100)	0	9 (60)	0
	СПм, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 40$ (голень)	35 [32; 41]	44 [34; 48]	37 [26,5; 40,5]	47 [42; 50]

Примечание: дМ-ответ – дистальный моторный ответ; БП – блок проведения возбуждения; СПм – скорость проведения по моторным волокнам; N – нормативное значение параметра; * не у всех пациентов удалось восстановить протоколы первичного ЭНМГ-исследования; ** $p_{1A-1B} < 0,05$; $p_{1A-2A} > 0,05$; $p_{2A-2B} < 0,05$; $p_{1B-2B} > 0,05$.

Таблица 3.26. Сравнительный количественный анализ исследования сенсорных волокон периферических нервов в остром периоде у пациентов с оХВДП и синдромом Гийена-Барре**

п.п.	Группы больных	Группа 1 (оХВДП) n=31		Группа 2 (СГБ) n=35	
		Подгруппа 1А ОВДП-подобный дебют (n=14)	Подгруппа 1Б ОМАН с БП- подобный дебют (n=17)	Подгруппа 2А ОВДП (n=16)	Подгруппа 2Б ОМАН с БП (n=11)*
n.med ianus	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, чел. (%)	2 (14)	17 (100)	8 (50)	11 (100)
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 15,0$	5 и 7	22 [15; 31]	10 [4,2; 15,5]	19 [8; 42]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 50$	48 и 51	58,5 [54; 61]	53 [52,2; 55]	55,5 [51; 58]
n.ulna ris	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, чел. (%)	2 (14)	17 (100)	8 (50)	11 (100)
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 15,0$	4 и 5,6	22 [10,5; 33]	13 [3,5; 15,5]	20,5 [8,4; 36]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 50$	48 и 51	55 [52; 57]	51,5 [49,2; 54,5]	52 [44; 56]
n.pero neus superf	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, чел. (%)	2 (14)	15 (88)	5 (31)	11 (100)
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 6,0$	2 и 2	9,5 [5,6; 14]	6 [5; 7]	7,8 [6,3; 13]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 40$	37 и 46	46,5 [44; 50]	45 [44; 48]	46 [43; 54]
n.sura lis	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, чел. (%)	2 (14)	15 (88)	7 (44)	11 (100)
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); $N \geq 6,0$	2,5 и 3	9 [4; 30]	4 [2; 5,75]	8,5 [7; 12]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); $N \geq 40$	41 и 42	48 [45; 48]	42 [41,5; 44]	46 [39; 48]

Примечание: ПДСН – потенциал действия сенсорного нерва; СПс – скорость проведения по сенсорным волокнам; N – нормативное значение параметра; * не у всех пациентов удалось восстановить протоколы первичного ЭНМГ-исследования; ** $p_{1A-1B} < 0,05$; $p_{1A-2A} > 0,05$; $p_{2A-2B} < 0,05$; $p_{1B-2B} > 0,05$.

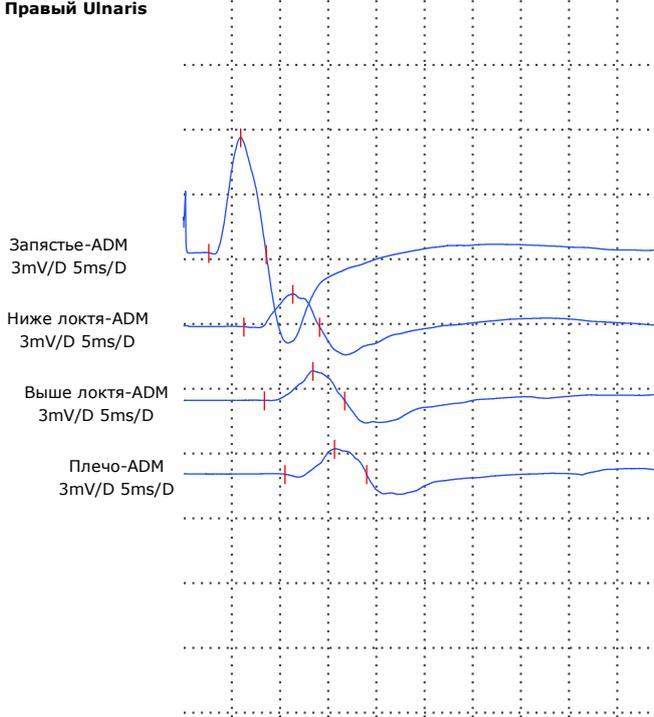
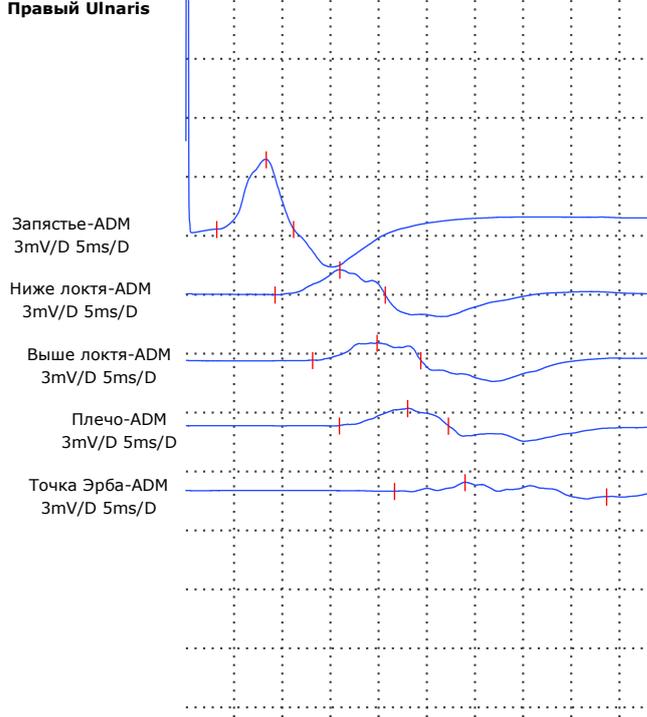
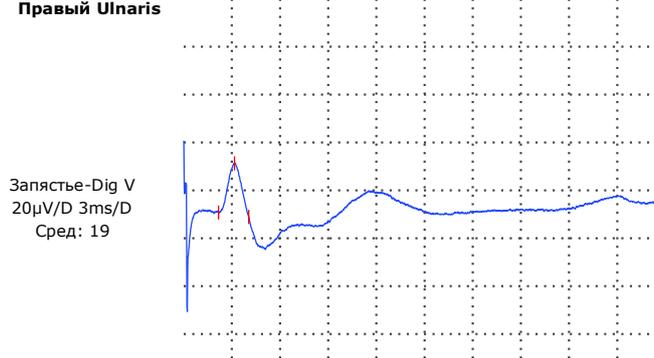
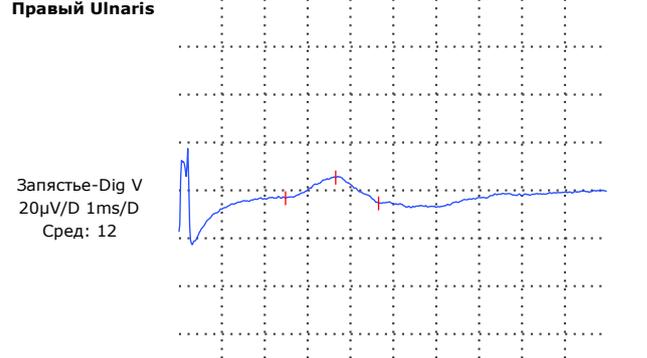
Первично верифицирован диагноз «ОМАН с БП»	В динамике диагноз пересмотрен в пользу оХВДП
Исследование моторных волокон локтевого нерва справа	
8 неделя от начала болезни	16 неделя от начала болезни
<p>Правый Ulnaris</p>  <p>Запястье-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Ниже локтя-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Выше локтя-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Плечо-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Латентность дМ-ответа - 2,61 мс (N<3,0), Амплитуда дМ-ответа - 5,3 мВ (N>6), Длительность М-ответа: 6,0/7,9/8,3/8,5 мс БП на предплечье: падение амплитуды на 70%, увеличение длительности не более 20% СПм на уровне предплечья – 52 м/с, локтевого сгиба – 63 м/с, плеча – 68 м/с (N>50)</p>	<p>Правый Ulnaris</p>  <p>Запястье-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Ниже локтя-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Выше локтя-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Плечо-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Точка Эрба-ADM 3mV/D 5ms/D</p> <p>Латентность дМ-ответа - 3,21 мс (N<3,0), Амплитуда дМ-ответа - 3,5 мВ (N>6), Длительность М-ответа: 8,0/11,4/11,2/11,3/17,9 мс Дисперсия М-ответа во второй точке стимуляции: падение амплитуды на 65%, увеличение длительности на 43% СПм на уровне предплечья – 34 м/с, локтевого сгиба – 33 м/с, плеча – 40 м/с (N>50)</p>
Исследование сенсорных волокон локтевого нерва справа	
8 неделя от начала болезни	16 неделя от начала болезни
<p>Правый Ulnaris</p>  <p>Запястье-Dig V 20µV/D 3ms/D Сред: 19</p> <p>Латентность ПДСН - 2,17 мс (N<3,0), Амплитуда ПДСН - 21,5 мВ (N>15), СПс на уровне кисти – 57 (N>50)</p>	<p>Правый Ulnaris</p>  <p>Запястье-Dig V 20µV/D 1ms/D Сред: 12</p> <p>Латентность ПДСН - 2,48 мс (N<3,0), Амплитуда ПДСН – 9,6 мВ (N>15), СПс на уровне кисти – 52 (N>50)</p>

Рисунок 3.20. Пример трансформации в динамике нейрофизиологической картины у пациента с оХВДП подгруппы 1Б.

Основными качественными изменениями параметров исследования периферических нервов у данной категории пациентов при повторных ЭНМГ-исследованиях в динамике были:

- увеличение степени моторных БП с дальнейшим замедленным их регрессом на фоне ГКС-терапии;
- распространение моторных БП на дистальные отделы нервов: если в дебюте заболевания БП регистрировались в проксимальных отделах, то в дальнейшем они выявлялись и в других местах, нетипичных для невралной компрессии - на уровне предплечий, голеней; неуклонное увеличение длительности М-ответов с трансформацией моторных БП в дисперсию М-ответов;
- появление на сроке болезни от 2 до 12 недель (Me = 48 дней [31; 70]) нейрофизиологических признаков генерализованного поражения сенсорных нервных волокон, не характерные для первоначально установленного диагноза «ОМАН с БП»;
- постепенное снижение величин СПм на всех участках исследования.

3.5.2. Гетерогенность клинико-anamnestических данных при оХВДП.

Гендерных и возрастных различий при сравнительном анализе подгрупп пациентов 1А и 2А, 1Б и 2Б выявлено не было (табл. 3.27.).

В подгруппах 1А и 1Б пациентов с оХВДП в качестве триггера болезни в половине случаев отмечалось ОРВИ (43 и 41% соответственно), в половине - заболевание развивалось без какого либо предшествующего фактора (50 и 53% соответственно). В подгруппах 2А и 2Б пациентов с СГБ ожидаемо в большинстве случаев в продромальный период отмечались соответственно ОРВИ (n=12; 75%) и диарея (n=12; 63%). При анализе типа распространения неврологических нарушений следует обратить внимание на особенности в подгруппах 1Б и 2Б, где восходящий паттерн прогрессирования отмечался не у всех больных (соответственно у 14 (82%) и 13 (68%) пациентов) (табл. 3.27.).

Таблица 3.27. Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов.

Подгруппы пациентов Характеристика	Подгруппа 1А оХВДП ОВДП-подобный дебют n=14	Подгруппа 2А СГБ ОВДП n=16	Подгруппа 1Б оХВДП ОМАН с БП-подобный дебют n=17	Подгруппа 2Б СГБ ОМАН с БП n=19
Соответствие критериям СГБ Brighton в течение 1 месяца болезни	достоверно		достоверно	
Форма болезни, установленная по ЭНМГ, в течение 1 месяца болезни	ОВДП		ОМАН с БП	
М : Ж	м=6 (43%) ж=8 (57%)	м=8 (50%) ж=8 (50%)	м=7 (41%) ж=10 (59%)	м=7 (37%) ж=12 (63%)
Возраст в остром периоде (лет) (Me [LQ; UQ]); минимум-максимум	48,5 [22; 50] 18 – 68	31,5 [21; 45] 18 - 60	27 [23; 34] 18 - 80	37 [25; 46] 24 - 65
Триггер	ОРВИ (n=6, 43%) Диарея (n=1, 7%) Нет (n=7, 50%)	ОРВИ (n=12, 75%) Диарея (n=0) Нет (n=4, 25%)	ОРВИ (n=7, 41%) Диарея (n=1, 6%) Нет (n=9, 53%)	ОРВИ (n=3, 15%) Диарея (n=12, 63%) Нет (n=4, 22%)
Восходящий тип нарастания симптомов	n=14 (100%)	n=16 (100%)	n=14 (82%)	n=13 (68%)
Развитие/течение	Подострое развитие, неуклонное прогрессирование n=6 (43%) Волнообразное течение n=8 (57%)	Монофазное n=16 (100%)	Подострое развитие, неуклонное прогрессирование n=12 (70%) Волнообразное течение n=5 (30%)	Монофазное n=100%
Степень тяжести по шкале GBS disability score в остром периоде (0 – нет нарушений; 5 – необходимость в ИВЛ)	5 (n=1, 7%) 4 (n=8, 57%) 3 (n=5, 36%)	5 (n=4, 25%) 4 (n=7, 45%) 3 (n=5, 30%)	5 (n=1, 6%) 4 (n=12, 70%) 3 (n=4, 24%)	5 (n=0) 4 (n=7, 37%) 3 (n=12, 63%)
Выраженность двигательных нарушений по шкале MRC в остром периоде (0 - тетраплегия; 60 – норма) (Me [LQ; UQ]); минимум-максимум (балл)	37 [24; 43] 22 – 48	29 [24; 35] 20 - 48	28 [20; 40] 22 - 48	28 [20; 39] 16 - 44

Таблица 3.27. Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов (продолжение).

Подгруппы пациентов Характеристика	Подгруппа 1А оХВДП ОВДП-подобный дебют n=14	Подгруппа 2А СГБ ОВДП n=16	Подгруппа 1Б оХВДП ОМАН с БП-подобный дебют n=17	Подгруппа 2Б СГБ ОМАН с БП n=19
Поражение VII ЧН	n=4 (28%)	n=7 (45%)	n=3 (17%)	n=0
Бульбарный синдром	n=3 (21%)	n=7 (45%)	n=5 (29%)	n=0
ЖЕЛ \leq 60%	n=1 (7%)	n=6 (37%)	n=5 (29%)	n=0
ИВЛ	n=1 (7%)	n=4 (25%)	n=1 (6%)	n=0
Асимметрия	n=1 (7%)	n=0	n=7 (41%)	n=8 (42%)
Сохранные СХР	n=0	n=0	n=1 (6%)	n=5 (26%)
Чувствительные нарушения	n=14 (100%)	n=16 (100%)	abs → появление в динамике	abs на всем сроке болезни
Боль (количество чел, %)	n=8 (57%) нейропатическая боль	n=12 (75%) нейропатическая боль	n= 4 (24%) в мышцах	n=3 (15%) в мышцах
Мышечная слабость проксимально > дистально	n=3 (21%)	n=0	n=9 (53%)	n=5 (26%)
Ответ на ПФ/ВВИГ	n=10 (71%) кратковременный, неполный	n=16 (100%)	n=4 (24%) кратковременный, неполный	n=19 (100%)

Оценка выраженности мышечной слабости по шкале MRC в остром периоде у пациентов с оХВДП и СГБ была практически одинаковой во всех подгруппах. Однако степень тяжести по шкале GBS disability score была значительно ниже в подгруппе 2Б (СГБ; ОМАН с БП) – более половины пациентов (n=12; 63%) соответствовала 3 степени (способность пройти 10 м и более с поддержкой). В подгруппах 1А, 1Б и 2А большинство пациентов соответствовали 4 степени тяжести по шкале GBS disability score (больной не может ходить, прикован к кровати или инвалидному креслу) (табл. 3.27.).

Тщательный анализ особенностей неврологических нарушений показал: поражение лицевого нерва/ов и бульбарный синдром выявлялся практически у половины пациентов подгруппы 2А (ОВДП), и лишь у каждого четвертого пациента с оХВДП (подгруппы 1А и 1Б); проведение ИВЛ потребовалось 4 пациентам с ОВДП (25%) и 2 пациентам с оХВДП (6%). Следует обратить внимание, что ни у одного пациента с ОМАН с БП (подгруппа 2Б) вовлечения черепных нервов и дыхательных нарушений отмечено не было.

Интересным является наличие у ряда больных подгрупп 1Б и 2Б таких особенностей, как отчетливая асимметрия двигательных нарушений (41 и 42% соответственно) и сохранность сухожильных рефлексов (6 и 26% соответственно), что не было отмечено в подгруппах 1А и 2А, и более того, несколько противоречит использованным ранее (устаревшим) клиническим критериям СГБ (ВОЗ, 1993). Чувствительные нарушения регистрировались во всех случаях в подгруппах 1А и 2А, и не выявлялись у пациентов подгрупп 1Б и 2Б. Однако при динамическом наблюдении у пациентов с ОМАН с БП-подобным дебютом оХВДП (подгруппа 1Б) развивались сенсорные жалобы, а при осмотре выявлялся полиневритический тип чувствительных нарушений, что коррелировало с выявляемыми при повторных ЭНМГ-исследованиях изменениями, о которых было сказано выше. Болевой синдром отмечался чаще всего в подгруппах 1А и 2А и по характеристикам соответствовал нейропатическому, тогда как в подгруппах 1Б и 2Б беспокоил лишь треть

пациентов, был менее выраженным и локализовался в мышцах конечностей (табл. 3.27.).

Отдельного внимания заслуживает анализ паттерна двигательных нарушений: у пациентов с оХВДП (чаще всего в подгруппе 1Б) мышечная слабость преобладала в проксимальных отделах конечностей (т.е. пациент мог встать на носки и на пятки, а с кушетки без помощи рук подняться не мог). В трети случаев указанный тип распределения пареза мышц отмечался и в группе больных ОМАН с БП, и отсутствовал у пациентов с ОВДП (табл. 3.27.).

Эффективность патогенетической терапии (высокообъемного плазмафереза и высокодозной внутривенной иммунотерапии) была отмечена у всех пациентов с СГБ (подгруппы 2А и 2Б); при оХВДП (подгруппы 1А и 1Б) в 45% случаев (n=14) эффект был неполный и кратковременный, и чуть в более половине случаев (n=17) отсутствовал (табл. 3.27.).

Таким образом, клиническая и нейрофизиологическая гетерогенность при остром развитии ХВДП обусловлена полиморфизмом механизмов развития аутоиммунного поражения периферических нервов при данном заболевании. Повторное (с кратностью раз в 1-2 недели) ЭНМГ-исследование в динамике у пациентов с СГБ атипичного течения помогает заподозрить оХВДП. В настоящий момент в случае ОВДП – подобного начала оХВДП клиническая картина и результат ЭНМГ-исследования не могут помочь в дифференциальном диагнозе с ОВДП на сроке болезни менее 8 недель, однако при ОМАН с БП – подобном развитии оХВДП особенности неврологических нарушений и динамика нейрофизиологических изменений могут помочь в решении этой непростой задачи.

3.6. Сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатией и наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления.

В данный этап исследования было включено 50 пациентов: 25 человек с подтвержденной молекулярно-генетическим методом ННСПС; и 25 – с достоверным диагнозом ХВДП. В группу пациентов с ХВДП данного этапа исследования включались больные из Регистра, сопоставимые по полу и сроку катамнеза с пациентами с ННСПС (табл. 3.28.).

Таблица 3.28. Клинико-эпидемиологическая характеристика включенных в исследование пациентов.

Характеристика	ННСПС	ХВДП	<i>p</i> *
Количество пациентов, n	25	25	
Ж : М	13 : 12	13 : 12	
Возраст дебюта болезни, лет Me [LQ; UQ]	28,5 [20; 37,7]	41 [30; 53,7]	0,002
Катамнез болезни на момент включение в исследование, лет Me [LQ; UQ]	6,5 [4; 13,3]	3 [2,7; 6,2]	0,015

Примечание. ННСПС - наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП - хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; **p* – критерий Манна–Уитни (сравнение показателей 2 групп).

В нашей выборке пациенты с ННСПС в дебюте болезни оказались достоверно моложе больных с манифестацией ХВДП. С помощью ROC-анализа определен пороговый возраст, который может иметь значимость в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП: моделью с AUROC > 0,7 оказалось значение ≤ 33 лет (AUROC=0,728; 95% ДИ 0,589-0,867). Данная модель продемонстрировала чувствительность - 72% и специфичность - 60% (рис. 3.21.).

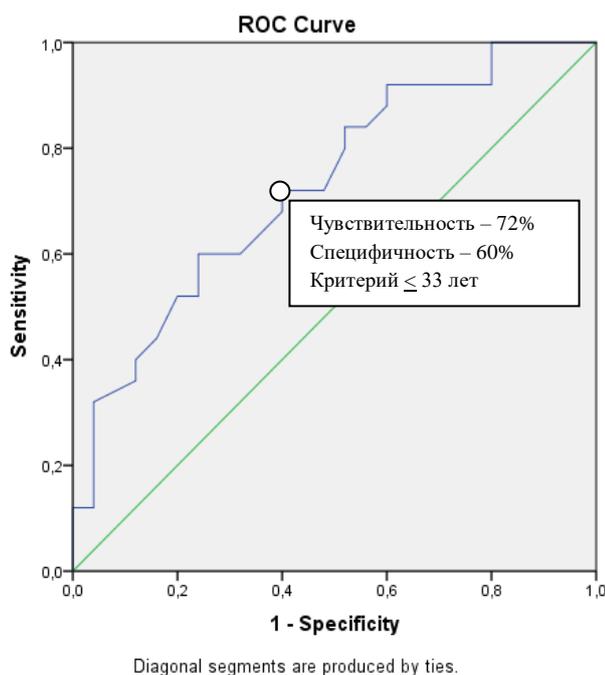


Рисунок 3.21. ROC-кривая значимости возраста в дифференциальной диагностике наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии.

Данные анамнеза заболевания и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

У пациентов с подтвержденным молекулярно-генетическим методом диагнозом «ННСПС» классическое течение по типу рецидивирующей мононейропатии отмечено у 15 человек (60%), в остальных случаях (40%) наблюдалось развитие по типу ПНП (n=5; 20%) или относительно асимптомное, с изолированными сенсорными нарушениями по мозаичному типу без парезов мышц (n=5; 20%). Большинство пациентов (n=19; 76%) указывало на наличие провокатора ухудшения: физическая нагрузка (n=11; 44%); длительная статическая поза (n=6; 24%); стресс (n=1; 4%); вакцинация (n=1; 4%). Семейный анамнез был отягощен в менее половине случаев (n=11; 44%).

У пациентов с ХВДП типичный вариант болезни был верифицирован у 15 человек (60%); мультифокальный вариант – у 5 (40%). Лишь 3 пациента с ХВДП (12%) указывали на наличие провокатора в дебюте заболевания, которым во всех случаях являлось ОРВИ. В половине случаев у пациентов с ХВДП, включенных в данный этап исследования, наблюдалось рецидивирующее течение (n=13; 52%), в половине – прогрессирующее (n=12; 48%). Жалобы пациентов с ННСПС и ХВДП на слабость мышц и нарушение чувствительности соответствовали выявляемым при осмотре нарушениям и рассмотрены ниже. При общем осмотре высокий свод стоп и контрактура ахилловых сухожилий были отмечены соответственно у 15 (60%) и 10 (40%) пациентов с ННСПС, и ни у одного пациента с ХВДП. Вовлечение ЧН (глазодвигательные и бульбарные нарушения, мимическая слабость), слабость мышц шеи и туловища, а также вегетативные нарушения не были отмечены ни у одного пациента с ННСПС и ни в одном случае ХВДП.

При манифестации ННСПС у 5 пациентов (20%) слабости мышц конечностей не выявлялось, у 20 (80%) – регистрировался парез (в большинстве случаев асимметричный (n=17; 85%): проксимальный верхний монопарез выявлялся у 2/20 пациентов (10%), дистальный верхний парапарез у 5/20 пациентов (25%), дистальный нижний монопарез – у 3/20 (15%), дистальный нижний парапарез – у 5/20 (25%), дистальный трипарез – у 5/20 (25%), дистальный тетрапарез – 3/20 (15%). В дебюте или при обострении ХВДП у всех пациентов (n=25; 100%) выявлялась мышечная слабость (в большинстве случаев симметричная (n=20; 80%)): верхний вялый парапарез – у 3/25 пациентов (12%), нижний вялый парапарез – у 8/25 пациентов (32%), тетрапарез – у 14/25 пациентов (56%).

При ННСПС в большинстве случаев отмечалось вовлечение ульнарной и перонеальной групп мышц; при ХВДП – равномерное вовлечение мышц проксимальных и в большей степени дистальных отделов конечностей (табл. 3.29.).

Таблица 3.29. Распределение мышечной слабости по группам мышц конечностей у пациентов с ННСПС и ХВДП.

Группа мышц	ННСПС (п/распространенность)	ХВДП (п/распространенность)
Плечевой пояс	1 / с одной стороны	14 / с двух сторон
Мышцы – отводящие плечо	1 / с одной стороны	14 / с двух сторон
Мышцы – сгибатели предплечья	1 / с одной стороны	14 / с двух сторон
Мышцы – разгибатели предплечья	1 / с одной стороны	14 / с двух сторон
Мышцы – разгибатели кисти и пальцев	1 / с одной стороны	14 / с двух сторон
Мышцы – сгибатели кисти (медианная группа)	0	22 / с двух сторон
Мышцы – сгибатели кисти (ульнарная группа)	11 / с одной стороны 8 / с двух сторон	22 / с двух сторон
Мышцы – thenar (медианная группа)	1 / с одной стороны 5 / с двух сторон	22 / с двух сторон
Мышцы – hypothenar и межкостные мышцы	11 / с одной стороны 8 / с двух сторон	22 / с двух сторон
Мышцы тазового пояса	0	0
Мышцы сгибатели бедра	0	22 / с двух сторон
Мышцы разгибатели голени	0	22 / с двух сторон
Перонеальная группа мышц	8 / с одной стороны 5 / с двух сторон	25 / с двух сторон
Тиббиальная группа мышц	3 / с двух сторон	25 / с двух сторон

Нарушение походки при ННСПС отмечено у 14 пациентов (56%), при ХВДП – у 25 (100%). Гипотрофия мышц не выявлялась ни у одного пациента с ХВДП в дебюте заболевания и была отмечена у 11/25 пациентов с ННСПС (44%): при этом чаще всего выявлялась гипотрофия межкостных мышц кистей (8/11) и мышцы-короткого разгибателя пальцев стоп (9/11). Распределение рефлекторных и чувствительных нарушений представлено в табл. 3.30. и 3.31. Нарушение координации (сенситивная атаксия) не отмечено ни у одного пациента с ННСПС и в разной степени выраженности у всех пациентов с ХВДП (n=25; 100%).

Таблица 3.30. Распределение рефлекторных нарушений у пациентов с ННСПС и ХВДП.

Сухожильные рефлексы	ННСПС (n)				ХВДП (n)		
	повышены	живые	низкие	abs	живые	низкие	abs
С сухожилий бицепса	1	14	6	4	0	20	5
Стилорадиальные	1	6	14	4	0	5	20
Коленные	3	11	4	7	0	5	20
Ахилловы	0	5	6	14	0	0	25

Таблица 3.31. Распределение чувствительных нарушений у пациентов с ННСПС и ХВДП.

Локализация нарушения поверхностной чувствительности	ННСПС (n)	ХВДП (n)
Зона иннервации срединного нерва	8	0
Зона иннервации локтевого нерва	25	0
Зона иннервации малоберцового нерва	15	0
Мозаичный тип нарушений	20	5
Полиневритический тип нарушений	5	20

Болевой синдром не нейропатического характера (LANSS <12) отмечен у 2 пациентов с ННСПС (8%), и не отмечался в группе пациентов ХВДП ни в одном случае. Нейропатический болевой синдром (LANSS \geq 12) не отмечен ни у одного пациента, включенного в исследование. Постуральный тремор рук выявлялся у 2 пациентов с ННСПС (8%) и у 5 пациентов с ХВДП (20%).

Таким образом, совокупный анализ клинико-anamнестических данных ожидаемо продемонстрировал разный профиль развития и распределения нарушений при двух рассматриваемых нейропатиях.

Анализ данных нейрофизиологического обследования периферических нервов пациентов, включенных в исследование.

Выявленные при ЭНМГ-обследовании нейрофизиологические изменения у пациентов с ННСПС представлены в табл. 3.32.

Таблица 3.32. Нейрофизиологические изменения, выявленные у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления.

Изменения	Число пациентов n (%)
Локальное нарушение проведения возбуждения по срединному нерву на уровне лучезапястного сустава (карпальный канал)	25 (100)
Локальное нарушение проведения возбуждения по локтевому нерву на уровне лучезапястного сустава (канал Гийона)	6 (24)
Локальное нарушение проведения возбуждения по локтевому нерву на уровне локтевого сустава (кубитальный канал)	25 (100)
Локальное нарушение проведения возбуждения по общему малоберцовому нерву на уровне коленного сустава (фибулярный канал)	18 (72)
Локальное нарушение проведения возбуждения по глубокому малоберцовому нерву на уровне голеностопного сустава (удерживатель сухожилий разгибателей пальцев стоп)	19 (76)
Локальное нарушение проведения возбуждения по большеберцовому нерву на уровне голеностопного сустава (тарзальный канал)	5 (20)

Таким образом, во всех случаях у пациентов с ННСПС при ЭНМГ-исследовании периферических нервов была верифицирована электрофизиологическая картина множественных туннельных мононейропатий. При этом в 18 случаях (72%) отмечалось клинико-нейрофизиологическое несоответствие, когда симптоматика не коррелировала с ЭНМГ-изменениями: нейрофизиологически выявлялось множественное поражение нервов (в ряде случаев достаточно выраженное), тогда как симптомы в зоне иннервации того или иного нерва отсутствовали или были выражены минимально. При ЭНМГ-обследовании пациентов с ХВДП во всех случаях было получено соответствие электродиагностическим критериям заболевания (EAN/PNS 2021).

Сравнительный анализ параметров исследования моторных волокон периферических нервов у пациентов с ННСПС и ХВДП.

В ходе сравнительного количественного анализа величин латентностей дМ-ответов с мышц кистей и стоп установлено: у пациентов с ННСПС величины латентностей дМ-ответов с m.ADM и m.AH статистически значимо ниже, чем при ХВДП (табл. 3.33.).

Таблица 3.33. Сравнительный количественный анализ величин латентностей дМ-ответов (мс) с мышц кистей и стоп у пациентов с ННСПС и ХВДП.

Нерв (отведение с мышцы) Норма	ННСПС	ХВДП	<i>p</i>
Срединный нерв (m.APB) N<3,5 (мс)	5,0 [4,3;6,5]	6 [4; 7,8]	0,044
Локтевой нерв (m.ADM) N<3,5 (мс)	3,4 [2,8; 3,7]	4,4 [3,275; 6]	0,00006
Глубокий малоберцовый нерв (m.EDB); N<4,0 (мс)	5,0 [3,9; 6,8]	5,0 [4,37; 9,4]	0,03
Большеберцовый нерв (m.AH); N<4,0 (мс)	4,0 [3,4; 4,3]	6,7 [3,97; 10,6]	0,000004

Примечание: m.APB – короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM – мышца, отводящая мизинец; m.EDB – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH – мышца, отводящая большой палец стопы; N – норма.

С помощью ROC-анализа определены пороговые величины латентностей дМ-ответов с m.ADM и с m.AH, имеющие значимость в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП: моделью с AUROC $> 0,7$ оказалось значение величины латентности дМ-ответа с m.ADM $\leq 3,7$ мс (AUROC=0,724, 95% ДИ 0,602-0,847; чувствительность - 76%, специфичность - 71%); моделью с AUROC $> 0,7$ оказалось значение величины латентности дМ-ответа с m.AH $\leq 4,8$ мс (AUROC=0,752, 95% ДИ 0,631-0,873; чувствительность - 62%, специфичность - 85%) (рис. 3.22.).

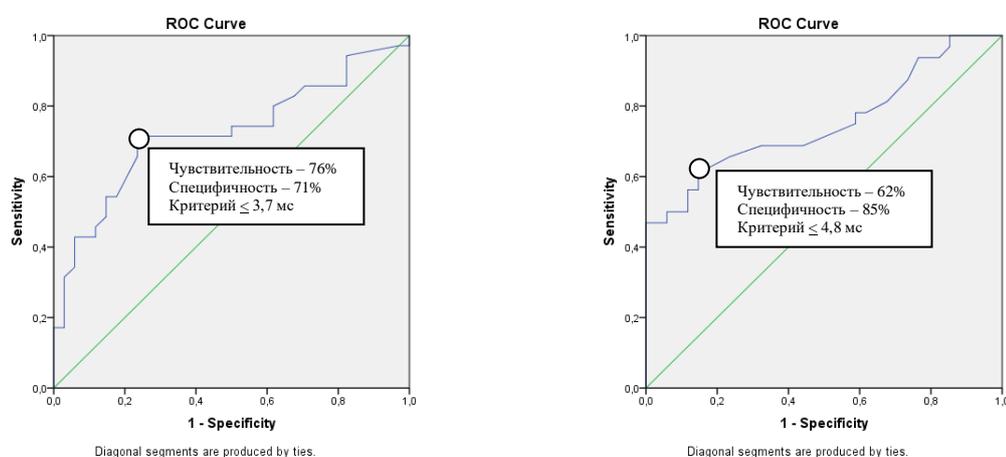


Рисунок 3.22. ROC-кривые, демонстрирующие значимость величин латентностей дМ-ответов с m.ADM (а) и с m.AH (б) в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП.

В ходе сравнительного количественного анализа величин амплитуд дМ-ответов с мышц кистей и стоп установлено: амплитуды дМ-ответов с мышц кистей и стоп при ННСПС значимо выше, чем при ХВДП. Однако ROC-анализ не определил моделей с хорошей диагностической значимостью (табл. 3.34.).

Таблица 3.34. Сравнительный количественный анализ величин амплитуд дМ-ответов (мВ) с мышц кистей и стоп у пациентов с ННСПС и ХВДП (Me [LQ; UQ]).

Нерв (отведение с мышцы) Норма	ННСПС	ХВДП	<i>p</i>	AUROC
Срединный нерв (m.APB) N>5,0 (мВ)	6,7 [6,0; 8,2]	3,4 [2,2; 5,1]	0,00005	0,245
Локтевой нерв (m.ADM) N>6,0 (мВ)	7,7 [6,2; 9,2]	4,1 [2,8; 5,4]	0,0000003	0,175
Глубокий малоберцовый нерв (m.EDB) N>3,0 (мВ)	4,5 [2,6; 5,4]	1,75 [0,75;3,2]	0,002	0,285
Большеберцовый нерв (m.AH) N>5,0 (мВ)	7,4 [5,0; 12,0]	1,29 [0,58; 3]	0,0000000015	0,109

Примечание: m.APB – короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM – мышца, отводящая мизинец; m.EDB – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH – мышца, отводящая большой палец стопы; N – норма.

В ходе сравнительного количественного анализа величин длительностей негативной фазы дМ-ответов с мышц кистей и стоп установлено: при ХВДП значения были значимо выше, чем при ННСПС. Однако ROC-анализ не определил моделей с хорошей диагностической значимостью (табл. 3.35.).

Таблица 3.35. Сравнительный количественный анализ длительностей негативной фазы дМ-ответов (мс) с мышц кистей и стоп у пациентов с ННСПС и ХВДП (Me [LQ; UQ]).

Нерв (отведение с мышцы)	ННСПС	ХВДП	<i>p</i>	AUROC
Срединный нерв (m.APB)	6,7 [6,4; 6,8]	8,3 [7,2; 8,4]	0,0007	0,634
Локтевой нерв (m.ADM)	6,2 [6,1; 6,5]	7,6 [7,5; 7,9]	0,003	0,522
Глубокий малоберцовый нерв (m.EDB)	5,9 [5,6; 6,0]	7,7 [0,75;3,2]	0,0002	0,342
Большеберцовый нерв (m.AH)	7,0 [6,0; 7,2]	7,9 [7,6; 8,1]	0,02	0,454

Примечание: m.APB – короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM – мышца, отводящая мизинец; m.EDB – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH – мышца, отводящая большой палец стопы.

В ходе сравнительного количественного анализа величин СПм в дистальных отделах моторных волокон конечностей установлены следующие особенности распределения нарушений проведения: у пациентов с ХВДП по моторным волокнам срединного нерва на уровне предплечья и локтевого сгиба, по глубокому малоберцовому нерву на уровне голени СПм оказалась значимо меньше, чем у пациентов с ННСПС. Напротив, у пациентов с ННСПС оказалась статистически значимо меньше, чем при ХВДП, величина СПм по моторным волокнам локтевого нерва на уровне локтевого сустава (табл. 3.36.). В остальных случаях значимых различий выявлено не было.

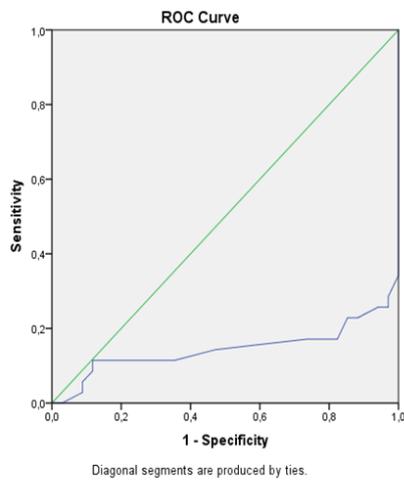
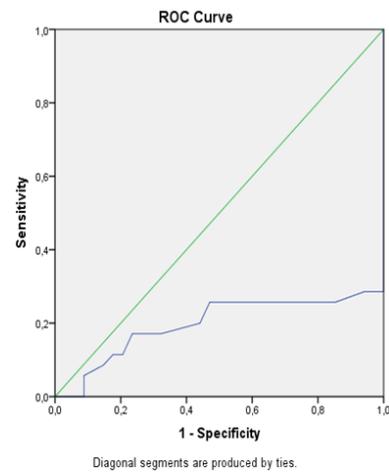
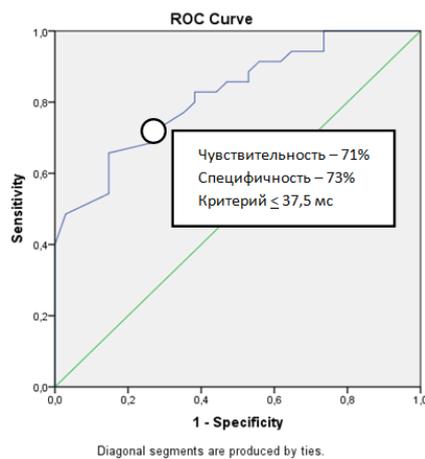
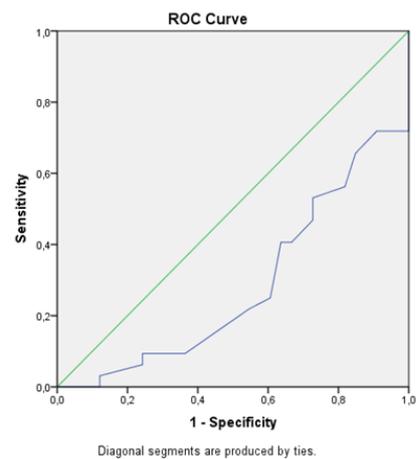
С помощью ROC-анализа определена единственная модель с хорошей диагностической значимостью (AUROC > 0,8) - значение величины СПм по моторным волокнам локтевого нерва на уровне локтевого сустава $\leq 37,5$ м/с (AUROC=0,821; 95% ДИ 0,724-0,917) со специфичность (73%) и чувствительностью (71%) указывает в пользу ННСПС (рис. 3.23.).

Анализ локализации и степени выраженности (%) моторных блоков проведения (БП) у пациентов с ХВДП и ННСПС показал, что БП по моторным волокнам срединного нерва регистрируется у половины пациентов с ХВДП (n=18/36; 50%; из них в 89% на предплечье) и ни у одного пациента с ННСПС (n=0/34) (p<0,05); БП по локтевому нерву на уровне предплечья характерен для ХВДП (n=19/25; 76%), на уровне локтевого сустава - для ННСПС (n=11/15; 73%) (p<0,05). БП при исследовании нервов ног в обеих группах регистрировались менее, чем в трети случаев (табл. 3.37.).

Таблица 3.36. Сравнительный количественный анализ величин СПм (м/с) у пациентов с ННСПС и ХВДП.

Нерв (отведение с мышцы) Норма	n.medianus (m.APB) N>50 (м/с)		n.ulnaris (m.ADM) N>50 (м/с)		n.peroneus (m.EDB) N>40 (м/с)		n.tibialis (m.AH) N>40 (м/с)
	Предплечье	Локтевой сгиб	Предплечье	Локоть	Голень	Колено	Голень
ННСПС	n=34/34		n=34/34		n=33/34*		n=34/34
Me [LQ; UQ]	52 [51,3; 54]	54 [54; 59]	54,5 [53; 59,8]	32 [24,5; 38,5]	42 [34; 45]	36 [29; 42]	43 [41; 44]
ХВДП	n=36/36		n=36/36		n=34/36*		n=34/36*
Me [LQ; UQ]	38 [29,5; 46,5]	42 [32; 53,5]	42 [34; 49,5]	45 [37; 51,5]	35 [26,7; 38,7]	39 [33,7; 43,2]	40,5 [34,7; 43]
<i>p</i>	0,000000003	0,00000002	0	0,0000003	0,0002	0,15	0,011
AUROC	0,145	0,197		0,821	0,284		

* количество зарегистрированных М-ответов/количество исследованных волокон

СПм - n.medianus / предплечьеСПм - n.medianus / локтевой сгибСПм - n.ulnaris / локтевой суставСПм - n.peroneus / голень

Примечание: СПм – скорость проведения по моторным волокнам

Рисунок 3.23. ROC-кривые величин скоростей проведения по моторным волокнам, имеющие достоверные различия при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Таблица 3.37. Локализация и степень блока проведения (%) по моторным волокнам периферических нервов у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией.

Нерв (отведение с мышцы)	ННСПС			ХВДП		
	Наличие БП	Локализация	Степень БП % Me [LQ; UQ]	Наличие БП	Локализация	Степень БП % Me [LQ; UQ]
Срединный нерв (m.APB)	$n = 0/34^*$	-	-	$n = 18/36$ (50%)	Предплечье $n=16/18$ (89%)	44 [36; 51]
					Точка Эрба $n=8/18$ (45%)	71 [50; 92,5]
Локтевой нерв (m.ADM)	$n = 15/34$ (44%)	Предплечье $n=3/15$ (20%)	30 [30; 36]	$n = 25/36$ (70%)	Предплечье $n=19/25$ (76%)	44 [36;50]
		Локоть $n=11/15$ (73%)	40 [30; 54,5]		Точка Эрба $n=9/25$ (36%)	50 [43; 88]
Глубокий малоберцовый нерв (m.EDB)	$n = 7/33$ (20%)	Колено $n=7/7$ (100%)	68 [59; 77,5]	$n = 12/34$ (35%)	Голень $n=12/12$ (100%)	61,5 [58; 70]
Большеберцовый нерв (m.AH)	$n = 0/34$	-	-	$n = 0/34$	-	-

Примечание: ННСПС - наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП - хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; m.APB – короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM – мышца, отводящая мизинец; m.EDB – мышца - короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH – мышца, отводящая большой палец стопы; БП – блок проведения.

Сравнительный анализ параметров исследования сенсорных волокон периферических нервов у пациентов с ННСПС и ХВДП.

В ходе сравнительного количественного анализа величин латентностей ПДСН при исследовании чувствительных волокон периферических нервов конечностей установлено: у пациентов с ННСПС величина латентности ПДСН срединного нерва значимо выше, чем при ХВДП. Однако ROC-анализ не определил модели с хорошей диагностической значимостью (табл. 3.38.).

Таблица 3.38. Сравнительный количественный анализ величин латентностей ПДСН (мс) у пациентов с ННСПС и ХВДП.

Нерв (отведение)	Срединный нерв (II) N<3,0 (мс)	Локтевой нерв (V) N<3,0 (мс)	Поверхностный малоберцовый нерв N<4,0 (мс)	Икроножный нерв N<4,0 (мс)
ННСПС	n=31/34*	n=29/34*	n=12/34*	n=25/34*
Me [LQ; UQ]	3,8 [3,5; 5,1]	2,9 [2,5; 3,0]	2,7 [2,2; 3,1]	3,0 [2,6; 3,8]
ХВДП	n=16/36*	n=14/36*	n=8/36*	n=11/36*
Me [LQ; UQ]	2,8 [2,4; 3,4]	2,5 [2,3; 2,6]	2,7 [1,6; 3,6]	3,0 [2,6; 3,9]
<i>p</i>	0,001	0,216	0,178	0,451
AUROC	0,133	-	-	-

* количество зарегистрированных ПДСН/количество исследованных волокон

В ходе сравнительного количественного анализа величин амплитуд ПДСН статистически значимой разницы между пациентами с ННСПС и ХВДП выявлено не было (табл. 3.39.).

Таблица 3.39. Сравнительный количественный анализ величин амплитуд ПДСН (мкВ) у пациентов с ННСПС и ХВДП.

Нерв (отведение)	Срединный нерв (II) N>15,0 (мкВ)	Локтевой нерв (V) N>15,0 (мкВ)	Поверхностный малоберцовый нерв N>6,0 (мкВ)	Икроножный нерв N>6,0 (мкВ)
ННСПС	n=31/34*	n=29/34*	n=12/34*	n=25/34*
Me [LQ; UQ]	10,0 [6,9; 15,2]	7,0 [5,0; 14,0]	5,2 [4,2; 8,4]	5,0 [4,0; 6,0]
ХВДП	n=16/36*	n=14/36*	n=8/36*	n=11/36*
Me [LQ; UQ]	8,0 [5,7; 9,2]	7,5 [4,3; 12,1]	4,0 [2,7; 5,2]	4,0 [3,0; 5,3]
<i>p</i>	0,078	0,367	0,065	0,134

* количество зарегистрированных ПДСН/количество исследованных волокон

В ходе сравнительного количественного анализа величин СПс в дистальных отделах сенсорных волокон конечностей установлено: у пациентов с ННСПС по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти оказалась значимо меньше, чем у пациентов с ХВДП (табл. 3.40.). В остальных случаях статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 3.40. Сравнительный количественный анализ величин СПс (м/с) у пациентов с ННСПС и ХВДП.

Нерв (участок) Норма	Срединный нерв (кисть) N>50,0 (м/с)	Локтевой нерв (кисть) N>50,0 (м/с)	Поверхностный малоберцовый нерв (голень) N>40,0 (м/с)	Икроножный нерв (голень) N>40,0 (м/с)
ННСПС Me [LQ; UQ]	n=31/34* 37,8 [33; 42]	n=29/34* 51 [45; 54]	n=12/34* 46 [41; 55]	n=25/34* 43 [42; 44]
ХВДП Me [LQ; UQ]	n=16/36* 55 [48; 55]	n=14/36* 52 [51; 53]	n=8/36* 46 [43; 52]	n=11/36* 43 [41; 44]
<i>p</i>	0,000003	0,124	0,237	0,178
AUROC	0,881	-	-	-

* количество зарегистрированных ПДСН/количество исследованных волокон.

С помощью ROC-анализа определена модель с хорошей диагностической значимостью (AUROC > 0,8) - значение величины СПс по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти ≤ 48 м/с (AUROC=0,881; 95% ДИ 0,770-0,992) с чувствительностью (68%) и специфичность (93%) и указывает в пользу ННСПС (рис. 3.24.).

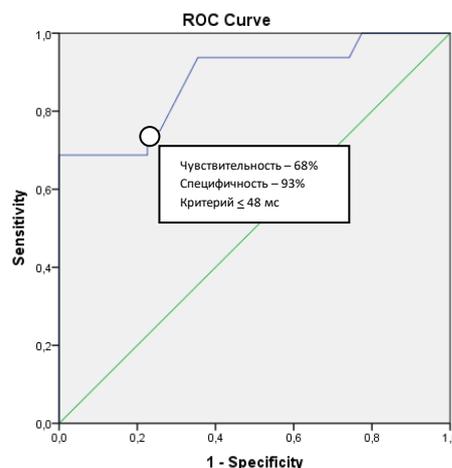


Рисунок 3.24. ROC-анализ значимости величины СП по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП.

Таким образом, в ходе проведенного сравнительного исследования были определены нейрофизиологические маркёры, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе между ННСПС и ХВДП – двумя нейропатиями, имеющими схожие нейрофизиологические черты (табл. 3.41.).

Таблица 3.41. Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при ННСПС и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Маркер в пользу ННСПС	AUROC [95% ДИ]	Чувствительность	Специфичность
Возраст дебюта ≤ 33 лет	0,728 [0,589-0,867]	60%	72%
Латентность дМ-волны с m.ADM $\leq 3,7$ мс (дист 8 см)	0,724 [0,602-0,847]	76%	71%
Латентность дМ-волны с m.AH $\leq 4,8$ мс (дист 8 см)	0,752 [0,631-0,873]	62%	85%
СПм по локтевому нерву на уровне локтя $\leq 37,5$ м/с	0,821 [0,724-0,917]	71%	73%
СПс по срединному нерву на уровне кисти ≤ 48 м/с (дист 14 см)	0,881 [0,770-0,992]	68%	93%
Наличие БП по срединному нерву на любом участке характерно для ХВДП и исключает ННСПС			
Наличие БП по локтевому нерву на уровне локтевого сустава характерно для ННСПС и исключает ХВДП			

Примечание: ННСПС - наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; AUROC – площадь под ROC-кривой; дМ-волна – моторный ответ на стимуляцию дистальной точки; m.ADM – мышца, отводящая мизинец; m.AH – мышца, отводящая большой палец стопы; СПм – скорость проведения по моторным волокнам; СПс – скорость проведение по сенсорным волокнам; БП – блок проведения; ХВДП - хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Совокупность таких параметров, как возраст дебюта болезни ≤ 33 лет, значение величин латентностей дМ-ответа с m.ADM $\leq 3,7$ мс и с m.AH $\leq 4,8$ мс (AUROC > 0,7), значение величины СПм по моторным волокнам локтевого нерва на уровне локтевого сустава $\leq 37,5$ м/с (AUROC > 0,8), значение величины СПс по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти ≤ 48 м/с (AUROC > 0,8), отсутствие БП по срединному нерву на любом участке, а также наличие БП по локтевому нерву на уровне локтевого сустава характерно для ННСПС, а диагноз «ХВДП» позволяет подставить под сомнение.

3.7. Ретроспективный анализ многолетнего течения хронических дизиммунных нейропатий.

3.7.1. Ретроспективный анализ многолетнего течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

В данный этап исследования включено 45 пациентов, страдающих ХВДП более 5 лет: 24 женщины (53%) и 21 мужчина (47%); медиана возраста на момент включения в исследование составила 50 [37; 58] лет, медиана продолжительности заболевания – 10 [7; 14] лет. Острый дебют заболевания отмечался у 17 пациентов (38%), прогрессирующий сценарий развития заболевания - у 24 (53%), рецидивирующий - у 21 (47%). У большинства больных был верифицирован типичный вариант болезни (n=33; 73%), у каждого третьего – мультифокальный (n=12; 27%).

Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита у пациентов с ХВДП в дебюте заболевания и в отдаленном анамнезе (при сроке болезни более 5 лет) показал, что на фоне патогенетической терапии отмечается регресс нарушений со статистически значимым снижением суммарного балла по шкалам NIS и INCAT и значимым увеличением балла по шкале MRC ($p < 0,05$) (табл. 3.42.).

Таблица 3.42. Выраженность неврологических нарушений у пациентов с ХВДП в дебюте и в отдаленном анамнезе заболевания.

Шкала (суммарный балл)	Оценка в дебюте болезни Me [LQ; UQ]	Оценка в отдаленном анамнезе болезни Me [LQ; UQ]	<i>p</i>
MRC	54 [47; 58]	60 [54; 61]	0,008
NIS	56 [36; 94]	21 [13; 47]	0,001
INCAT	3 [2; 5]	1 [0; 3]	0,006

Оценка статуса активности болезни (CDAS) у пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе показала, что около половины больных (n=21; 47%) находятся в ремиссии (CDAS 1 и 2), треть (n=16; 35%) имеет улучшение и стабильное течение (CDAS 3 и 4) и лишь каждый пятый пациент (n=8; 18%) – нестабильное активное течение заболевания (CDAS 5) (рис. 3.25.).

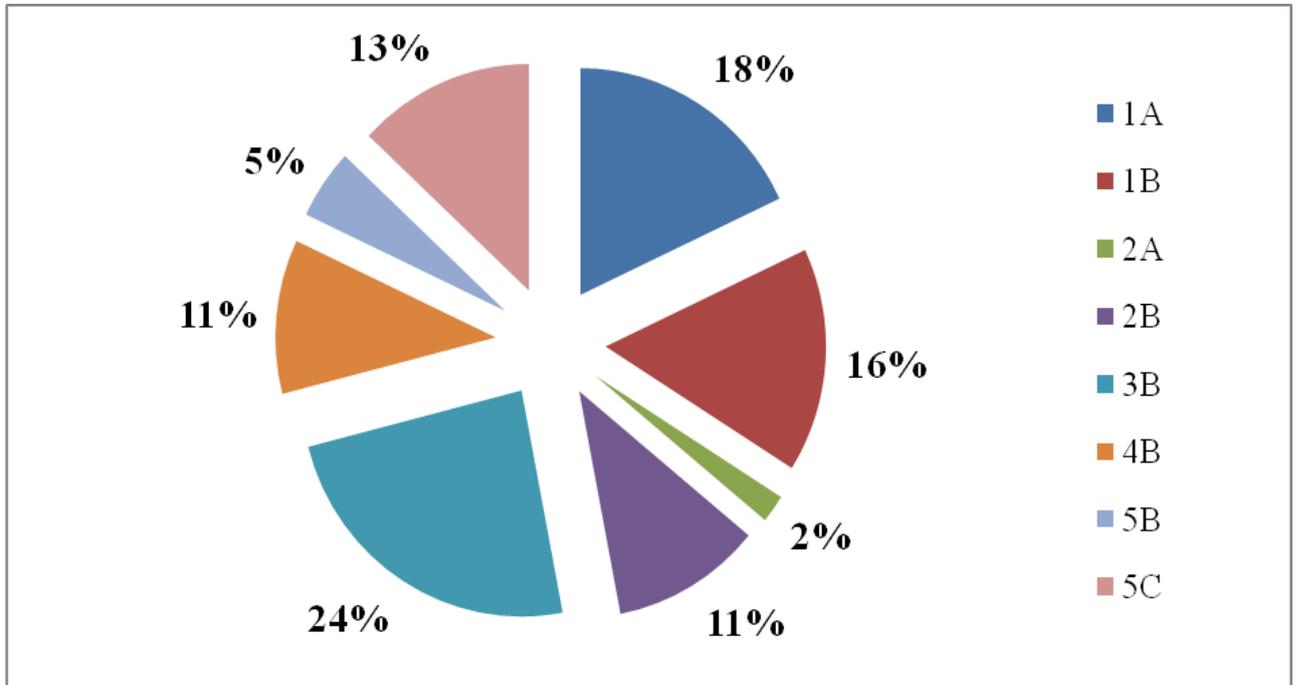


Рисунок 3.25. Статус активности болезни у пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе.

При включении в исследование у 33% пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе очаговая неврологическая симптоматика не выявлялась, у остальных в разной степени выраженности выявлялись неврологические нарушения – рис. 3.26. При этом 92% (n=41) больных передвигались без необходимости в поддержке и лишь 8% (n=4) нуждались в поддержке или опоре. Пациентов не способных ходить и использующих инвалидное кресло не было.

Проанализированы варианты патогенетической терапии, которая проводилась включенным в исследование пациентам с ХВДП за весь период заболевания. Подавляющее большинство больных получала высокодозную ГКС-терапию (n=40; 89%); в 60% и более случаях – проведены высокообъемный ПФ (n=28; 62%) и ВВИТ (n=24; 60%). Единичные пациенты получали лечение

цитостатиками и препаратами моноклональных АТ (соответственно 7 и 4 человека). Половина пациентов с ХВДП (24/45; 53%) к моменту включения в исследование (в отдаленном катамнезе) нуждалась в проведении поддерживающей патогенетической терапии (ГКС, ВВИТ или комбинированная терапия).

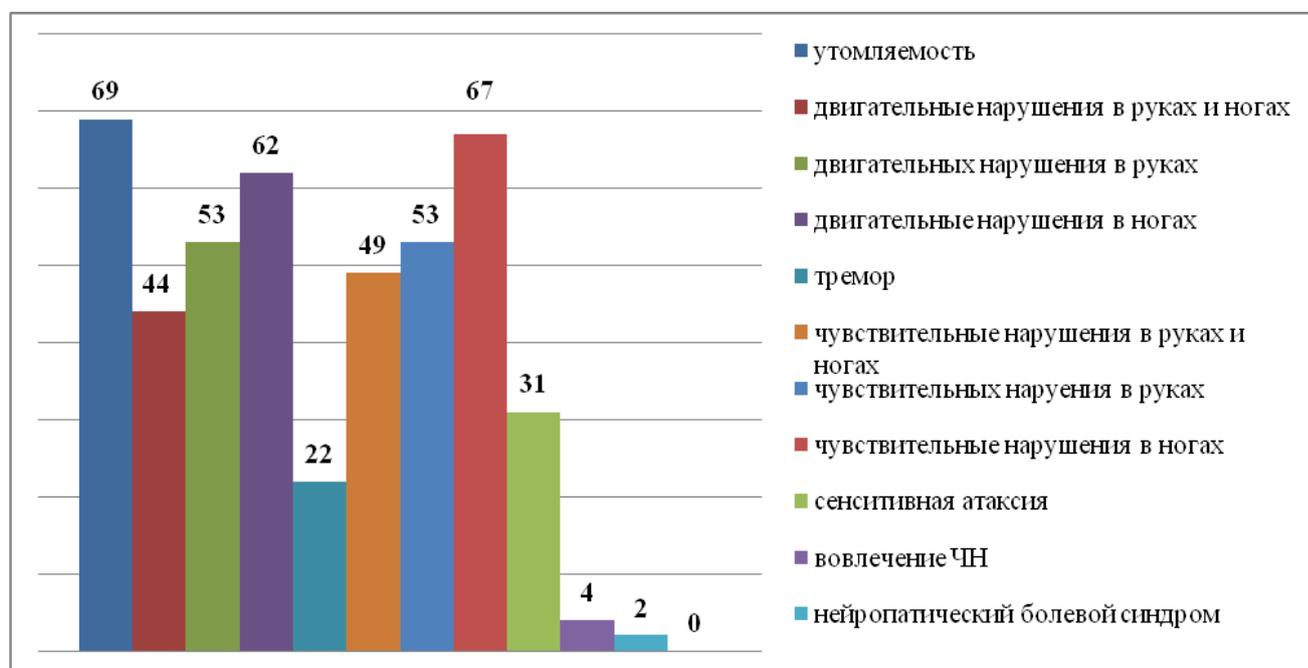


Рисунок 3.26. Спектр неврологических нарушений у пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе заболевания (%).

Таким образом, ретроспективный анализ многолетнего течения ХВДП продемонстрировал в целом благоприятный профиль болезни – подавляющее большинство пациентов после проведения патогенетической терапии находятся в ремиссии или имеют стабильное состояние, однако половина нуждается в поддерживающей патогенетической терапии. Основным видом патогенетической терапии, проводимой пациентам с ХВДП в нашей стране, является высокодозная ГКС-терапия.

Анализ результатов нейрофизиологического исследования двигательных и чувствительных волокон периферических нервов конечностей у пациентов в отдаленном катамнезе заболевания представлен в таблицах 3.43. и 3.44.

Таблица 3.43. Результат нейрофизиологического исследования моторных волокон нервов конечностей у пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе.

п.п	ЭНМГ параметры		Результат
n.medianus (m.APB)	Регистрация дМ-ответа, чел. (%)		45 (100%)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,5$		4 [3; 5]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 5,0$		5,8 [3; 8]
	Регистрация БП, чел. (%); в норме отсутствует		20 (44%)
	Регистрация дисперсии М-ответа, чел. (%); в норме отсутствует		15 (33%)
	Минимальная латентность F-волн, мс (Me [LQ; UQ]); норма ≤ 30		39 [34; 43]
	СПМ, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50		предплечье
плечо			49 [43; 53]
проксимальный отдел			54 [49; 58]
n.ulnaris (m.ADM)	Регистрация дМ-ответа, чел. (%)		45 (100%)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$		3 [2; 4]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 6,0$		6 [4; 8]
	Регистрация БП, чел. (%); в норме отсутствует		22 (50%)
	Регистрация дисперсии М-ответа, чел. (%); в норме отсутствует		10 (22%)
	Минимальная латентность F-волны, мс (Me [LQ; UQ]); норма ≤ 30		36 [32; 42]
	СПМ, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50		предплечье
локоть			54 [51; 57]
плечо			54 [52; 57]
проксимальный отдел			58 [54; 62]

Таблица 3.43. Результат нейрофизиологического исследования моторных волокон нервов конечностей у пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе (продолжение).

п.п	ЭНМГ параметры		Результат
n.peroneus (m.EDB)	Регистрация дМ-ответа, чел. (%)		41 (90)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 4,0$		4 [3; 5]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 3,0$		2,7 [0,5; 4]
	Регистрация БП, чел. (%); в норме отсутствует		3 (7,3)
	Регистрация дисперсии М-ответа, чел. (%); в норме отсутствует		12 (30)
	Минимальная латентность F-волны, мс (Me [LQ; UQ]); норма ≤ 50		52 [48; 54]
	СПм, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 40	голень	38 [34; 40]
	колени	40 [36; 42]	
n.tibialis (m.AH)	Регистрация дМ-ответа, чел. (%)		43 (96)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 4,0$		3,7 [3; 6]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 4,0$		2,6 [1; 7]
	Регистрация дисперсии М-ответа, чел. (%); в норме отсутствует		25 (58)
	Минимальная латентность F-волны, мс (Me [LQ; UQ]); норма ≤ 50		63 [58; 66]
	СПм (голень), м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 40		38 [36; 44]

Примечание: дМ-ответ – дистальный моторный ответ; БП – блок проведения; СПм – скорость проведения по моторным волокнам; n.medianus – срединный нерв; n.ulnaris – локтевой нерв; n.peroneus – глубокий малоберцовый нерв; n.tibialis – большеберцовый нерв; m.APB – короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM – мышца, отводящая мизинец; m.EDB – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH – мышца, отводящая большой палец стопы.

Таблица 3.44. Результат нейрофизиологического исследования сенсорных волокон нервов конечностей у пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе.

п.п.	ЭНМГ параметры	Результат
n.medianus	Регистрация ПДСН, чел. (%)	34 (76)
	Латентность ПДСН, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$	3 [2; 3,5]
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 15,0$	14 [6; 22]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50	51 [48; 53]
n.ulnaris	Регистрация ПДСН, чел. (%)	34 (76)
	Латентность ПДСН, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$	2,5 [2 ; 3]
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 15,0$	9 [3; 20]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50	49 [45; 52]
n.peroneus superficialis	Регистрация ПДСН, чел. (%)	24 (53)
	Латентность ПДСН, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 4,0$	3 [2,5; 3]
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 6,0$	3,5 [1; 6]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 40	48 [44; 52]
n.suralis	Регистрация ПДСН, чел. (%)	24 (53)
	Латентность ПДСН, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 4,0$	2,6 [2; 3]
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 6,0$	3,6 [2; 7]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 40	52 [47; 54]

Примечание: ПДСН – потенциал действия сенсорного нерва; СПс – скорость проведения по сенсорным волокнам; n.medianus – срединный нерв; n.ulnaris – локтевой нерв; n.peroneus superficialis – поверхностный малоберцовый нерв; n.suralis – икроножный нерв.

У всех включенных в исследование пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе заболевания регистрировались М-ответы с мышц кистей, амплитуда которых находилась в пределах нормативных значений; у подавляющего большинства (более 90%) – оставались сохранены моторные ответы с мышц стоп с незначительно сниженной относительно нижней границы нормы амплитудой. Следует отметить, что основные нейрофизиологические признаки демиелинизирующего характера поражения (увеличение латентностей дМ-ответа и F-волны; % выявления БП и дисперсии М-ответа) были представлены при исследовании моторных волокон длинных нервов рук, тогда как при исследовании двигательных нервов ног данные критерии у подавляющего большинства пациентов не были соблюдены. При этом средние величины СП по моторным волокнам находились в пределах нормы или были незначительно снижены, не более, чем на 10% от нижней границы нормы.

Вторичное повреждение аксонов чувствительных нервов конечностей у пациентов с ХВДП на поздних сроках болезни было отмечено у всех пациентов: в 25% и 50% случаев сенсорный потенциал не был зарегистрирован при исследовании сенсорных волокон нервов рук и ног соответственно; у всех пациентов, у которых регистрировался сенсорный потенциал, его амплитуда оказалось сниженной на 30-50% от нижней границы нормы. В отдаленном катамнезе признаков демиелинизации сенсорных волокон у пациентов с ХВДП не было отмечено ни у одного пациента.

Таким образом, вне зависимости от клинического статуса в отдаленном катамнезе (при длительности болезни более 5 лет) у подавляющего большинства пациентов с ХВДП (82%) сохраняются нейрофизиологические признаки генерализованного невралного уровня поражения, соответствующие электродиагностическим критериям EAN/PNS (2021). Нормализация параметров исследования периферических нервов была отмечена в четверти случаев (18%), что коррелировало со статусом болезни по CDAS 1A.

Проведенный анализ данных иЭМГ-исследования часто наиболее вовлеченной при ХВДП передней большеберцовой мышцы у пациентов с катамнезом болезни больше 5 лет показал наличие реиннервационной перестройки ПДЕ у большинства пациентов (80%) (табл. 3.45.).

Таблица 3.45. Результат ЭМГ-исследования мышцы-разгибателя стопы у пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе.

Параметры исследования	Результат
Средняя длительность ПДЕ, мс; Me [LQ; UQ] (норма для возраста 45-55 лет – 11,8-12,3)	15 [12,5; 17]
Отклонение средней длительности ПДЕ от нормы; % (норма +/- 12)	+28
Средняя амплитуда ПДЕ, мкВ; Me [LQ; UQ] (норма – 700)	1395 [870; 1905]
Максимальная амплитуда ПДЕ, мкВ; Me [LQ; UQ] (норма – 1500)	3136 [1724; 6432]
Количество полифазных ПДЕ, % (Me [LQ; UQ]) (норма менее 10)	14 [5; 26]
Реиннервационная перестройка ПДЕ, чел. (%)	36 (80)
Регистрация спонтанной активности мышечных волокон, чел. (%)	10 (22)
Выраженность спонтанной активности мышечных волокон	+

Примечание: ПДЕ – потенциал двигательной единицы.

Таким образом, в отдаленном катамнезе ХВДП, несмотря на проводимую патогенетическую терапию, неизбежно развитие вторичного повреждения аксонов, о чем свидетельствует реиннервационная перестройка ПДЕ, при этом активный денервационный процесс не характерен.

3.7.2. Ретроспективный анализ многолетнего течения мультифокальной моторной нейропатии.

В регистре Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН находится 61 пациент с диагнозом «ММН». 28 человек (46%) с длительностью заболевания более 5 лет были включены в настоящее исследование: 9 женщин (32%) и 19 мужчин (68%); медиана возраста на момент включения в исследование составила 50 [44; 56] лет; медиана продолжительности заболевания – 10 [8; 13] лет. Проведено смешанное ретроспективное когортное и одномоментное поперечное исследование.

Клинико-анамнестическая характеристика.

Медиана периода от момента дебюта заболевания до постановки диагноза у включенных в исследование пациентов составила 5,5 [2; 10] лет, а задержка в инициации лечения - 6 [4; 10] лет. Спектр ошибочных диагнозов включал: туннельный синдром (12/28; 43%), хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (8/28; 28%), болезнь двигательного нейрона (5/28; 18%), остеохондроз (3/28; 11%).

На момент включения в исследование 20 пациентов (71%) получали ВВИТ: общая длительность терапии составила 4 [1; 8] года, интервал между поддерживающими курсами - 8 [5; 12] недель. Медиана продолжительности эффекта ВВИТ оказалась в пределах 4 [4; 6] недель. У каждого второго пациента отмечалось нарушение режима введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) или несоблюдение адекватной дозировки; у каждого третьего – эффективность терапии была недостаточной (после введения ВВИГ степень пареза не изменялась или слабость регрессировала не более чем на 1 балл по шкале MRC).

В клинической картине пациентов с длительностью заболевания более 5 лет сохранялись жалобы на асимметричную слабость в проксимальных и дистальных отделах рук (соответственно в 35% и 100% случаев), а также в проксимальных и дистальных отделах ног (соответственно в 14% и 71% случаев). Похудание паретичных мышц, мышечные подергивания и нарушение мелкой моторики

беспокоили всех пациентов. Жалобы на нарушение ходьбы предъявлял каждый третий больной (8/28; 28%), такое же количество пациентов (8/28; 28%) беспокоили чувствительные нарушения в конечностях (онемение и парестезии). Болевой синдром отсутствовал у всех пациентов.

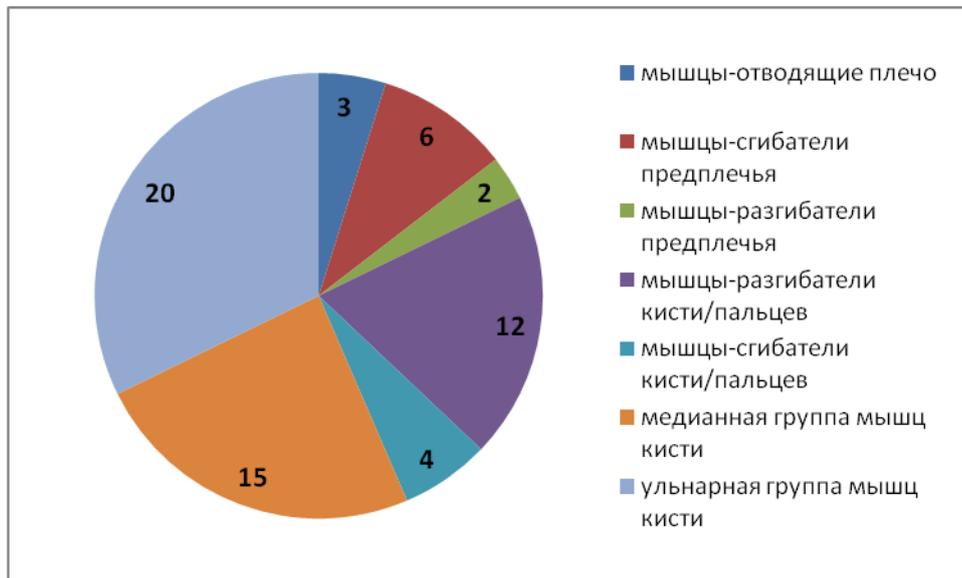
Результат оценки основных групп мышц конечностей по шкале MRC у включенных в исследование пациентов представлен в таблице 3.46. Отмечено большее вовлечение дистальных мышц конечностей с незначительным преобладанием слабости в доминантной руке ($p > 0,05$).

Таблица 3.46. Выраженность пареза мышц конечностей у пациентов с ММН в отдаленном анамнезе (балл по шкале MRC, Me [LQ; UQ]).

Группа мышц	Справа	Слева
Верхние конечности		
Мышцы-отводящие плечо	5 [5;5]	5 [5;5]
Мышцы-сгибатели предплечья	5 [4;5]	5 [4;5]
Мышцы-разгибатели предплечья	5 [4;5]	5 [4,2;5]
Мышцы-разгибатели кисти	4 [4;4,7]	4 [2,2;5]
Мышцы-разгибатели пальцев	3 [2;4]	3,5 [2;5]
Мышцы-сгибатели кисти/пальцев	5 [4;5]	5 [4;5]
Медианная группа кисти	3 [1,2; 4]	3 [2; 4,7]
Ульнарная группа кисти	3 [1,2; 4]	3 [2; 4,7]
Нижние конечности		
Мышцы-сгибатели бедра	5 [5;5]	5 [5;5]
Мышцы-разгибатели бедра	5 [5;5]	5 [5;5]
Мышцы-разгибатели голени	5 [5;5]	5 [5;5]
Мышцы-сгибатели голени	5 [5;5]	5 [5;5]
Мышцы-разгибатели стопы	4 [2;5]	4 [3;5]
Мышцы-сгибатели стопы	4 [3;5]	4 [3;5]

Чаще всего у анализируемых пациентов с длительным катамнезом ММН парез ≤ 3 балла по шкале MRC был отмечен в мышцах-разгибателях кисти и пальцев (12/28; 43%), в медианной (15/28; 53%) и ульнарной (20/28; 71%) группах мышц кистей, в мышцах-разгибателях (11/28; 39%) и сгибателях (9/28; 32%) стоп (рис. 3.27.). Медиана суммарного балла оценки степени инвалидизации по шкале INCAT в руках составила 3 [2; 3], в ногах – 1 [0; 2].

А.



Б.

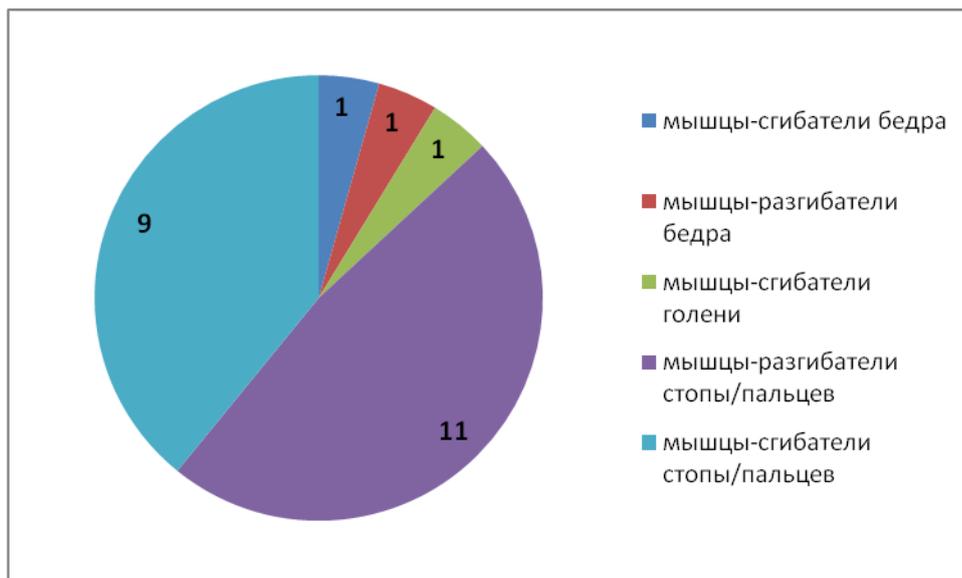


Рисунок 3.27. Количество пациентов с парезом мышц правых верхней (А) и нижней (Б) конечностей ≤ 3 балла (n).

Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита у пациентов с ММН в дебюте заболевания (ретроспективная оценка) и в отдаленном катамнезе (оценка при включении в исследование) отчетливой динамики не продемонстрировал, статистически значимых различий суммарных баллов по шкалам MRC и INCAT получено не было ($p > 0,05$) (табл. 3.47.).

Таблица 3.47. Выраженность неврологических нарушений у пациентов с ММН в дебюте и в отдаленном катамнезе заболевания.

Шкала (суммарный балл)	Оценка в дебюте болезни Me [LQ; UQ]	Оценка в отдаленном катамнезе болезни Me [LQ; UQ]	<i>p</i>
MRC	50 [46; 53]	53 [49; 56]	0,08
INCAT (руки)	3,3 [3; 4]	3 [2; 3]	0,1

Несмотря на то, что треть пациентов предъявляла сенсорные жалобы, объективная оценка чувствительных нарушений не выявила изменений при тестировании тактильной, болевой и температурной чувствительности. При этом нарушение вибрационной чувствительности в нижних конечностях было отмечено в половине случаев (14/28; 50%).

Таким образом, анализ двигательных нарушений у пациентов с ММН на поздних сроках заболевания в нашей выборке продемонстрировал наличие достаточно выраженных стойких асимметричных парезов дистальных мышц рук у подавляющего большинства (70%) с высоким уровнем инвалидизации (INCAT - 3), вовлечение мышц нижних конечностей с нарушением ходьбы у каждого третьего пациента, а также отсутствие отчетливой положительной динамики на фоне проводимой терапии. Интересным также является факт наличия объективно выявляемых нарушений вибрационной чувствительности в ногах в половине случаев у пациентов с ММН в отдаленном катамнезе заболевания.

Нейрофизиологическая характеристика.

У 29% включенных в исследование пациентов не удалось зарегистрировать М-ответ с короткой мышцы-отводящей большой палец (иннервация срединным нервом), у 18% - с мышцы-отводящей мизинец (иннервация локтевым нервом). Данные цифры косвенно отражают процент больных с выраженным поражением аксонов моторных волокон исследуемых нервов и их невозбудимость. Медиана амплитуд дистальных моторных ответов с мышц кистей оказалась на нижней границе нормы (табл. 3.48.).

Комплексная оценка полученных данных показала, что в отдаленном катамнезе у пациентов с ММН, в основе которой лежит nodoпатия моторных волокон, вторичная демиелинизация не развивается: латентность и длительность дМ-ответа, величины СПм в дистальных отделах находились в пределах нормы, форма моторного ответа оставалась сохранной (дисперсия М-ответа не регистрировалась). У всех пациентов, у которых регистрировался дМ-ответ, сохранялись моторные БП, которые чаще всего регистрировались на предплечье (для моторных волокон срединного нерва справа в 39% случаев, слева – 35%, для локтевого нерва справа – 46%, слева – 39%), реже (до 20%) в проксимальных отделах (точка Эрба). Ни у одного пациента с ММН, несмотря на проводимую патогенетическую терапию, в отдаленном катамнезе заболевания нормализации параметров исследования моторных волокон нервов рук отмечено не было (табл. 3.48.).

Несмотря на то, что средние ЭНМГ-параметры исследования сенсорных волокон нервов рук у пациентов с ММН на поздних сроках болезни оказались в пределах нормальных значений, снижение амплитуды потенциала действия сенсорных волокон (ПДСН) срединных нервов менее 15 мкВ было отмечено в 36% случаев (10/28), локтевых нервов - у половины пациентов (14/28; 50%) (табл. 3.49.).

Таблица 3.48. Результат нейрофизиологического исследования моторных волокон нервов рук у пациентов с ММН в отдаленном катамнезе.

п.п.	ЭНМГ параметры		Результат	
n.medianus dex	Регистрация дМ-ответа, чел. (%)		20 (71)	
	Латентность дМ-ответа, мс (Ме [LQ; UQ]); норма $\leq 3,5$		3,6 [3,4; 4]	
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Ме [LQ; UQ]); норма $\geq 5,0$		5 [1,4; 7,4]	
	Длительность дМ-ответа, мс (Ме [LQ; UQ])		6 [5,4; 6,4]	
	БП на уровне предплечья, чел. (%)		11 (39)	
	Степень БП, % (Ме [LQ; UQ])		48,7 [43; 72]	
	БП на уровне нижней трети плеча, чел. (%)		2 (7)	
	Степень БП, % (Ме [LQ; UQ])		60 [53; 65]	
	БП в проксимальном отделе (точка Эрба), чел. (%)		5 (18)	
	Степень БП, % (Ме [LQ; UQ])		75 [64; 89]	
	Регистрация дисперсии М-ответа, чел. (%)		0	
	СПм, м/с (Ме [LQ; UQ]); норма ≥ 50		предплечье	52 [49; 54]
локтевой сгиб			62 [50; 66]	
n.medianus sin	Регистрация дМ-ответа, чел. (%)		20 (71)	
	Латентность дМ-ответа, мс (Ме [LQ; UQ]); норма $\leq 3,5$		3,6 [3,3; 3,8]	
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Ме [LQ; UQ]); норма $\geq 5,0$		4,4 [1,4; 7,5]	
	Длительность дМ-ответа, мс (Ме [LQ; UQ])		6,2 [5,4; 6,9]	
	БП на уровне предплечья, чел. (%)		10 (35)	
	Степень БП, % (Ме [LQ; UQ])		71 [56; 78]	
	БП на уровне нижней трети плеча, чел. (%)		0	
	БП в проксимальном отделе (точка Эрба), чел. (%)		5 (18)	
	Степень БП, % (Ме [LQ; UQ])		75 [66; 91]	
	Регистрация дисперсии М-ответа, чел. (%)		0	
	СПм, м/с (Ме [LQ; UQ]); норма ≥ 50		предплечье	52 [42; 54]
			локтевой сгиб	62 [56; 66]

Примечание: дМ-ответ – дистальный моторный ответ, БП – блок проведения, СПм – скорость проведения по моторным волокнам; n.medianus – срединный нерв.

Таблица 3.48. Результат нейрофизиологического исследования моторных волокон нервов рук у пациентов с ММН в отдаленном катамнезе (продолжение).

п.п.	ЭНМГ параметры		Результат
n.ularis dex	Регистрация дМ-ответа, чел. (%)		23 (82)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$		3 [2,6; 3,6]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 6,0$		5 [1,3; 7]
	Длительность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ])		5,8 [5,2; 6,3]
	БП на уровне предплечья, чел. (%)		13 (46)
	Степень БП, % (Me [LQ; UQ])		50 [40; 63]
	БП на уровне локтевого сустава, чел. (%)		0
	БП на уровне плеча, чел. (%)		0
	БП в проксимальном отделе (точка Эрба), чел. (%)		3 (11)
	Степень БП, % (Me [LQ; UQ])		50 [50; 70]
	Регистрация дисперсии М-ответа, чел. (%)		0
	СПм, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50	предплечье	56 [43; 65]
		локоть	52 [41; 58]
n.ularis sin	Регистрация дМ-ответа, чел. (%)		23 (82)
	Латентность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$		3 [2,6; 3,4]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 6,0$		4,6 [2; 7,7]
	Длительность дМ-ответа, мс (Me [LQ; UQ])		5,7 [5,3; 6,6]
	БП на уровне предплечья, чел. (%)		11 (39)
	Степень БП, % (Me [LQ; UQ])		55 [45; 61]
	БП на уровне локтевого сустава, чел. (%)		0
	БП на уровне плеча, чел. (%)		3 (11)
	Степень БП, % (Me [LQ; UQ])		60 [45; 74]
	БП в проксимальном отделе (точка Эрба), чел. (%)		5 (18)
	Степень БП, % (Me [LQ; UQ])		83 [80; 93]
	Регистрация дисперсии М-ответа, чел. (%)		0
	СПм, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50	предплечье	55 [50; 64]
локоть		48 [39; 57]	

Примечание: дМ-ответ – дистальный моторный ответ, БП – блок проведения, СПм – скорость проведения по моторным волокнам; n.ularis – локтевой нерв.

Таблица 3.49. Результат нейрофизиологического исследования сенсорных волокон нервов рук у пациентов с ММН в отдаленном катамнезе.

n.n.	ЭНМГ параметры	Результат
n.medianus dex	Регистрация ПДСН, чел. (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$	2,5 [2; 2,7]
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 15,0$	22,8 [14; 27]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50	64 [57; 68]
n.medianus sin	Регистрация ПДСН, чел. (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$	2,5 [2,3; 2,7]
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 15,0$	30 [16; 37]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50	61 [56; 67]
n.ulnaris dex	Регистрация ПДСН, чел. (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$	2,1 [2; 2,4]
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 15,0$	15,7 [10; 28]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50	59 [56; 64]
n.ulnaris sin	Регистрация ПДСН, чел. (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс (Me [LQ; UQ]); норма $\leq 3,0$	2 [1,9; 2,3]
	Амплитуда ПДСН, мкВ (Me [LQ; UQ]); норма $\geq 15,0$	18 [12; 28]
	СПс, м/с (Me [LQ; UQ]); норма ≥ 50	58 [55; 65]

Примечание: ПДСН – потенциал действия сенсорного нерва, СПс – скорость проведения по сенсорным волокнам; n.medianus – срединный нерв, n.ulnaris – локтевой нерв.

Таким образом, в отдаленном катамнезе ММН у большинства пациентов сохраняется соответствие электродиагностическим критериям заболевания EFNS/PNS 2010, примерно у трети пациентов развивается значительное вторичное повреждение аксонов моторных волокон нервов рук, вторичная демиелинизация не характерна, и в половине случаев регистрируется негрубое вовлечение аксонов сенсорных волокон.

3.8. Прогностические факторы течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Первым этапом в группе пациентов с катамнезом болезни более 5 лет ($n=45$), которая рассмотрена в разделе 3.7.1., мы ретроспективно проанализировали влияние варианта (типичный и мультифокальный) и типа дебюта болезни (острый или хронический) на течение заболевания в целом.

Показано, что пациенты с мХВДП в отличие от тХВДП имеют более медленную скорость прогрессирования, достоверно большее время от дебюта неврологических нарушений до установления диагноза и соответственно начала патогенетической терапии ($p<0,05$) (табл. 3.50.).

Таблица 3.50. Эпидемиологические и анамнестические данные пациентов с ХВДП с катамнезом заболевания более 5 лет с учетом варианта болезни.

Характеристика	тХВДП	мХВДП	<i>p</i>
Число участников; <i>n</i>	33	12	
М : Ж, <i>n</i> (%)	14 : 19 (42 : 58)	7 : 5 (58 : 42)	0,501
Возраст в дебюте заболевания (лет); Me [LQ; UQ]	30 [18; 50]	43 [40; 49]	0,083
Длительность заболевания (лет); Me [LQ; UQ]	10 [7; 15]	8 [6; 11]	0,151
Длительность нарастания симптомов (мес); Me [LQ; UQ]	3 [1; 6]	66 [7; 132]	0,003
Время от дебюта до постановки диагноза ХВДП (мес); Me [LQ; UQ]	3 [2; 9]	66 [8; 108]	0,011
Время от дебюта до начала патогенетической терапии (мес); Me [LQ; UQ]	3 [1; 6]	70 [12; 132]	0,011

Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита у пациентов с тХВДП и мХВДП в отдаленном катамнезе (при сроке болезни более 5 лет) показал, что неврологические нарушения у пациентов с мХВДП на поздних сроках болезни, несмотря на проведенную патогенетическую терапию, статистически значимо более выражены по сравнению с больными с тХВДП ($p < 0,05$) (табл. 3.51.), что вероятно связано с задержкой установления диагноза.

Таблица 3.51. Сравнительный анализ степени неврологических нарушений у пациентов с тХВДП и мХВДП в отдаленном катамнезе (Me [LQ; UQ]).

Шкала (суммарный балл)	тХВДП	мХВДП	<i>p</i>
NIS	20 [10; 28]	63 [20; 81]	0,008
MRC	60 [58; 60]	52 [47; 60]	0,004
INCAT	0 [0; 2]	4 [2; 5]	0,001

Примечание: тХВДП – типичный вариант заболевания; мХВДП – мультифокальный вариант ХВДП.

Дополнительно проведена сравнительная оценка выраженности неврологического дефицита у пациентов с оХВДП ($n=17$; 9 мужчин и 8 женщин; медиана возраста в дебюте заболевания 26 [18; 43] лет; медиана длительности заболевания 10 [8; 13] лет) и хХВДП ($n=28$; 12 мужчин и 16 женщин; медиана возраста в дебюте заболевания 42 [29; 50] лет; медиана длительности заболевания 10 [7; 15] лет) в отдаленном катамнезе (при сроке болезни более 5 лет) (табл. 3.52.). Показано, что неврологические нарушения у пациентов с оХВДП на поздних сроках болезни статистически значимо менее выражены по сравнению с больными с хХВДП ($p < 0,05$).

Таблица 3.52. Сравнительный анализ степени неврологических нарушений у пациентов с оХВДП и хХВДП в отдаленном катамнезе (Me [LQ; UQ]).

Шкала (суммарный балл)	оХВДП	хХВДП	<i>p</i>
NIS	14 [6; 20]	30,5 [20; 66]	$< 0,001$
MRC	60 [60; 60]	58 [49; 60]	0,012
INCAT	0 [0; 1]	2 [0; 4]	0,003

Примечание: оХВДП – нетипичный острый дебют ХВДП; хХВДП – типичный вариант развития ХВДП.

Таким образом, проведя ретроспективный анализ, мы показали, что острый дебют и типичный вариант болезни являются благоприятными клиническими факторами прогноза течения заболевания.

Вторым этапом, согласно статусу активности заболевания CDAS [101], мы разделили общую выборку пациентов с ХВДП (n=85) на 2 группы: основную группу составили пациенты со статусом ≥ 3 по CDAS (имеющие неблагоприятный сценарий развития болезни) (n=61; 72%); группу сравнения – пациенты со статусом < 3 по CDAS (имеющие благоприятное течение заболевания) (n=24; 28%) (табл. 3.53.). Пациенты анализируемых групп оказались сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 3.53. Сравнительный анализ клинических данных пациентов основной группы и группы сравнения на момент включения в исследование.

Характеристика	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
М : Ж, n (%)	30 : 31 (49 : 51)	9 : 15 (37 : 63)	0,35
Возраст, лет; Me [LQ; UQ]	48 [36; 63]	42 [32; 56]	0,08
NIS (общий балл); Me [LQ; UQ]	52 [24; 74]	12 [8; 21]	<0,001
MRC (общий балл); Me [LQ; UQ]	54 [48; 60]	60 [60; 60]	
INCAT (общий балл); Me [LQ; UQ]	3 [2; 4]	0 [0; 1]	
IRODS (общий балл); Me [LQ; UQ]	33 [26; 42]	48 [44; 48]	
CAP-PRI (общий балл); Me [LQ; UQ]	14 [7; 17]	5 [1; 7]	

При включении в исследование суммарный балл по шкалам NIS и INCAT в основной группе пациентов оказался значимо выше, а по шкалам MRC и I-RODS значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), что демонстрировало большую степень неврологического дефицита и инвалидизации в анализируемой основной выборке. Аналогичные результаты были получены в ходе сравнительного анализа КЖ по шкале CAP-PRI.

Далее были проанализированы анамнестические данные пациентов основной группы и группы сравнения (табл. 3.54.).

Таблица 3.54. Сравнительный анализ анамнестических данных пациентов основной группы и группы сравнения на момент включения в исследование.

Характеристика	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
Возраст пациента в дебюте болезни, лет; Me [LQ; UQ]	43 [38; 48]	32 [23; 35]	0,002
Острый характер дебюта заболевания, чел. (n, %)	17 (28)	15 (63)	0,006
Период от дебюта заболевания до начала терапии, мес.; Me [LQ; UQ]	5 [2; 12]	2 [1; 3]	0,008

Отмечено, что пациенты основной группы (≥ 3 CDAS) в дебюте заболевания оказались статистически значимо старше по сравнению с больными группы сравнения (< 3 CDAS) ($p < 0,05$); кроме того у пациентов основной группы период от дебюта заболевания до начала патогенетической терапии оказалось вдвое больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В группе пациентов с < 3 статусом по CDAS дебют неврологических нарушений значимо чаще развивался остро ($p < 0,05$), что подтверждает ранее полученные данные.

Таким образом, в результате проведенного сравнительного анализа определены клинические прогностические факторы благоприятного течения ХВДП (статус < 3 по CDAS): молодой возраст в дебюте заболевания, острый характер дебюта болезни, своевременные постановка диагноза и начало патогенетической терапии.

С помощью ROC-анализа определен пороговый возраст пациента в дебюте болезни, имеющий прогностическую значимость в определении благоприятного течения ХВДП: моделью с AUROC $> 0,7$ оказалось значение возраста ≤ 32 лет (AUROC = 0,713, 95% ДИ 0,624-0,807; чувствительность 80%, специфичность 67%) (рис. 3.28.).

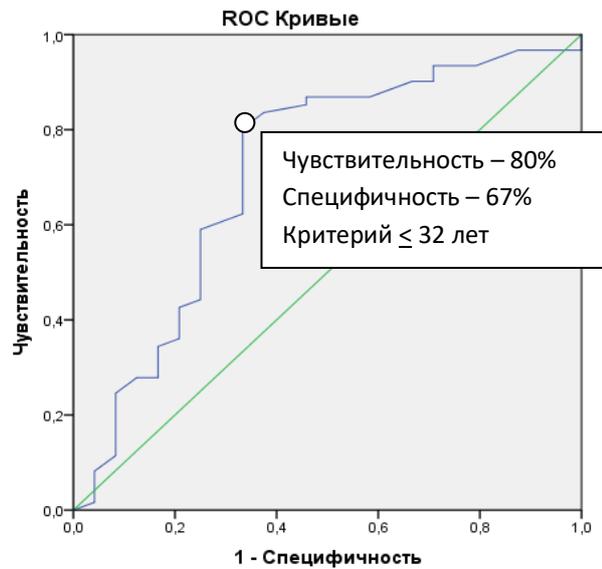


Рисунок 3.28. ROC-кривая значимости возраста пациента в дебюте заболевания в прогнозе течения ХВДП.

Также с помощью ROC-анализа определена пороговая длительность периода от дебюта заболевания до постановки диагноза, имеющая прогностическую значимость в определении благоприятного течения ХВДП: моделью с AUROC $>0,7$ оказалось значение данного периода $\leq 3,5$ месяцев (AUROC = 0,710, 95% ДИ 0,592-0,837; чувствительность 70%, специфичность 71%) (рис. 3.29.).

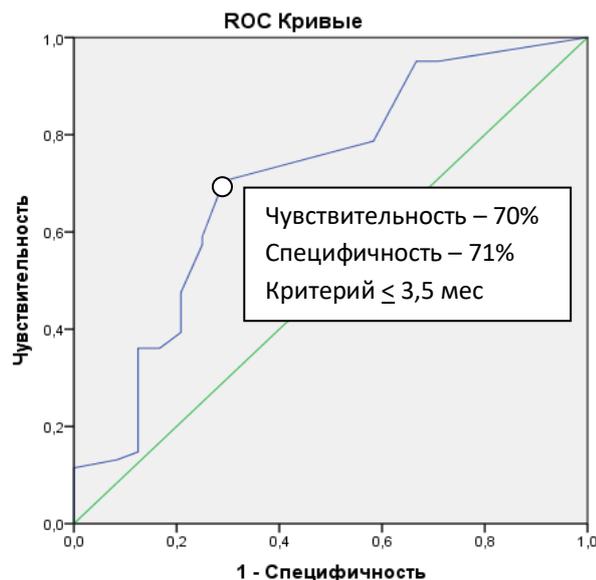


Рисунок 3.29. ROC-кривая значимости времени от дебюта заболевания до постановки диагноза в прогнозе течения ХВДП.

Таким образом, совокупность полученных результатов демонстрирует высокую вероятность благоприятного течения ХВДП при дебюте болезни в возрасте пациента ≤ 32 лет, при остром развитии нарушений в начале заболевания (< 8 недель) и типичном варианте болезни, а также в случае постановки диагноза и начале патогенетической терапии в период не превышающем 3,5 месяца.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Регистр пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями ФГБНУ НЦН.

Впервые в РФ в ходе многолетней работы на базе ФГБНУ НЦН создан Регистр пациентов с ХДН, в который к 31 декабря 2023 года вошли 320 больных: 180 (56%) – с ХВДП, 79 (25%) – с ПДП и 61 (19%) – с ММН. Средний возраст дебюта заболевания у пациентов с ХДН составил - 48 лет [36; 63], что сопоставимо с результатами зарубежных коллег [53, 87, 95, 260]. В то же время преобладания рассматриваемых нейропатий у лиц мужского пола мы не отметили – в Регистр вошли 133 женщины (41%) и 187 мужчин (59%), тогда как данные литературы свидетельствуют о преобладании ХДН у лиц мужского пола [53, 58, 260], что вероятно обусловлено особенностями нашей выборки.

Подавляющее большинство пациентов с ХДН (76%), вошедших в Регистр, оказались из Центрального федерального округа (ЦФО). С одной стороны данный факт можно объяснить наибольшей численностью населения указанного региона по сравнению с другими федеральными округами, с другой – близостью областей ЦФО к Москве, где находится ФГБНУ НЦН. Результаты единственного эпидемиологического исследования по распространенности ХВДП в РФ, согласно которому распространенность заболевания (в частности его сенсорного варианта) достигает 25,5 человек на 100 тыс. населения в Красноярском крае, требуют пересмотра, в связи вероятностью гипердиагностики болезни [6, 14].

Интересно сопоставление данных нашей выборки пациентов с ХВДП (n=180; 2023 год) с итальянской базой (n= 437; 2020 год) [178]. Такая разница по количеству включенных пациентов потребовала анализа, учитывая, что численность населения РФ в 2,5 раза превышает численность населения Италии. Если в наш Регистр мы включали исключительно пациентов с достоверным диагнозом, с полным соответствием клиническим и электрофизиологическим критериям, имеющих объективный ответ на иммуносупрессивную и/или

иммуномоделирующую терапию; коллеги указывают на то, что только 407 человек (93%), включенных в пациентскую базу, соответствовали категории «достоверного» диагноза, лишь 352 пациентов (80%) имели полное соответствие электрофизиологическим критериям заболевания [178]. Кроме того, в одной из последних публикации авторы отметили, что у 81 пациента наблюдается «неклассифицируемая» клиническая картина (например, «cranial nerve predominant CIDP», «paraparetic CIDP» – такие варианты отсутствуют в клинических критериях диагностики ХВДП), которая сохраняется на протяжении всего периода наблюдения [80]. Учитывая указанные факты, создается впечатление о наличии некоторой гипердиагностики рассматриваемого заболевания в Италии и злоупотреблении категориями диагноза «вероятный» и «возможный». Следует отметить, что проблема гипердиагностики ХВДП неоднократно обсуждалась зарубежными коллегами и рассмотрена нами (обсуждение ниже) [28, 29, 55, 68].

С другой стороны, можно предположить, что Италия является эндемичным по заболеванию районом. Так, согласно эпидемиологическим данным, распространенность ХВДП в Италии достигает 3.58 на 100 тыс. населения, тогда как в Австрии, Англии и Японии равняется 1.9, 0.67 и 1.61 на 100 тыс. человек соответственно (Broers M.C. et al, 2019) [53].

При сопоставлении нашей выборки пациентов с ММН с результатами немецкого регистра SIGNS мы получили сопоставимые данные: число пациентов с ММН в нашем регистре составило 61 человек, 61% мужчин, медиана возраста - 50 лет [42; 58], катамнез болезни - 11 лет [7; 14]; у коллег - 80 пациентов, средний возраст $55,4 \pm 9,8$ лет, 67% мужчин, средняя длительность заболевания $10,7 \pm 10,2$ года [246]. Однако в отличие от включенных в регистр SIGNS больных, где 98,8% пациентов получали ВВИГ и 1,3% ПККИГ, в нашем случае - лишь 38 пациентов (62%), вошедших в Регистр, получали регулярные курсы ВВИТ, а введение ПККИГ в РФ до сих пор недоступно.

Подобных нашей выборки пациентов с ПДП в литературе нам не встретилось. Мы продолжаем катamnестическое наблюдение за данной категорией пациентов в динамике.

Созданный нами на базе ФГБНУ НЦН Регистр пациентов с ХДН в дальнейшем будет пополняться, планируется проведение эпидемиологического исследования, а полученные данные помогут улучшить качество оказания помощи данной категории пациентов.

4.2. Проблема гипердиагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в Российской Федерации.

Обсуждаемые ХДН являются редкими орфанными заболеваниями с распространенностью менее 10 случаев на 100 тыс. населения в год [53, 172, 194, 228]. Для орфанных болезней в целом (не только неврологического профиля) характерны низкая настороженность среди практикующих врачей и, как следствие, задержка в постановке диагноза и отсроченное начало специализированного лечения (если оно разработано). Однако настоящее исследование продемонстрировало обратную ситуацию – проанализировав случаи пациентов, направленных в Центр заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН с диагнозом «ХВДП», было показано наличие не гипо-, а гипердиагностики данного заболевания в РФ.

Согласно полученным результатам гипердиагностика ХВДП в РФ достигает 67%, т.е. более чем каждый второй пациент с данным диагнозом в нашей стране имеет альтернативное заболевание. По сравнению с проведенными за рубежом исследованиями процент ошибочной диагностики ХВДП, полученный нами, соответствует данным Chaudhary U.J. et al. (Великобритания) [68] и значительно превышает цифры, представленные коллегами из США и Нидерландов [28, 55].

Всесторонне проанализированы причины феномена гипердиагностики орфанной хронической дизиммунной нейропатии (ХВДП), проведена оценка соблюдения клиническим и электрофизиологическим критериям диагностики

ХВДП EAN/PNS 2021 [260] и отмечены несоответствия на каждом диагностическом этапе: на этапе сбора анамнеза - в 65% случаев, на этапе неврологического осмотра – в 39% случаев, и наиболее значительные - при проведении ЭНМГ-исследования (92% случаев).

В проведенных ранее работах по неверной диагностике ХВДП разбор ошибок анамнестических данных не проводился. Однако нами были получены интересные данные, которые свидетельствуют о том, что у каждого пятого пациента ($n=30/150$) игнорируется сопутствующая полинейропатии соматическая патология, реже - не уточняется наследственный и токсикологический анамнез (соответственно $n = 12/150$ и $4/150$). Но наиболее значительным было установление диагноза «ХВДП» пациентам с многолетним медленно прогрессирующим течением ($n=42/150$), что не характерно для типичного сценария развития рассматриваемой хронической дизиммунной нейропатии, кроме отдельных случаев стационарного течения, диагностика которых крайне затруднительна.

Полученный при осмотре пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП спектр нехарактерных для заболевания симптомов частично согласуется с данными зарубежных коллег [55, 68]. Так, нами также показано отсутствие настороженности к паттерну распределения мышечной слабости – невнимание к наличию или отсутствию слабости в мышцах проксимальных отделов конечностей. При этом в нашем исследовании мы показали, что диагноз «ХВДП» устанавливался пациентам и с абсолютно нехарактерными для ПНП симптомами – с отсутствием чувствительных нарушений, с сохранными сухожильными рефлексами, с пирамидными знаками и проводниковыми нарушениями. Данный факт требует отдельного внимания, т.к. он косвенно свидетельствует о поверхностном неврологическом осмотре данной категории пациентов или об отсутствии адекватной аналитической оценки неврологического статуса вовсе.

Некорректное проведение нейрофизиологического обследования пациентам с ошибочно установленным диагнозом «ХВДП» отмечено всеми авторами в ранее проведенных исследованиях и нами также [28-30, 55, 68]. При этом по

сравнению с данными коллег процент некорректно проведенного обследования, полученный в нашей работе, оказался значительно выше и составил 92%. Как зарубежом, так и в нашей стране высок процент неверного определения нейрофизиологом первичного характера поражения периферических нервов при полинейропатии – часто демиелинизирующий тип устанавливается ошибочно. И причиной является не только незнание критериев демиелинизации, отчетливо указанных в электродиагностических критериях ХВДП EAN/PNS 2021, но и наличие методических ошибок исследования. Нами впервые был проведен доскональный разбор методических дефектов проведения ЭНМГ-исследования, который в целом продемонстрировал недостаточную квалификационную подготовку врачей-нейрофизиологов, выполняющих данное исследование. Кроме того, в каждом третьем случае был отмечен факт недостаточного объема обследования, что не позволяло сделать однозначный вывод о первичном характере поражения нервов. На наш взгляд, именно некорректный результат ЭНМГ-исследования в подавляющем большинстве случаев путает клиницистов, которые зачастую не могут самостоятельно интерпретировать данные и оценить адекватность исследования.

Спектр окончательных диагнозов у пациентов, которым ранее была установлена ХВДП, в нашем исследовании частично согласуется с ранее опубликованными данными – диагноз чаще неверно устанавливался пациентам с ПНП другого генеза. Мы показали, что самыми частыми альтернативными причинами ПНП оказались парапротеинемия (23/150) и наследственный генез (33/150). В отличие от зарубежных коллег, которые продемонстрировали в своих работах частое установление ошибочного диагноза «ХВДП» пациентам с диабетической и идиопатической ПНП (соответственно 10-18% и 14-36% [55, 68]), мы получили гораздо меньший процент таких случаев – соответственно 5 и 11%.

Установление диагноза «ХВДП» пациентам с другим нервно-мышечным заболеванием в нашем исследовании оказался несколько выше по сравнению с данными зарубежных коллег – 27% случаев, тогда как в исследовании Allen J.A.

et all. (2015) процент подобных случаев составил 22% (включая такие диагнозы как БАС, миозит с включениями, плексопатию, спинальную амиотрофию) [28], в работе Broers M.C. et al. – 6% [55].

Также как и в работе Allen J.A. et all. (2015) мы выявили наличие единичных случаев ошибочной диагностики ХВДП у пациентов с болезнями ЦНС и психогенными нарушениями (соответственно 7 и 5%). В подобных ситуациях причиной неверно установленного диагноза видится ошибочная интерпретация как клинических, так и нейрофизиологических данных.

Нами было показано, что половина пациентов (71/150; 47%), обратившихся в НЦН с направительным диагнозом «ХВДП», который в дальнейшем был пересмотрен, уже получали патогенетическую терапию. В подавляющем большинстве случаев это была пероральная ГКС-терапия (64/71; 90%), в трети случаев – ВВИТ (22/71; 31%) и комбинированное лечение (27/71; 38%). Если в первом случае ненадлежащее назначение ГКС-препаратов было чревато развитием побочных эффектов, перечень которых касается всех органов и систем, то в случае ВВИТ – нецелевым использованием дорогостоящих препаратов. Развитие побочных эффектов и финансовых затрат на проведенную иммуносупрессивную и иммуномоделирующую терапию у данной категории пациентов нами не анализировались. Однако данные зарубежных коллег позволяют сделать выводы относительно данного вопроса: в Германии - за 3 месяца лечения 108 пациентов с ХВДП общие квартальные расходы составили 11 333 евро [190], в Англии - годовые затраты на одного пациента, получающего ВВИГ, составили 49 430 фунтов стерлингов [186].

Ни в одном случае пациентам с неверно установленным диагнозом «ХВДП» и получающих иммуносупрессивную/иммуномоделирующую терапию, несмотря на международные рекомендации, объективной оценки эффективности лечения с использованием специализированных шкал не было проведено. Игнорирование объективной оценки патогенетического лечения подчеркнули в своей работе и Allen J.A. et all. (2015) [28]. Безусловно, в ряде случаев лечение может назначаться *ex juvantibus*, и именно объективизация эффективности терапии

помогает вовремя пересмотреть диагноз, в то время как субъективная оценка со стороны пациента («мне стало лучше», «я стал крепче», «отмечаю прилив сил») создает ложное впечатление о результативности терапии и задерживает постановку диагноза. В настоящее время в нашей стране валидированы на русский язык несколько шкал, позволяющих достоверно оценить эффект от патогенетической терапии у пациентов с ХДН (см. список работ, опубликованных по теме диссертации). Использование балльной системы оценки силы различных группы мышц или функционального статуса пациента до и после лечения с помощью шкал должно проводиться во всех случаях у пациентов с установленным диагнозом «ХВДП».

Интересен факт – за период проведения исследования (2018-2023 гг.) ни один пациент в Центр заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН с направительным диагнозом «ПДП» и «ММН» направлен не был, что отражает ожидаемую низкую настороженность в отношении указанных редких ХДН.

Таким образом, обозначены основные причины гипердиагностики ХВДП в РФ, что позволит выстроить траекторию их устранения и улучшения ситуации по верификации данного диагноза в нашей стране в целом.

4.3. Дифференциальная диагностика хронической воспалительной и парапротеинемических демиелинизирующих полинейропатий.

Ранее нами было показано, что диагноз «ХВДП» в более половине случаев ошибочно устанавливается пациентам с ПНП другого генеза (63%), из них наиболее частым окончательным диагнозом оказался именно «ПДП» (n=23/94; 25%). Среди пациентов с ПДП у 11 (47%) было диагностировано лимфопролиферативное заболевание. Данный факт демонстрирует сохраняющуюся актуальность вопроса дифференциальной диагностики ХВДП и ПДП.

В настоящем исследовании было показано, что дебют, сценарий развития и течения полиневритических нарушений при рассматриваемых ХДН одинаков, в

обеих группах преобладают пациенты мужского пола ($p > 0,05$). При этом возраст манифестации ПДП оказался достоверно выше по сравнению с ХВДП (соответственно медиана 63 и 44 года; $p = 0,001$), кроме того пациентов с ПДП значительно чаще беспокоят нейропатический болевой синдром и трофические нарушения ($p < 0,05$), что согласуется с данными литературы [3, 198]. Однако эти факты не могут являться опорными при проведении диагностики, неспецифичны в пользу ПДП и могут наблюдаться у пациентов с ХВДП-подобными нейропатиями другого генеза.

Ряд коллег подчеркивают, что для ПДП в отличие от ХВДП характерны такие особенности, как симметричность симптоматики, преобладание сенсорных и координаторных нарушений, а также дистальный паттерн распределения мышечной слабости [198, 203]. Некоторые авторы имеют альтернативное мнение об отсутствии каких-либо клинических различий [26, 56]. Проведенный нами сравнительный анализ данных неврологического осмотра с объективной оценкой всего спектра полиневритических нарушений по специализированным шкалам (NIS, MRC, INCAT, IRODS, SARA) также не показал достоверных различий между пациентами с ХВДП и ПДП. Кроме того, следует учитывать наличие фенотипичных вариантов ХВДП, таких как сенсорный (когда в клинической картине преобладают чувствительные нарушения) и дистальный (когда парез преобладает в дистальных отделах конечностей). В этой связи следует принять факт того, что каких-либо клинических маркёров в пользу ПДП нет.

Таким образом, на первичном амбулаторном приёме по динамике прогрессирования заподозрить ХВДП-подобную ПНП возможно, однако по спектру жалоб и полиневритических нарушений определить тип хронической приобретенной ПНП и, соответственно, дифференцировать ХВДП и ПДП, учитывая неспецифичность нарушений, нельзя.

По данным литературы, при нейрофизиологическом обследовании у пациентов с ХВДП и ПДП выявляются однонаправленные изменения – генерализованный сенсо-моторный невральнй уровень поражения демиелинизирующего характера; и соответствие электродиагностическим

критериям ХВДП EAN/PNS 2021 характерно для обеих рассматриваемых нозологий [69, 216, 226]. Проведенный в нашем исследовании качественный анализ протоколов ЭНМГ-исследования данный факт подтвердил. Более того, у пациентов с ХВДП и ПДП нами была показана большая информативность ЭНМГ-исследования нервов рук в отношении выявления признаков демиелинизирующего паттерна поражения нервных волокон, что подтверждает ряд авторов [95, 216].

Тем не менее, нейрофизиологическим дифференциально-диагностическим признакам при ХВДП и ПДП в литературе уделено отдельное внимание. Так, в ранее опубликованных работах показано, что для ПДП характерны отсутствие паттерна сохранности икроножного нерва, значительное увеличение латентностей дМ-ответов, низкие значения индекса терминальной латентности дМ-ответов, признаки грубого вторичного поражения аксонов двигательных нервов [70, 183, 222]. В то же время следует учитывать, что

- паттерн сохранности икроножного нерва при ХВДП регистрируется, как правило, в дебюте болезни и не более чем у 20% пациентов (так, в нашей анализируемой выборке пациентов с ХВДП он не регистрировался ни у одного пациента);
- резкое увеличение латентности дМ-ответов с мышц кистей и стоп преимущественно описано при IgM-ПДП и не характерно для всех форм ПДП (в нашем исследовании пациенты с IgM-ПДП осознанно не включались, достоверных различий в величинах латентностей дМ-ответов с мышц кистей и стоп получено не было, $p > 0,05$);
- низкие значения индекса терминальной латентности дМ-ответов по данным литературы описаны преимущественно при IgM-ПДП, в нашем исследовании мы достоверных различий между ХВДП и не-IgM-ПДП не получили (значения индекса $\leq 0,25$ (пороговое значение в пользу ПДП) в нашем исследовании определялось лишь у пациентов с ПДП-ЛПЗ при регистрации М-ответа с мышцы-короткого разгибателя пальцев стоп; однако использование в практике данного параметра не может быть рекомендовано, т.к. у пациентов с

прогрессирующей ПНП часто глубокие малоберцовые нервы невозбудимы и М-ответ с короткого разгибателя пальцев стопы не регистрируется);

- грубое вторичное поражение аксонов двигательных нервных волокон часто нейрофизиологами верифицируется лишь по отсутствию М-ответа с мышцы без проведения игольчатой ЭМГ; что не является верным, т.к. невозбудимость нерва может быть обусловлена не только аксональным, но и грубым демиелинизирующим патологическим процессом.

С другой стороны, мы обратили внимание, что при исследовании моторных волокон нервов рук у пациентов с ХВДП по сравнению с больными ПДП значимо чаще регистрировались БП и дисперсия М-ответов ($p < 0,05$); а при исследовании двигательных нервов ног - достоверно реже отмечалась невозбудимость моторных волокон ($p < 0,05$).

Таким образом, указанные нейрофизиологические особенности при проведении ЭНМГ-исследования с подозрением на ХВДП-подобную ПНП следует учитывать, однако необходимо понимать, что они вариативны и не специфичны для ПДП, и могут быть лишь ориентировочными, но не определяющими при проведении дифференциального диагноза между ХВДП и ПДП. Достоверно дифференцировать указанные ХДН по нейрофизиологическим изменениям нельзя.

К сожалению, поиск сонографических дифференциально-диагностических маркеров при ХВДП и ПДП при проведении УЗИ периферических нервов по протоколу H.S. Goede, вошедшему в поддерживающие критерии ХВДП EAN/PNS 2021, также не дал ожидаемого результата – статистической разницы в анализируемых параметрах (величина ППС нервов в определенных точках исследования) получено не было. Отсутствие достоверных различий подтверждает и ряд авторов [39, 189].

Таким образом, следует констатировать факт того, что достоверных высокоспецифичных дифференциально-диагностических анамнестических, клинических, нейрофизиологических и сонографических маркёров между ХВДП и ПДП нет. В этой связи всем пациентам (особенно лицам старше 55 лет) с

прогрессирующей более 8 недель демиелинизирующей полинейропатией (с достоверным или вероятным соответствием электродиагностическим критериям ХВДП EAN/PNS 2021) рекомендовано проведение электрофореза белков сыворотки крови с иммунофиксацией для исключения парапротеинемии.

Помимо поиска дифференциально-диагностических различий между ХВДП и ПДП нами был проведен сравнительный анализ клинических и параклинических данных пациентов с ПДП-МГНЗ и ПДП-ЛПЗ. Предстояло ответить на вопрос: можно ли при ПДП без проведения общесоматического и онкогематологического обследования дифференцировать МГНЗ и ЛПЗ?

В ходе сравнительного анализа статистических различий в рассматриваемых группах пациентов по полу и возрасту отмечено не было. Не было выявлено каких либо особенностей и в развитии полиневритических нарушений в обеих группах. Кроме того, ни у одного пациента с ПДП-ЛПЗ на момент дебюта неврологических нарушений изменений в соматическом статусе не отмечалось.

Интересным оказался результат сравнительного анализа уровня секретируемого парапротеина, который показал, что у пациентов с ПДП-МГНЗ и ПДП-ЛПЗ этот параметр не имеет достоверной разницы (медиана 5,25 и 7,1 соответственно, $p > 0,05$). Т.е. даже незначительный уровень парапротеинемии не исключал у пациента ЛПЗ. В обеих группах наиболее часто выявлялась секреция IgG парапротеина (57 и 60% соответственно при МГНЗ и ЛПЗ). В то же время обращает внимание важность определения не только тяжелых, но и легких цепей секретируемого парапротеина: нами показано, что λ легкая цепь Ig значимо чаще выявлялась у пациентов с ЛПЗ ($p < 0,01$) [19].

В ходе сравнительного анализа жалоб пациентов и данных неврологического осмотра с использованием оценочных специализированных шкал (NIS, INCAT, MRC, IRODS и SARA) при ПДП-МГНЗ и ПДП-ЛПЗ достоверных различий выявлено не было. Однако отдельное рассмотрение распределения мышечной слабости выявило преобладание пареза в дистальных группах мышц у пациентов с ЛПЗ, но без достоверных различий по сравнению с ПДП-МГНЗ ($p > 0,05$). Гипотрофии мышц, постуральный тремор рук,

вегетативные и трофические нарушения выявлялись у пациентов с ПДП-ЛПЗ несколько чаще, чем у пациентов с ПДП-МГНЗ, однако без статистической разницы ($p > 0,05$). Полученные нами данные не противоречат результатам отечественных и зарубежных коллег [21, 72, 131, 187]. Кроме того, в нашем исследовании при количественном анализе данных нейрофизиологического и сонографического обследования периферических нервов мы не выявили достоверных различий между пациентами с ПДП-МГНЗ и ПДП-ЛПЗ.

Таким образом, по клиническим и параклиническим данным, несмотря на те или иные особенности, показанные в нашем исследовании, достоверно дифференцировать ПДП-МГНЗ и ПДП-ЛПЗ нельзя. При наличии парапротеинемии и хронической прогрессирующей полинейропатии принципиально важным является проведение онкогематологического обследования, которое позволит дифференцировать МГНЗ и ЛПЗ, определить дальнейшую терапевтическую тактику. При этом зарубежные данные и собственный опыт требуют ежегодного обследования пациентов с ПДП-МГНЗ на предмет трансформации МГНЗ в ЛПЗ.

4.4. Дифференциальная диагностика мультифокальной моторной нейропатии и мультифокального варианта хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Ранее в большинстве случаев зарубежными и отечественными коллегами проводилось сопоставление данных пациентов с типичным вариантом ХВДП и ММН, и выявленные различия оказались достаточно очевидными [4, 139, 177, 260]. Единичные работы посвящены сравнительному анализу клинико-параклинических данных пациентов с мультифокальным вариантом ХВДП (мХВДП) и ММН, клинический портрет которых одинаков, в связи с чем, дифференциальный диагноз затруднен. Наше исследование отличается наибольшей по количеству включенных в исследование пациентов выборкой – соответственно 35 и 30 больных. Для сравнения работа Verschueren A. et al (2005) включала 13 пациентов с мХВДП и 20 - с ММН [268], Li Y. et al. (2019) -

16 и 11 пациентов соответственно [177]; Zhou X.J. et al. (2020) - 15 и 24 пациентов соответственно [277].

Мы отметили преобладание лиц мужского пола среди рассматриваемых мультифокальных ХДН, что согласуется с литературными данными. При этом интересным оказался факт того, что ММН чаще дебютировала в возрасте до 40 лет (39,5 [31; 43]), тогда как мХВДП – после 40 лет (46 [34; 53]) ($p < 0,05$). Подобные данные по особенностям возраста дебюта указанных нейропатий в литературе нам не встретились.

Безусловно, ядром клинической картины у включенных в настоящее исследование пациентов с мультифокальными ХДН являлся верхний асимметричный дистальный вялый парез. Однако в отличие от исследования Verschueren A. et al. (2005) [268], которые показали, что пациенты с ММН и мХВДП имеют однонаправленное распределение мышечной слабости и не имеют клинических различий, нами продемонстрировано значимо большее вовлечение мышц-разгибателей кистей и пальцев, а также ульнарной группы мышц у пациентов с ММН по сравнению с больными мХВДП ($p < 0,05$). И если большее по сравнению с пациентами с мХВДП вовлечение ульнарной группы мышц рук при ММН в нашей выборке можно объяснить отсроченным установлением диагноза и началом терапии, то вовлечение мышц разгибателей кистей и пальцев требует отдельного внимания. Так, на указанную клиническую особенность при ММН обратили внимание и Ivanovski T. с коллегами [132].

«Холодовой» парез (усиление мышечной слабости при низкой температуре окружающей среды) также оказался характерен для пациентов с ММН ($p < 0,001$), что было отмечено в работе Straver D.C. с коллегами [249]. Авторы оценили наличие «холодового» пареза у пациентов с разными нервно-мышечными заболеваниями: у 50 пациентов с ММН, 48 - с ХВДП, 35 - со спинальной мышечной атрофией и 25 - с хронической идиопатической аксональной полинейропатией. Многофакторный анализ показал, что у пациентов с ММН частота возникновения «холодового» пареза в 4–6 раз выше, чем у пациентов с другими нервно-мышечными болезнями. Было высказано предположение, что

температурный фактор влияет на степень деполяризации нодальных зон моторных волокон периферических нервов; и при ММН снижение температуры окружающей среды уменьшает активность Na/K-каналов перехватов Ранвье, что вызывает большую локальную деполяризацию и проведение нервного импульса прекращается. К подобным выводам пришли и другие авторы [63, 98, 232, 248].

Таким образом, представленные клинические особенности при ММН («холодовой» парез; вовлечение мышц-разгибателей кистей и пальцев) могут использоваться при проведении дифференциального диагноза мультифокальных ХДН уже на этапе осмотра.

Ряд авторов показали, что поражение нервов нижних конечностей более характерно для больных мХВДП [177, 268]. Тем не менее, в нашей выборке вовлечение длинных двигательных нервов нижних конечностей оказалось более выраженным у больных с ММН: слабость ≤ 3 баллов по шкале MRC в мышцах-разгибателях стоп регистрировалась почти в половине случаев (47%), в мышцах-сгибателях стоп - у каждого третьего больного, нарушение ходьбы (степпаж) - в более чем половине случаев (63%) ($p < 0,05$). Данный факт можно объяснить тем, что медиана длительности заболевания у включенных в наше исследование пациентов с ММН оказалась больше, чем у больных с мХВДП (10 лет [7; 13] против 6 лет [4; 8]; $p = 0,001$), а также задержкой в инициации терапии у больных с ММН: медиана от дебюта болезни до начала лечения при ММН составила 5,5 лет [3; 10] против 4 лет [1; 6] при мХВДП ($p = 0,040$). Таким образом, учитывая данные литературы и результаты настоящего исследования, не следует рассматривать вовлечение длинных нервов нижних конечностей как клинический маркер той или иной мультифокальной ХДН, т.к. слабость в ногах может наблюдаться как при ММН, так и при мХВДП на разных этапах заболевания.

Более длительным катамнезом и задержкой в инициации патогенетической терапии можно объяснить и факт того, что у пациентов с ММН в проведенном нами исследовании выраженность парезов и инвалидизации по шкалам MRC,

INCAT и MMN-RODS оказалась статистически значимо выше по сравнению с больными с мХВДП ($p < 0,05$).

Известно, что в основе патофизиологических механизмов развития мХВДП лежит иммуно-опосредованный процесс демиелинизации нервных волокон, тогда как при ММН – антитело-опосредованный процесс поражения нодальных зон моторных нервных волокон. Соответственно, нейрофизиологическая картина при рассматриваемых мультифокальных ХДН отличается, что отражено в электрофизиологических диагностических критериях рассматриваемых заболеваний. Причины развития БП по моторным волокнам при мХВДП и ММН также различны: в первом случае формирование БП обусловлено процессом демиелинизации, во втором – нарушением аксонально-глиального взаимодействия и работы ионных каналов в области перехватов Ранвье, изменением возбудимости аксолеммы в нодальных зонах [11, 140, 141]. Li Y. et al. (2019) показали, что снижение СПм в сегментах волокон с БП характерно для пациентов с мХВДП [177], однако проведенный нами сравнительный анализ проводящей функции моторных волокон длинных нервов рук у пациентов с ММН и мХВДП показал наличие значимых различий только по величине СПм срединного нерва с одной из сторон исследования. Zhou X. J. et al. (2020) у пациентов с ММН и мХВДП вовсе не выявили различий «скоростных» параметров исследования моторных волокон [277]. Это может быть обусловлено тем, что включенные в настоящее исследование пациенты с мХВДП не были наивными и получали патогенетическую терапию на этапе включения. Кроме того, отсутствие значимого снижения СПм при мХВДП можно объяснить сегментарной (фокальной), в отличие от типичного варианта ХВДП, демиелинизацией, вовлекающей ограниченные паранодальные участки нервных волокон. Соответственно, ориентироваться на величины латентностей дМ-ответов и СПм при проведении дифференциального диагноза между ММН и мХВДП не следует, и это в очередной раз доказывает сложности дифференциальной диагностики рассматриваемых нейропатий.

В нашем исследовании мы отметили более низкие амплитуды дМ-ответов с m.EIP и m.ADM у пациентов с ММН по сравнению с больными с мХВДП ($p < 0,05$), что коррелировало с клинической картиной – радиальная и ульнарная группы мышц при ММН оказались в большей степени клинически вовлечены по сравнению с мХВДП. Однако это является особенностью нашей выборки и не может быть рекомендовано для проведения дифференциальной диагностики рассматриваемых ХДН.

При оценке особенностей локализации БП по моторным волокнам нервов рук мы получили данные, которые были отмечены ранее Zhou X.J. et al. (2020) [277]. При ММН при исследовании моторных волокон срединных и локтевых нервов рук от 40 до 53% случаев БП регистрировались на предплечье и у каждого пятого пациента (до 20%) – в проксимальном отделе (точка Эрба), тогда как при мХВДП - БП практически с одинаковой частотой выявлялись как на предплечье, так и в проксимальных отделах. Данный факт вряд ли может иметь дифференциально-диагностическое значение, однако демонстрирует важность проведения ЭНМГ-исследования длинных нервов рук на всем протяжении (до точек Эрба) у всех пациентов с подозрением на мультифокальную ХДН. Интересным является факт того, что согласно электродиагностическим критериям ММН (2010) БП в точке Эрба не учитывается, что требует пересмотра, учитывая накопленные к настоящему времени данные. Достоверных различий по степени БП (%) у пациентов с ММН и мХВДП нами выявлено не было, что согласуется с данными литературы [177].

Анализ клинико-нейрофизиологических характеристик сенсорных нарушений у пациентов с ММН и мХВДП показал ожидаемые результаты: у пациентов при мХВДП статистически значимо чаще выявлялись субъективные и объективные (по данным клинического осмотра и ЭНМГ-исследования) чувствительные нарушения, что согласуется с данными литературы [139, 260]. Вопрос о выявленных в трети случаев при ММН изменениях параметров исследования сенсорных нервных волокон рассмотрены отдельно (обсуждение отдаленного катамнеза ММН, раздел 4.7).

Особый интерес представляют результаты, полученные в ходе сопоставления данных УЗ-исследования периферических нервов рук и плечевых сплетений у пациентов с ММН и мХВДП. Ожидаемо сонографические изменения носили асимметричный характер, учитывая патофизиологические и клинические особенности рассматриваемых ХДН. Мы показали, что у пациентов с мХВДП по сравнению с больными ММН значения средних величин ППС нервов рук и стволов плечевых сплетений, а также диаметров спинальных нервов достоверно выше ($p < 0,005$). Дополнительно с помощью ROC-анализа нами впервые были определены пороговые значения величин ППС срединного нерва на разных уровнях его исследования, имеющие значимость в дифференциальном диагнозе рассматриваемых ХДН (AUROC $> 0,7$). Аналогичных данных в зарубежных и отечественных публикациях нам не встретилось. Ранее коллеги проводили сравнительный анализ типичного варианта ХВДП, для которого характерно равномерное утолщение периферических нервов на всем протяжении, с мультифокальными ХДН (мХВДП и ММН) с сегментарным, более выраженным в проксимальных отделах и асимметричным увеличением ППС нервов, и получили ожидаемые изменения [4, 192, 276].

4.5. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия с острым началом, дифференциальный диагноз с синдромом Гийена-Барре.

Доля пациентов с острым началом заболевания среди больных ХВДП, вошедших в Регистр, соответствует общемировым - 12% (22/180).

Проведенное нами исследование является продолжением анализа группы пациентов с оХВДП, который был начат в ФГБНУ НЦН более 10 лет назад [17, 18]. За прошедший период увеличилось количество пациентов, проведена сравнительная оценка клинико-anamnestических и нейрофизиологических характеристик больных оХВДП и СГБ. Это единственное отечественное исследование, подробно описывающее особенности данной категории больных. Кроме того, следует подчеркнуть, что представленная в настоящей работе

выборка пациентов с оХВДП является наиболее многочисленной (31 человек) среди всех опубликованных ранее работ, где число пациентов с оХВДП варьирует от описания клинического случая до 20 человек.

Следует подчеркнуть, что первичное установление диагноза «СГБ» пациенту с острым дебютом ХВДП не является врачебной ошибкой. Мировой и отечественный опыт свидетельствует о том, что дифференцировать СГБ и оХВДП в период до 8 недель доступными методами диагностики не представляется возможным [13, 25, 200, 265]. Таким образом, всем пациентам с оХВДП, вошедшим в наше исследование, первично был установлен диагноз «СГБ», пациенты получали патогенетическую терапию в соответствии с установленным диагнозом. В динамике диагноз был пересмотрен согласно международным рекомендациям [265].

В процессе обследования пациентов с оХВДП мы обратили внимание на гетерогенность нейрофизиологической картины при ЭНМГ-исследовании: в половине случаев она была подобна той, что регистрируется при ОВДП – и это не вызывало удивления, т.к. патогенетические механизмы диффузного демиелинизирующего процесса в обоих случаях одинаковы; в половине – выявлялся иной паттерн нарушений: моторные блоки проведения вне зон туннелей (чаще в проксимальных отделах) и сохранность сенсорных нервных волокон. Впервые на эту особенность обратили внимание ещё в 2009 году Супонева Н.А. с соав [17], дав подробное описание 7 пациентов с оХВДП, имеющих ОМАН с БП-подобную нейрофизиологическую картину. При изучении зарубежных источников данный факт нам не встретился, чаще всего проводилась сравнительная оценка характеристик оХВДП и ОВДП.

Полученные нами данные уникальны, они свидетельствуют о том, что при остром развитии ХВДП дебют патологического процесса может протекать по двум сценариям: первый - с диффузной аутоиммунной агрессией против антигенов миелиновой оболочки периферических нервов, с вовлечением как клеточного, так и гуморального иммунитета (в этом случае мы регистрируем нейрофизиологические признаки генерализованного, сенсо-моторного

неврального поражения демиелинизирующего типа); второй – с первичной фокальной атакой нодальных и паранодальных зон проксимальных отделов моторных волокон периферических нервов, где наиболее уязвим гематоневральный барьер (при этом выявляются моторные блоки проведения в проксимальных отделах без поражения сенсорных волокон). Т.е. как при СГБ, так и при ХВДП в дебюте болезни патофизиологические механизмы развития заболевания гетерогенны (рис. 4.1.).

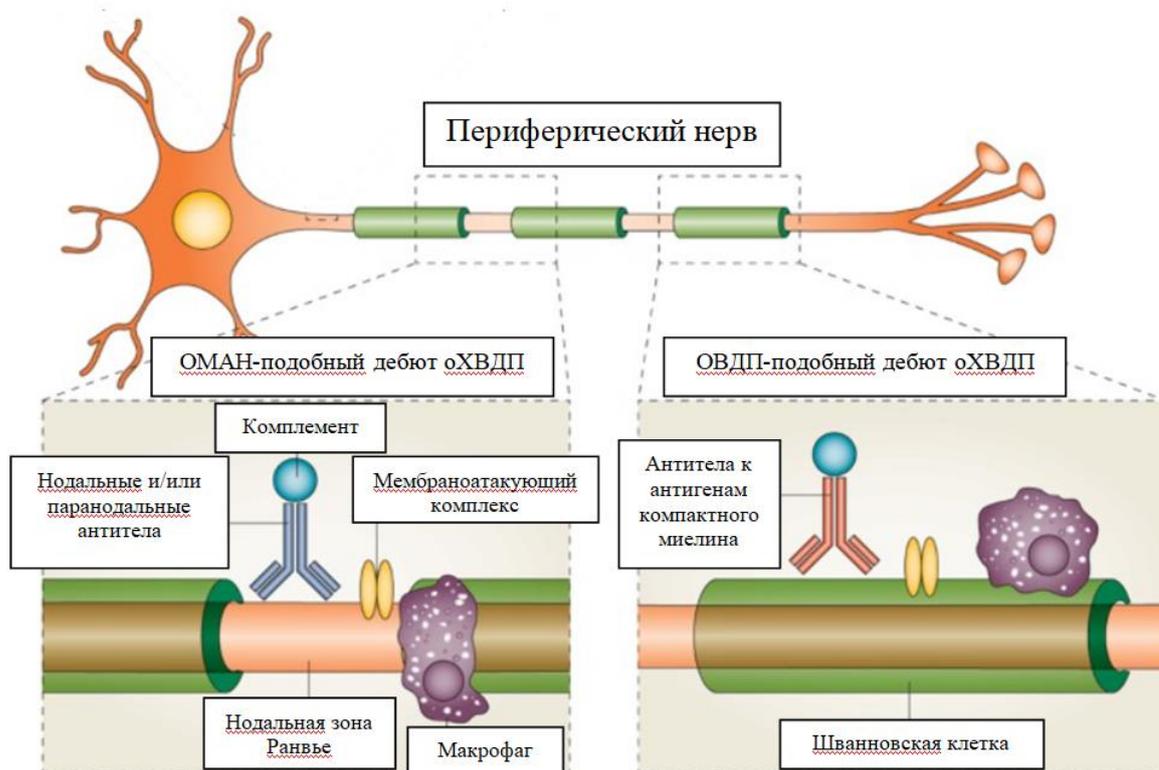


Рисунок 4.1. Предполагаемые механизмы развития патологического процесса при остром дебюте ХВДП (<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>).

Исследования последних лет демонстрируют, что у ряда пациентов, страдающих ХВДП, выявляются антитела против нодальных и паранодальных белков - нейрофасцина 140, 155 и 186 (NF-140, NF-155, NF-186), контактина-1 (CNTN1), контактин-ассоциированного белка 1 (Caspr1), нодальных изоформ нейрофасцина; показано наличие высокой частоты подострого развития заболевания, особенностей клинической картины и ответа на патогенетическую терапию при их наличии [152, 174, 188, 212, 218, 219].

Согласно современной классификации нейропатий, nodo- и паранодопатии выделены в отдельную группу болезней [256]. К сожалению, в настоящее время определение паранодальных антител проводится в единичных лабораториях Европы и США, а в нашей стране не доступно. Надеемся, что совершенствование лабораторных методов диагностики в будущем позволит ответить на целый ряд сохраняющихся вопросов.

Значимых различий нейрофизиологических параметров исследования периферических нервов у пациентов с ОВДП и ОВДП-подобным дебютом оХВДП, а также у пациентов с ОМАН с БП и ОМАН-подобным дебютом оХВДП при первичном ЭНМГ-исследовании нами выявлено не было ($p > 0,05$). Напротив, повторные ЭНМГ-исследования в динамике в первом случае демонстрировали тенденцию к нормализации параметров исследования периферических нервов у пациентов с ОВДП на сроке более 12 недель по сравнению с больными с ОВДП-подобным дебютом оХВДП, у которых нейрофизиологическая картина, как правило, не менялась; во втором случае – регресс моторных БП у пациентов с ОМАН с БП и трансформацию характера поражения периферических нервов у больных с ОМАН-подобным дебютом оХВДП. Подобный динамический контроль и последующий анализ результатов повторных ЭНМГ-исследований у пациентов с оХВДП в литературе нам не встретился. Тем не менее, он доказывает целесообразность повторного нейрофизиологического обследования у пациентов с первично установленным диагнозом «СГБ», подозрительных в пользу оХВДП, с целью своевременного уточнения диагноза и смены терапевтической тактики. Безусловно, в случае ОВДП динамика данных ЭНМГ-исследования отмечена нами спустя лишь 12 недель от начала заболевания – учитывая, что срок пересмотра диагноза составляет 8 недель, данный факт не поможет в дифференциальной диагностике СГБ и оХВДП спустя указанный период времени. Однако в случае ОМАН с БП мы показали трансформацию характера поражения периферических нервов у пациентов с оХВДП на сроке 4 недели ($Me = 28$ дней [20; 35]), что может значительно сократить срок пересмотра диагноза.

Помимо гетерогенности нейрофизиологической картины, мы обратили внимание и на клинические особенности у пациентов с оХВДП. Так, у пациентов с ОМАН-подобным развитием оХВДП в дебюте болезни выявлялись проксимальный паттерн мышечной слабости (53%), отсутствие чувствительных нарушений (100%) и асимметрия парезов (41%). Схожий паттерн нарушений при оХВДП был описан и ранее (Супонева Н.А. с соав [17]), однако в зарубежных источниках нам не встретился. Очевидно, что указанные особенности клинической картины у данной категории пациентов обусловлены спецификой патофизиологических механизмов развития патологического процесса, о которых было указано выше. Кроме того, по сравнению с пациентами с СГБ в группе больных с оХВДП реже выявлялось вовлечение черепных нервов и дыхательной мускулатуры, ответ на патогенетическую терапию (ПФ/ВВИГ) был недостаточный, что согласуется с результатами исследования коллег из других стран [25, 200, 234].

В настоящем исследовании не использовался в дифференциальной диагностике оХВДП и СГБ распространенный в настоящее время метод УЗИ-исследования периферических нервов, информативность которого в данном вопросе была показана зарубежными коллегами [108, 148]. Это связано с тем, что УЗИ периферических нервов активно в ФГБНУ НЦН стал использоваться сравнительно недавно, когда основная группа пациентов была уже сформирована.

Таким образом, следует констатировать, что проблема дифференциальной диагностики оХВДП и СГБ на сроке менее 8 недель сохраняется. Несмотря на продемонстрированные особенности, значимых различий между пациентами с СГБ и оХВДП выявлено не было. По-прежнему следует придерживаться международных рекомендаций, указывающих на то, что диагноз «СГБ» на «оХВДП» необходимо пересматривать в случае прогрессирования симптоматики более 8 недель и/или при наличии трех и более эпизодов ухудшения в остром периоде, несмотря на проводимую патогенетическую терапию. Однако продемонстрированная нами клиничко-нейрофизиологическая гетерогенность при

оХВДП, выявленные особенности ОМАН с БП – подобного дебюта оХВДП могут натолкнуть на пересмотр диагноза в более ранние сроки (3-5 недель), помочь сменить терапевтический курс и улучшить состояние пациента гораздо быстрее.

4.6. Дифференциальная диагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления.

В главе обсуждения причин гипердиагностики ХВДП ранее нами было показано, что в 15% случаев ХДН ошибочно верифицируется пациентам с ННСПС и НСМН 1 типа. Следует также отметить, что 7 пациентам с ННСПС (30%), вошедшим в настоящее исследование, первично неверно был установлен диагноз «ХВДП», более половины из них ($n=5$; 70%) к моменту пересмотра диагноза получали иммуносупрессивную терапию.

Возникает вопрос, почему в диагностике данных нейропатий по-прежнему сохраняются трудности? Притом, что отечественными и зарубежными коллегами ранее и нами при анализе клинико-anamnestических данных были показаны значительные различия, в большинстве случаев позволяющие дифференцировать ННСПС и ХВДП. Безусловно, наличие мультифокального варианта ХВДП (с распределением нарушений по типу множественной мононейропатии) и атипичных форм ННСПС (с полиневритическим фенотипом) значительно затрудняют дифференциальную диагностику. Однако мы столкнулись с иной причиной, которая оказалась, по нашему мнению, ведущей – основной причиной, которая зачастую дезориентирует невролога является результат ЭНМГ-исследования периферических нервов. Напомним, что в главе, посвященной анализу причин гипердиагностики ХВДП, нами показано, что некорректное проведение и интерпретация результата ЭНМГ-исследования практически в подавляющем большинстве случаев (92%) является причиной ошибочного установления диагноза «ХВДП».

Электронейромиография является «золотым стандартом» диагностики при заболеваниях периферического нейро-моторного аппарата и является неотъемлемой частью дифференциально-диагностического алгоритма при хронических полинейропатиях. В ходе исследования врач-нейрофизиолог может ответить на несколько вопросов клинициста: присутствуют ли у пациента признаки нарушения функции исследованных периферических нервов, какие типы волокон поражены (двигательные и/или чувствительные), что оказывает помощь в подтверждении синдромального диагноза «полинейропатия», но не позволяет точнее установить нозологию. В тех случаях, когда возможно определить характер нарушений – аксональный или демиелинизирующий, информация от нейрофизиолога существенным образом помогает клиницисту сузить диагностический алгоритм. Несомненно, среди хронических сенсомоторных нейропатий ремиттирующего течения особого внимания заслуживают две нозологии – ХВДП и ННСПС, при которых в обоих случаях верифицируется демиелинизирующий паттерн поражения периферических нервов. Несмотря на то, что четко определены электродиагностические критерии ХВДП, опубликовано достаточно работ, посвященных типологическим ЭНМГ-изменениям при ННСПС, сохраняется проблема интерпретации ЭНМГ-картины при этих двух нозологиях. Практика показывает, что даже строгое следование критериям диагностики той или иной нейропатии не застраховывает от ошибок, в связи с этим, назрела необходимость более детального анализа особенностей нейрофизиологической картины при этих двух хронических демиелинизирующих нейропатиях ремиттирующего течения. С целью поиска четких дифференциально-диагностических нейрофизиологических маркёров нами проведен тщательный сравнительный количественный анализ данных ЭНМГ-исследования пациентов с ННСПС и ХВДП.

В нашем исследовании у пациентов с ННСПС, как было показано ранее зарубежными и отечественными коллегами [15, 37, 83, 230], при ЭНМГ-исследовании выявлялась картина множественные туннельных нейропатий с преимущественным вовлечением срединных, локтевых и малоберцовых нервов с

локальным их поражением соответственно на уровне лучезапястных, локтевых и голеностопных суставов. Ни у одного пациента с ННСПС при ЭНМГ-исследовании диффузных равномерных изменений, характерных для длинно-зависимой демиелинизирующей полинейропатии, нами выявлено не было.

В отличие от зарубежных коллег (Andersson P.V. et al. [37]), которые также проводили сопоставление нейрофизиологических данных у пациентов с ННСПС и ХВДП и отметили, что при ННСПС среднее значение СПс значительно ниже, чем при ХВДП ($p < 0,0001$), в нашем исследовании, включающем большую по объёму выборку, достоверно более низкая величина СПс у пациентов с ННСПС по сравнению с ХВДП была выявлена только при исследовании чувствительных волокон срединного нерва на уровне кисти ($p = 0,000003$). Также ими было показано, что замедление СПм по моторным волокнам периферических нервов в дистальных участках при ННСПС в отличие от ХВДП регистрируется лишь в трети случаев. В нашем исследовании достоверно более низкие величины СПм также были получены при ХВДП на дистальных участках срединного и глубокого малоберцового нервов, однако величина СПм по локтевому нерву на уровне локтевого сустава, напротив, оказалась достоверно ниже при ННСПС, чем при ХВДП ($p = 0,0000003$). В ходе ROC-анализа нами впервые была определена пороговая величина этого параметра – менее 37,5 м/с с чувствительностью 71% и специфичностью 73% указывает в пользу ННСПС. Andersson P.V. et al. показали, что средние значения латентностей дМ-ответов при ННСПС выше, чем при ХВДП, кроме латентности дМ-ответа с мышцы, отводящей большой палец стопы (m.АН). Достоверно более низкую латентность при ННСПС по сравнению с ХВДП с m.АН, а также с m.ADM, отметили и мы в своем исследовании, определив с помощью ROC-анализа пороговые значения этих величин.

При анализе величин длительностей дМ-ответов с мышц кистей и стоп мы получили схожие результаты, которые ранее были опубликованы Potulska-Chromik A. с коллегами, показавшие, что длительность негативной фазы дМ-ответа с мышц кистей и стоп у пациентов с ХВДП выше, чем при ННСПС -

медиана длительностей негативных фаз дМ-ответов с мышц кистей и стоп при ХВДП оказалась более 7,5 мс и менее 7 мс при ННСПС ($p < 0,05$) [217].

Отдельного внимания заслуживают данные проведенного нами детального анализа особенностей локализации БП при ХВДП и ННСПС. В нашем исследовании мы продемонстрировали отличные от опубликованных ранее данных результаты: БП по моторным волокнам срединного нерва регистрировался на предплечье и в точке Эрба у каждого второго пациента с ХВДП и ни в одном случае ННСПС; наличие БП по локтевому нерву на уровне предплечья был характерен для ХВДП ($n=19/25$; 76%), а на уровне локтевого сустава - для ННСПС ($n=11/15$; 73%).

Таким образом, в ходе настоящего исследования мы впервые на самой большой выборке пациентов провели детальный сравнительный анализ нейрофизиологических параметров исследования моторных и сенсорных волокон периферических нервов у пациентов с ННСПС и ХВДП в фазе манифестации клинической симптоматики. Нами определены новые нейрофизиологические маркёры, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе двух хронических демиелинизирующих нейропатий – ХВДП и ННСПС. Безусловно, данные маркёры мы рекомендуем принимать во внимание в ходе совокупного анализа клинико-anamnestических и параклинических данных пациентов с хронической полинейропатией ремиттирующего течения.

4.7. Анализ многолетнего течения хронических дизиммунных нейропатий.

Учитывая низкую распространенность ХВДП, опубликовано немного работ по анализу многолетнего течения заболевания. Нами впервые в РФ проведена комплексная ретроспективная оценка особенностей развития заболевания в нашей стране, а также анализ терапевтических подходов и исходов болезни на фоне лечения в отдаленном анамнезе.

В исследование нами была включена выборка пациентов с ХВДП, включающая 45 человек, что сопоставимо с количеством пациентов, которые вошли в большинство подобных исследований за рубежом. Так, в работу

Sghirlanzoni A. et al. (2000) вошло 42 пациента [239]; Kuwabara S. et al. (2006) – 38 [159]; Hiew FL et al. (2018) – 23 [118]; и Al-Zuhairy A. et al. (2020) – 51 [32]. Период ретроспективного наблюдения в нашем исследовании оказался одним из наиболее продолжительных - 10 [7; 14] лет. Для сравнения средний период наблюдения за пациентами с ХВДП зарубежными коллегами составил 5 лет. Единственным является исследование Al-Zuhairy A. et al. (2020), где срок катамнестического исследования оказался максимальным - 16 [14–21] лет [32].

Гендерные и возрастные параметры включенных в наше исследование пациентов оказались в целом сопоставимы с зарубежными результатами – ХВДП заболевают лица обоих полов с преобладанием мужчин, в активном трудоспособном возрасте – 45-55 лет, что доказывает особую социально-экономическую значимость многолетнего исследования течения данного заболевания. Отмечено сопоставимое количество пациентов с прогрессирующим и рецидивирующим течением болезни.

Вариантами патогенетического лечения ХВДП, эффективность которых была доказана ранее в крупных исследованиях, являются высокодозная ГКС-терапия, высокообъемный плазмаферез (ПФ) и высокодозная внутривенная иммунотерапия (ВВИТ) [88, 122, 123, 125, 199, 260]. Ожидаемо, мы продемонстрировали, что на фоне патогенетической терапии у подавляющего большинства пациентов с ХВДП регрессируют неврологические нарушения и снижается инвалидизация ($p < 0,05$), что сопоставимо с литературными данными [27, 220]. Нами ретроспективно проанализирована терапия пациентов с ХВДП, проводимая в нашей стране. Показано, что наиболее распространенным видом лечения данного заболевания в РФ является высокодозная ГКС-терапия (89%). Остальные варианты лечения (ПФ и ВВИТ) проводились более чем половине пациентам (62 и 60% соответственно). Подобное распределение видов лечения ХВДП было показано и в исследовании Kuwabara S. et al. (2006) [159], где пациенты также в подавляющем большинстве случаев получали ГКС (89%), и реже ВВИТ (45%) или плазмаферез (34%). Напротив, в исследовании Al-Zuhairy A. et al. (2020) практически всем пациентам проводилась ВВИТ (98%), тогда как

ГКС и ПФ получали соответственно 37 и 20% [32]. Почти половина пациентов получала ВВИГ (45%) и в работе Bus S. et al., терапия ГКС проводилась лишь 15% пациентов [59]. Анализируя полученные результаты, следует отметить, что в РФ наиболее распространенным и доступным методом лечения ХВДП является ГКС-терапия.

Отдельного рассмотрения требует вопрос – как часто пациентам с ХВДП в российской популяции необходима непрерывная патогенетическая терапия, поддерживающая стабильное состояние или ремиссию? Данный вопрос крайне важен прежде всего с точки зрения планирования ежегодных затрат здравоохранения на лечение данной категории пациентов. Оказалось, что половина пациентов (24/45; 53%), включенных в наше исследование, нуждалась в проведении поддерживающей патогенетической терапии (ГКС, ВВИГ или комбинированная терапия). Подобные данные были получены в работах Gorson K. et al. (2010, США) и Al-Zuhairy A. et al. (2020, Дания) – 44 и 47% соответственно [32, 101]. Напротив, значительно меньший процент зависимых от лечения пациентов с ХВДП был получен в исследовании Kuwabara S. et al. (2006, Япония) - 5/38 (13%) [159], что вероятно связано с этническими особенностями рассматриваемых групп пациентов. Таким образом, нами показано, что половина пациентов с ХВДП в РФ после первичного курса патогенетической терапии в последующем нуждается в поддерживающем лечении, что следует учитывать при динамическом наблюдении за данной категорией пациентов и при планировании расходов здравоохранения на лечение данной категории пациентов в целом.

Течение ХВДП на фоне проводимой патогенетической терапии многие зарубежные авторы, начиная с 2010 года, характеризуют, используя классификацию CDAS (Gorson K. et al.) (см. главу «Обзор литературы») [101]. Мы также классифицировали больных, вошедших в наше исследование, по данному алгоритму и сопоставили полученный результат с зарубежными данными (табл. 4.1.).

Таблица 4.1. Сравнительный анализ распределения пациентов с ХВДП по классификации CDAS в зарубежных исследованиях и в настоящей работе (%).

Группа CDAS	Gorson K. et al. 2010 [101]	Albulaihe H. et al. 2016 [24]	Hiew F.L. et al. 2018 [118]	Al-Zuhairy A. et al. 2020 [32]	Гришина Д.А. с соав. 2023
1	11	3	26	39	34
2	20	21		14	13
3	44	50	44	45	24
4	7	5	13	-	11
5	18	21	17	2	18

Полученные нами данные оказались частично сопоставимы с результатами Gorson K. et al. (2010) и Hiew F.L. et al. (2018) - по доле пациентов 5 группы CDAS (нестабильное активное течение заболевания), и частично сопоставимы с результатами Al-Zuhairy A. et al. (2020) - по доле пациентов 1 и 2 группы CDAS (излеченные и в ремиссии соответственно). При этом в отличие от зарубежных коллег в нашем исследовании получился вдвое меньший процент пациентов 3 группы (стабильное активное течение заболевания), что вероятно обусловлено недостаточной однородностью выборки включенных в разные исследования больных. Следует также подчеркнуть, что 92% больных с ХВДП, вошедших в наше многолетнее ретроспективное исследование, передвигались без необходимости в поддержке, лишь 8% нуждались при ходьбе в опоре; и ни один из них не был прикован к инвалидному креслу. Полученные данные согласуются с результатами Al-Zuhairy A. et al. (2020) и доказывают благоприятный профиль заболевания в целом [32].

Таким образом, полученные нами данные по ретроспективному анализу многолетнего течения ХВДП показали отсутствие тех или иных особенностей развития заболевания в российской популяции, а также продемонстрировали высокое качество оказания помощи данной категории пациентов в нашей стране, учитывая сопоставимые с зарубежными данные по исходам болезни в отдаленном катамнезе.

Отдельно нами были проанализированы результаты нейрофизиологического обследования периферических нервов пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе. Было показано, что нейрофизиологические изменения не регрессируют и сохраняются на поздних сроках заболевания у подавляющего большинства пациентов (82%), в том числе находящихся в стабильном состоянии или в ремиссии. В то же время у 18% пациентов каких либо изменений при ЭНМГ-исследовании нервов конечностей выявлено не было, что коррелировало с клинической картиной – эти пациенты находились в группе «излеченных» (CDAS 1A). Таким образом, у каждого четвертого пациента данные клинического и нейрофизиологического обследования были тождественны, однако у большинства – отмечалась клиничко-нейрофизиологическая диссоциация (несоответствие данных клинического осмотра и результата нейрофизиологического обследования). Данный факт необходимо учитывать при динамическом наблюдении за пациентами с ХВДП. Так, согласно диагностическим критериям ХВДП EAN/PNS 2021 рекомендуется оценивать эффективность патогенетической терапии не по данным ЭНМГ-исследования, а по результатам неврологического осмотра с использованием оценочных шкал (MRC, INCAT и др.) [260].

Подробный анализ данных ЭНМГ-исследования периферических нервов у пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе показал, что признаки демиелинизирующего характера поражения в подавляющем большинстве случаев сохраняются при исследовании моторных волокон длинных нервов рук, тогда как при исследовании двигательных нервов ног – преобладают изменения, характерные в пользу аксонального их повреждения. Поражение аксонов чувствительных волокон нервов конечностей на поздних сроках болезни регистрировалось у всех пациентов с ХВДП, напротив, признаков демиелинизации сенсорных волокон не было отмечено ни у одного пациента. Подобные результаты были получены и зарубежными коллегами [32, 34, 223].

Известно, что в ходе первичной демиелинизации моторных волокон при многолетнем течении ХВДП ожидаемо развитие вторичного повреждения их

аксонов разной степени выраженности [43]. При невральном уровне поражения периферического нейро-моторного аппарата степень реиннервационной перестройки потенциалов двигательных единиц, анализируемая при иЭМГ, отражает выраженность аксонального повреждения. При анализе литературных данных работ по оценке результатов иЭМГ-исследования мышц у пациентов с ХВДП на поздних сроках болезни нам не встретилось. Мы провели подробный анализ данных иЭМГ-исследования наиболее вовлеченной при ХВДП мышцы – мышцы-разгибателя стопы (передней большеберцовой мышцы): нами отмечено, что у пациентов с ХВДП на поздних сроках болезни реиннервационная перестройка ПДЕ регистрируется у большинства пациентов (80%) - медиана средней длительности ПДЕ составила 15 [12,5; 17] мс (+28% от возрастной нормы); медиана средней амплитуды ПДЕ - 1395 [870; 1905] мкВ. Текущий денервационный процесс в исследованной мышце выявлялся лишь у каждого четвертого пациента, а его выраженность была минимальной (+). Таким образом, в отдаленном анамнезе ХВДП при своевременном установлении диагноза и начале патогенетической терапии, а также при верной тактике ведения пациента в дистальных мышцах ног преобладает реиннервационный процесс над денервационным.

Отдельного внимания заслуживают данные, полученные нами при анализе многолетнего течения ММН. Исследования, проведенные за рубежом, демонстрируют благоприятный профиль рассматриваемого заболевания на фоне регулярной ВВИТ. Van den Berg-Vos R.M. et al. (2002) провели долгосрочное катamnестическое исследование 11 пациентов с ММН, получавших поддерживающую терапию ВВИГ [264]. В ходе наблюдения частота и дозировка препарата определялась для каждого пациента индивидуально, период наблюдения составил от 4 до 8 лет. На фоне ВВИТ при последнем контрольном обследовании мышечная сила увеличилась, а инвалидизация в руках значительно снизилась у всех пациентов по сравнению с осмотром до начала лечения. При ЭНМГ-исследовании у пациентов на фоне ВВИТ моторный БП

регрессировал в среднем в шести нервных сегментах. Подобные данные получили и другие авторы [42, 270].

Léger J.M. et al. (2008) ретроспективно проанализировали данные 40 пациентов с ММН: из них 22 - ранее не получали лечения, 18 - находились на поддерживающей ВВИТ [173]. В период с 1995 по 2003 гг. всем включенным в исследование пациентам проводили регулярную терапию. Суммарный балл по шкале MRC значительно увеличился у 14 из 22 пациентов, ранее не получавших лечения ($p < 0,0001$). В конце периода наблюдения (в среднем $2,2 \pm 2,0$ года) только у 8 из 40 пациентов (22%) наблюдалась значительная ремиссия, тогда как 25 пациентов (68%) зависели от периодических инфузий ВВИГ. Количество БП уменьшилось или осталось неизменным у 12 пациентов, ранее не получавших лечения.

Nemoto J. et al (2023) ретроспективно оценили данные 8 пациентов с ММН в период с 2005 по 2020 год. Эффективность ВВИТ была отмечена у 4 пациентов. Двоим больным терапия не потребовалась из-за минимальной выраженности симптоматики со стабильным клиническим течением [195].

В нашей выборке мы получили иные результаты. Ретроспективно проанализировав данные по развитию и течению заболевания у 28 пациентов с ММН с медианой продолжительности заболевания – 10 [8; 13] лет, было отмечено, что выраженность неврологического дефицита, оцениваемого по шкалам MRC и INCAT, в дебюте и в отделенном анамнезе болезни статически не различалась ($p > 0,05$); большинство пациентов на поздних сроках болезни имеют выраженные (≥ 3 баллов по шкале MRC) парезы дистальных мышц рук, приводящие к нарушению мелкой моторики (INCAT - 3). Данный факт потребовал объяснения. Проанализировав сроки постановки диагноза и начала терапии, нами было отмечено, что задержка в установлении диагноза у включенных в исследование пациентов составила 5,5 [2; 10] лет, а начало патогенетической терапии было отсрочено на 6 [4; 10] лет. Кроме того, треть пациентов на момент включения в исследование патогенетическую терапию не получала, а у каждого второго был нарушен режим ВВИТ. Таким образом, наше

исследование продемонстрировало целый ряд проблем, с одной стороны касающихся несвоевременной диагностики ММН в нашей стране, с другой – невысокого качества оказания помощи данной категории пациентов; и косвенно даёт представление о течении заболевания без адекватной ВВИТ.

Интересные данные были получены при комплексном анализе результатов нейрофизиологического обследования наиболее вовлеченных при ММН периферических нервов – длинных нервов верхних конечностей. Мы показали, что у включенных в настоящее исследование пациентов с ММН на поздних сроках заболевания в трети случаев отмечается значительно выраженное вторичное повреждение аксонов моторных волокон нервов рук, вторичная демиелинизация моторных волокон не развивается, а у половины - отмечается негрубое вовлечение аксонов сенсорных волокон нервов рук. Кроме того, моторные БП при исследовании нервов рук (в случае регистрации дМ-ответа с мышц кисти амплитудой > 1 мВ) сохраняются в местах, нетипичных для компрессии, на протяжении всего периода течения заболевания. Ни у одного пациента с ММН, включенного в наше исследование, нормализации параметров исследования моторных волокон нервов рук не отмечено. Полученные нами результаты ЭНМГ-исследования у пациентов с ММН следует интерпретировать с учетом того факта, что включенным в исследование пациентам патогенетическая терапия была начата с существенной задержкой, и у большинства отмечено нарушение режима проведения патогенетической терапии в виде увеличения необходимого интервала между инфузиями. Кроме того, регистрация нейрофизиологических признаков грубого повреждения аксонов моторных волокон может объяснить отсутствие достаточного эффекта от ВВИТ у трети пациентов.

Выявленный в нашем исследовании факт вовлечения сенсорных волокон на поздних сроках заболевания у пациентов с ММН подтверждают и другие авторы. Так, Lambrecq V. et al. (2009) показали, что в 45% у пациентов с ММН (n=5/11) несмотря на регулярную ВВИТ, развиваются чувствительные нарушения и снижение амплитуд ПДСН. Среднее время до появления

объективных сенсорных нарушений составило 7,2 года. Коллеги высказали предположение, что сенсорные нервные волокна более устойчивы к иммунопатологическому процессу и могут поражаться на поздних сроках болезни, а ВВИТ тормозит, но не предотвращает процесс повреждения их аксонов [168].

Delmont E. et al. (2009) выявили снижение амплитуды ПДСН у 4 из 15 пациентов с ММН (27%) [75]. Авторами не было отмечено различий у пациентов с ММН с и без поражения аксонов сенсорных волокон по возрасту, полу, продолжительности заболевания, титрам антител против GM1, результатам анализа ликвора и количеству блоков проведения. Тем не менее, пациенты со сниженной амплитудой ПДСН имели худшие показатели по общей шкале ограничения нейропатии (ONLS) ($p=0,02$), большее количество пораженных нервов ($p=0,018$), и более низкую амплитуду дМ-ответа с m.APB (2 мВ против 6,5 мВ; $p=0,04$). Более того, данная категория пациентов зависела от более высоких доз ВВИГ (1,4 г/кг против 0,6 г/кг раз в 4 недели; $p=0,018$). Указанные данные сподвигли авторов сделать заключение о том, что снижение амплитуды ПДСН в отдаленном катамнезе ММН связано с большей степенью тяжести заболевания и более выраженным повреждением аксонов [75].

Lievens I. et al. (2009) ретроспективно оценили параметры исследования сенсорных волокон у 21 пациента с ММН: у тринадцати пациентов (62%) (1-я группа) наблюдалось снижение амплитуды ПДСН хотя бы одного нерва, у восьми пациентов (2-я группа) - отклонений отмечено не было [179]. Между двумя группами не было обнаружено существенных различий по полу, возрасту дебюта заболевания, количеству вовлеченных двигательных нервов, уровню белка в спинномозговой жидкости, наличию сывороточных антител против GM1 и ответу на ВВИТ. В заключении авторы подчеркнули сложность дифференциального диагноза между ММН и мХВДП, более того рассматривают наличие «переходных» форм ХДН [179].

Особое внимание заслуживает работа Corse A.M. et al. (1996) [73]. Авторы провели морфологическое исследование сенсорных нервов у 11 пациентов с

ММН и у всех выявили негрубые патологические изменения: увеличенное количество тонкомиелинизированных волокон крупного калибра; тонкие миелинизированные волокна, окруженные небольшими луковицами. Морфологические признаки демиелинизации, хотя и невыраженной, наблюдались в 3 сенсорных нервах. Плотность миелиновых волокон была нормальной во всех случаях. Субпериневрального отека и воспаления отмечено не было. Авторы пришли к выводу, что ММН не является исключительно моторной нейропатией, несмотря на клинические и нейрофизиологические данные [73]. Исследования последних лет также подтверждают при ММН поражение тонких сенсорных нервных волокон [182].

В нашем исследовании группа пациентов с ММН с низкими амплитудами ПДСН (33%) имела больший срок болезни и больший период от постановки диагноза до начала лечения, чем у пациентов с ММН и нормальными параметрами ПДСН, и в отличие от данных Delmont E. et al. не была ассоциирована с тяжестью заболевания.

Таким образом, поражение сенсорных волокон в 30-50% случаев в отдаленном анамнезе ММН подтверждают многие авторы, в том числе и мы. Единым мнением является поражение аксонов сенсорных волокон не в дебюте болезни, что подчеркивается в диагностических критериях, а в отдаленном анамнезе (при длительно болезни более 5 лет). Причины до сих пор дискутируются и частично представлены выше, однако нам хочется поделиться собственным мнением по данному вопросу: характеристика поражения аксонов сенсорных волокон в отдаленном анамнезе ММН, а именно негрубость, асимметричность, неравномерность, избирательность, исключает такие состояния как хроническая идиопатическая сенсорная аксональная полинейропатия, лекарственно-индуцированная сенсорная полинейропатия и т.п., косвенно подтверждает, что причиной является патофизиологический процесс, лежащий в основе развития ММН. Так, возможность «паранодальной отслойки» сенсорных волокон (от англ. paranodal detachment in sensory fibers) при ММН была показана в работе Kovalchuk M.O. et al. (2020) [155]. Авторы показали, что аксоны сенсорных

волокон при ММН подвержены воздействию аналогичного, хотя и более мягкого, патологического процесса, поражающего моторные волокна.

ММН является курабельным (поддающимся лечению) заболеванием, при котором возможно сохранить высокий уровень независимости и самообслуживания пациентов, что было неоднократно подтверждено в ранее проведенных исследованиях. К сожалению, проведенный нами ретроспективный анализ выявил наличие в РФ проблем с диагностикой и оказанием качественной помощи данной категории пациентов. Показано, что поздняя диагностика, позднее начало патогенетической терапии и несоблюдение графика инфузий неизбежно приводит к инвалидизации больных с ММН.

Следует отдельно сказать о том, что анализ отдаленного катамнеза при ПДП-МГНЗ нами не был проведен, т.к. из 46 пациентов с ПДП-МГНЗ, включенных в Регистр, больных с катамнезом заболевания более 5 лет оказалось недостаточно ($n=10$) для проведения достоверного исследования.

4.8. Прогностические факторы течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

В ходе очередного этапа исследования мы провели всесторонний анализ, направленный на выявление прогностических факторов течения ХВДП в российской популяции. «Неблагоприятным» мы охарактеризовали течение болезни, при котором наблюдается статус активности заболевания по классификации CDAS ≥ 3 . Это позволило нам дифференцировать пациентов с ХВДП на имеющих благоприятный или неблагоприятный сценарий развития болезни, и провести сравнительную оценку полученных данных. Среди пациентов с ХДН для проведения анализа с целью получения достоверных результатов нами была выбрана группа больных с ХВДП как наиболее многочисленная.

В отличие от ряда зарубежных коллег, которые показали, что мужской пол является неблагоприятным прогностическим фактором [239], мы не получили доказательств данного факта. Влияние пола на развитие болезни не было

отмечено и другими авторами [159]. Напротив, значение возраста пациента в дебюте заболевания в прогнозе течения ХВДП было продемонстрировано большинством коллег зарубежом и нами в настоящем исследовании. Возрастной критерий благоприятного прогноза по литературным данным колеблется в пределах менее 45-50 лет [239, 246]. Однако мы определили меньшее пороговое значение возраста пациента в дебюте заболевания, имеющее значимость в прогнозе благоприятного течения болезни - менее 32 лет. Вероятно, это обусловлено различиями и недостаточной однородностью анализируемых выборок пациентов у нас и зарубежом. Тем не менее, в единичных работах значимость возраста в прогнозе развития ХВДП вовсе не была показана [159]. Однако с этим трудно согласиться, т.к. влияние возрастного фактора прогноза на течение болезни доказано при многих заболеваниях.

Следующим обсуждаемым прогностическим фактором является характер дебюта ХВДП. Лишь в единичных работах рассматривается данный вопрос, т.к. острый дебют регистрируется лишь в каждом четвертом случае заболевания, и набор достаточного количества пациентов для анализа данных затруднен. Наше исследование отличается одной из самых больших выборок пациентов с оХВДП, в этой связи результаты, полученные нами, являются уникальными. Мы не только охарактеризовали данную категорию пациентов в остром периоде (n=31), рассмотрев вопрос по дифференциальной диагностике с СГБ (глава 3.5), но и проследили у них отдаленный катамнез (n=17). Ещё в 2006 году Kuwabara S. et al. в своей работе показали, что при остром дебюте заболевания прогноз течения болезни благоприятный [159], подобные данные опубликовали и Liberatore G. et al. (2020) [178]. Наши результаты это достоверно подтверждают и дополняют - данная категория пациентов моложе (медиана возраста в дебюте заболевания составила 26 [18; 43] лет), хорошо отвечает на патогенетическую терапию в дебюте болезни (эффективность ГКС 100% случаев), диагноз пересматривается вовремя (на сроке 8-9 недель от начала болезни), а в последующем наблюдается стойкая ремиссия или излечение: в отдаленном катамнезе в подавляющем большинстве случаев пациенты соответствуют CDAS 1 или 2; суммарный балл

по шкалам MRC и INCAT у них составляет соответственно - 60 [60; 60] и 0 [0; 1]), необходимости в поддерживающей терапии нет.

Как демонстрируют зарубежные коллеги, вариант болезни также существенно влияет на её течение [92]. Известно, что наиболее распространенными вариантами ХВДП во всем мире и в нашей стране являются типичный (до 60-70% случаев) и мультифокальный (до 40-30% случаев) варианты, остальные выявляются значительно реже. В этой связи во многих проспективных и ретроспективных исследованиях, проведенных ранее, анализировались особенности развития именно этих вариантов ХВДП. В данном случае мы получили результаты, которые полностью согласуются с зарубежными, и демонстрируют неблагоприятный сценарий течения заболевания у пациентов с мХВДП – данная категория пациентов недостаточно отвечает на патогенетическую терапию, имеет более выраженные неврологические нарушения в отдаленном анамнезе и в большинстве случаев нуждается в проведении поддерживающей ремиссию патогенетической терапии. Коллеги связывают эти особенности течения при мХВДП с отличными от типичного варианта патофизиологическими механизмами развития патологического процесса. Однако в нашей выборке пациентов этому нашлось другое, очевидное объяснение – в РФ пациентам с мХВДП, учитывая, прежде всего клинические особенности, верный диагноз устанавливается со значительной задержкой – так, пациентам с тХВДП диагноз верифицировался через 3 [2; 9] месяца от начала заболевания (кроме того, мы продемонстрировали проблему гипердиагностики тХВДП в РФ – глава 3.1), тогда как при мХВДП – через 5,5 [0,7; 9] лет. Безусловно, отсроченное начало патогенетической терапии на поздних сроках заболевания приводит к тому, что лечение оказывается недостаточно эффективным и часто требуется комбинированная поддерживающая терапия, сохраняется стойкий неврологический дефицит. Соответственно увеличение времени от дебюта заболевания до постановки диагноза и начала патогенетической терапии – является дополнительным фактором прогноза неблагоприятного течения заболевания, что также

подтверждается коллегами. Дополнительно мы определили значимый в прогнозировании течения ХВДП временной порог указанного фактора – в случае, если диагноз установлен в пределах 3,5 месяцев, риск неблагоприятного течения болезни снижается.

Таким образом, проведя всесторонний анализ, мы определили клинические факторы прогноза течения ХВДП, характерные для российской популяции, к которым следует отнести возраст пациента в дебюте болезни, скорость прогрессирования полиневритических нарушений, вариант болезни, а также срок верификации диагноза.

ВЫВОДЫ

1. На основании данных Регистра пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями с охватом 50 регионов Российской Федерации установлено, что в стране самой частой хронической дизиммунной нейропатией является хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (56%), типичный вариант которой диагностируется в более чем половине случаев, мультифокальный – у трети пациентов, другие – у единичных больных. Доля пациентов с парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями и мультифокальной моторной нейропатией в Регистре составила 25 и 19% соответственно.
2. Установлена гипердиагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (ХВДП), частота встречаемости которой в стране достигает 67%. В более чем половине случаев ХВДП ошибочно ставится пациентам с полинейропатией иного генеза, в трети случаев – пациентам с другим нервно-мышечным заболеванием. Международные критерии диагностики заболевания не выполняются на этапах постановки диагноза, наиболее часто – при проведении электронейромиографии.
3. Клинических, нейрофизиологических и сонографических маркёров, позволяющих дифференцировать ХВДП и не-IgM-парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии, нет. Электрофорез белков сыворотки с иммунофиксацией – единственный метод, позволяющий дифференцировать указанные хронические дизиммунные нейропатии, а онкогематологическое обследование – исключить лимфопролиферативное заболевание (при этом уровень и тип секреции парапротеина не являются определяющими).
4. Предложены новые клинические и сонографические маркёры, улучшающие дифференциальный диагноз между мультифокальным вариантом ХВДП и мультифокальной моторной нейропатией.

5. Частота острого дебюта ХВДП в стране составляет 12%. При остром начале заболевания доказана клиническая и нейрофизиологическая его гетерогенность: отмечено развитие аналогично демиелинизирующей или нодальной формам синдрома Гийена-Барре. Проведение электронейромиографии в динамике при подозрении на ХВДП с острым дебютом, позволяет пересмотреть диагноз на сроке до 8 недель.
6. Разработаны новые дифференциально-диагностические критерии между ХВДП и наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления, позволяющие повысить точность диагностики до молекулярно-генетического обследования.
7. На поздних сроках ХВДП около половины больных находятся в ремиссии, треть имеет улучшение и стабилизацию состояния, и лишь каждый пятый пациент – нестабильное активное течение заболевания. Половина пациентов нуждается в проведении поддерживающей ремиссию патогенетической терапии. В отдаленном периоде болезни, вне зависимости от клинического статуса, у большинства пациентов сохраняются нейрофизиологические признаки генерализованного невралного уровня поражения демиелинизирующего типа.
8. Уровень диагностики и качества оказываемой помощи пациентам с мультифокальной моторной нейропатией в стране требуют улучшения: задержка в установлении диагноза составляет более 5 лет, в инициации патогенетической иммунотерапии – свыше 6 лет. Это является причиной стойкой инвалидизации пациентов на поздних сроках болезни.
9. Прогностическими факторами благоприятного течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии являются возраст пациента в дебюте болезни менее 32 лет, острое развитие и типичный вариант болезни, верификация диагноза в период менее 14 недель.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на ХВДП рекомендуется проведение дифференциального диагноза, прежде всего с парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями, наследственной моторно-сенсорной нейропатией 1 типа, наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления, с болезнью двигательного нейрона и вертеброгенной патологией.
2. При дифференциальной диагностике между мультифокальным вариантом ХВДП и мультифокальной моторной нейропатией, а также между ХВДП и наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления необходимо учитывать полученные в настоящей работе новые дифференциально-диагностические маркёры.
3. При ЭНМГ-исследовании пациентов с подозрением на хроническую дизиммунную нейропатию с целью выявления нейрофизиологических признаков демиелинизирующего типа поражения обязательно исследование длинных нервов рук на всем протяжении (до точки Эрба включительно).
4. Пациентам с атипичным течением синдрома Гийена-Барре при дифференциальном диагнозе с острым дебютом ХВДП рекомендуется проводить ЭНМГ-исследование в динамике с частотой 1 раз в неделю.
5. При прогнозировании течения ХВДП необходимо учитывать возраст пациента в дебюте болезни, скорость прогрессирования полиневритических нарушений, вариант заболевания и время установления диагноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП	– блок проведения
ВВИТ	– высокодозная внутривенная иммунотерапия
ВВИГ	– внутривенный иммуноглобулин
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ЭМГ	– игольчатая электромиография
КЖ	– качество жизни
ЛПЗ	– лимфопролиферативные заболевания
М-ответ	– моторный ответ
МГНЗ	– моноклональная гаммапатия неясного значения
ММН	– мультифокальная моторная нейропатия
мХВДП	– мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии
ННСПС	– наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления
ОВДП	– острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ОМАН	– острая моторная аксональная нейропатия
ОМАН с БП	– острая моторная аксональная нейропатия с блоками проведения
ОМСАН	– острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия
оХВДП	– хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия с острым дебютом
ПДП	– парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия
ПДСН	– потенциал действия сенсорного нерва
ПНП	– полинейропатия
ППС	– площадь поперечного сечения
ПФ	– плазмаферез
СГБ	– синдром Гийена-Барре
СПм	– скорость проведения по моторным волокнам
СПс	– скорость проведения по сенсорным волокнам
ТД	– темпоральная дисперсия
тХВДП	– типичный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии

УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХДН	– хронические дизиммунные нейропатии
ХВДП	– хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия
ЭНМГ	– электронейромиография
CAP-PRI	– Chronic acquired polyneuropathy patient-reported index
CIDP	– Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
CDAS	– CIDP disease activity status
ЕАН/PNS	– European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline
EFNS/PNS	– European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society
GBSds	– Guillain-Barre Syndrome Disability Score
INCAT	– Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Disability Sum Score
I-RODS	– Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale
m. ADM	– musculus abductor digiti minimi
m. АН	– musculus abductor hallucis
m. АРВ	– musculus abductor pollicis brevis
m. EDB	– musculus extensor digitorum brevis
MRC	– Medical Research Council Scale for Muscle Strength
NIS	– Neuropathy Impairment Score
ROC-анализ	– Receiver Operator Characteristic
SARA	– шкала оценки и определения выраженности атаксии Scale for the assessment and rating of ataxia
UPSS	– Ultrasound pattern sum score

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вуйцик, Н. Б. Ультразвуковая нейровизуализация при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии / Н.Б. Вуйцик, Н.А. Супонева, А.О. Чечеткин и соав. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014. – Т.8. – №3. – С. 9–13.
2. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных болезней. Таганрог: ТРТУ, 1997. 370 с.
3. Гинзберг, М. А. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией / М.А. Гинзберг, А.Ю. Варламова, В.В. Рыжко и соав. // *Медицинский совет*. – 2015. – №10. – С. 93–99.
4. Дружинин, Д. С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии / Д.С. Дружинин, Е.С. Наумова, С.С. Никитин // *Нервно-мышечные болезни*. – 2016. – Т.6. – №1. – С. 63–73.
5. Иллариошкин, С. Н. Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления / С. Н. Иллариошкин, Л.С. Адарчева, О.В. Евграфов и соав. // *Неврологический журнал*. – 1998. – Т.3 – №4. – С. 8–12.
6. Кантимирова, Е. А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: дефиниция, эпидемиология, классификация, диагностика / Е.А. Кантимирова, Н.А. Шнайдер // *Вестник клинической больницы*. – 2009. – №7. – С. 22–25.
7. Меркулова, Д. М. Моторная мультифокальная нейропатия. Диагностика и дифференциальная диагностика / Д.М. Меркулова, О.А. Иосифова, Ю.А. Меркулов, И.А. Завалишин // *Практическая неврология и нейрореабилитация*. – 2009. – №2. – С. 21–25.
8. Меркулова, Д. М. Невропатии на фоне моноклональной гаммапатии неопределенного значения / Д.М. Меркулова, Н.Е. Андреева, Ю.А. Меркулов и соав. // *Неврологический журнал*. – 2008. – №2. – С. 48–52.

9. Меркулов, Ю. А. Механизмы развития вторичной аксональной дисфункции в диффузной и локальной демиелинизирующей невропатии / Ю.А. Меркулов, Г.Н. Крылсановский, Д.М. Меркулова, И.А. Завалишин // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2007. – Т.107. – №1. – С. 37–41.
10. Мозолевский, Ю. В. Мультифокальная моторная невропатия / Ю.В. Мозолевский, Л.Т. Ахмеджанова, Л.Ф. Касаткина, М.И. Самойлов // Неврологический журнал. – 2007. – №3. – С. 32–37.
11. Никитин, С. С. Блок проведения возбуждения по периферическому нерву как электрофизиологический феномен: обзор литературы / С.С. Никитин, А.Ф. Муртазина, Д.С. Дружинин // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т.9. – №1. – С. 12–23.
12. Никитин, С. С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии / С.С. Никитин // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т.5. – №2. – С. 16–24.
13. Пирадов, М. А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева // М.: МЕДпресс-информ. – Москва. – 2011. – 208 с.
14. Попова, Т. Е. Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии за рубежом и в России / Т.Е. Попова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова и соав. // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т.5. – №2. – С. 10–15.
15. Савицкая, Н. Г. Клинико-электрофизиологический анализ семейных случаев наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления / Н.Г. Савицкая, С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская и соав. // Неврологический вестник. – 2001. – Т.33. – №3–4. – С. 5–9.
16. Строков, И. А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия: современное состояние проблемы диагностики и лечения / И.А. Строков, Л.Т. Ахмеджанова // Неврологический журнал. – 2008. – №6. – С. 4–12.

17. Супонева, Н. А. Синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом: проблемы дифференциальной диагностики / Н.А. Супонева, С.С. Никитин, М.А. Пирадов и соав. // Клиническая неврология. – 2009. – №2. – С. 30–35.
18. Супонева, Н. А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью / Н.А. Супонева, С.С. Никитин, М.А. Пирадов и соав. // Академия неврологии и инсульта. Альманах №2. – 2008. – С. 127–135.
19. Царева, О. Е. Критерии лабораторной диагностики парапротеинемических гемобластозов / О.Е. Царёва, В.В. Рощепкин, Т.В. Шелехова, Г.В. Коршунов // Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики: Материалы науч.-практ.конф. специалистов по клинической лабораторной диагностике. Саратов. – 2004. – С. 99–101.
20. Шмидт, И. Р. Наследственные невропатии со склонностью к параличам от сдавления / И.Р. Шмидт, О.В. Руденкова, М.А. Пеганова // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – №2. – С. 108–113.
21. Яковлев, А. А. Клинические особенности периферической полинейропатии при парапротеинемических гемобластозах / А.А. Яковлев, М.В. Яковлева // Вестник Новосибирского филиала Всероссийского Общества неврологов. – 2014. – №3. – С. 143–150.
22. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Taskforce. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) // Neurology. – 1991. – №41. – P. 617–618.
23. Aguayo, A. Multiple myeloma with polyneuropathy and osteosclerotic lesions / A. Aguayo, D.W. Thompson, J.G. Humphrey // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1964. – V.27. – №6. – P. 562–566.
24. Albulaihe, H. Disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / H. Albulaihe, M. Alabdali, A. Alsulaiman et al. // J Neurol Sci. – 2016. – V.15. – №369. – P. 204–209.

25. Alessandro, L. Differences between Acute-onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (A-CIDP) and Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP) in adult patients / L. Alessandro, J.M. Pastor Rueda, M. Wilken et al. // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2018. – V.23. – №3. – P. 154–158.
26. Alkhawajah, N. M. Comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance-associated neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients / N.M. Alkhawajah, S.K. Dunnigan, V. Bril // *J Neurol*. – 2014. – V.261. – №8. – P. 1485–1491.
27. Allen, J. A. Monitoring clinical course and treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during routine care: a review of clinical and laboratory assessment measures / J.A. Allen, I.S.J. Merkies, R.A. Lewis // *JAMA neurology*. – 2020. – V.77. – №9. – P. 1159–1166.
28. Allen, J. A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit / J.A. Allen, R.A. Lewis // *Neurology*. – 2015. – V.85. – №6. – P. 498–504.
29. Allen, J. A. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / J.A. Allen, K.C. Gorson, D. Gelinas // *Brain Behav*. – 2018. – V.8. – №3. – P. e00932.
30. Allen, J. A. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis / J.A. Allen, J. Ney, R.A. Lewis // *Muscle Nerve*. – 2018. – V.57. – №4. – P. 542–549.
31. Allen, J. A. The Misdiagnosis of CIDP: A Review / J.A. Allen // *Neurol Ther*. – 2020. – V.9. – №1. – P. 43–54.
32. Al-Zuhairy, A. A population-based study of long-term outcome in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / A. Al-Zuhairy, S.H. Sindrup, H. Andersen, J. Jakobsen // *Muscle & Nerve*. – 2020. – V.61. – №3. – P. 316–324.
33. Al-Zuhairy, A. A population-based and cross-sectional study of the long-term prognosis in multifocal motor neuropathy / A. Al-Zuhairy, S.H. Sindrup, H. Andersen, J. Jakobsen // *J Peripher Nerv Syst*. – 2019. – V.24. – №1. – P. 64–71.

34. Al-Zuhairy, A. Outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A systematic review and meta-analysis / A. Al-Zuhairy, J. Jakobsen // *Muscle Nerve*. – 2023. – V.68. – №4. – P. 388–396.
35. Al-Zuhairy, A. Axonal loss at time of diagnosis as biomarker for long-term disability in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / A. Al-Zuhairy, J. Jakobsen, M. Moldovan, C. Krarup // *Muscle Nerve*. – 2022. – V.66. – №6. – P.715–722.
36. Anadani, M. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An electrodiagnostic study / M. Anadani, B. Katirji // *Muscle Nerve*. – 2015. – V.52. – №5. – P. 900–905.
37. Andersson, P. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies / P. Andersson, E. Yuen, K. Parko, Y. So // *Neurology*. – 2000. – V.54. – №1. – P. 40–44.
38. Apitz, K. Die Paraproteinosen. Über die Störungen des Eiweißstoffwechsels bei Plasmozytomen / K. Apitz // *Virchows Arch Pathol Anat*. – 1940. – №306. – P. 630–699.
39. Athanasopoulou, I.M. Ultrasound of the nerves - An appropriate addition to nerve conduction studies to differentiate paraproteinemic neuropathies / I.M. Athanasopoulou, M. Rasenack, C. Grimm et al. // *J Neurol Sci*. – 2016. – V.15. – №362. – P.188–195.
40. Attarian, S. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies / S. Attarian, F. Fatehi, Y. Rajabally, D. Pareyson // *J Neurol*. – 2020. – V.267. – №8. – P. 2198–2206.
41. Austin, J. H. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone / J.H. Austin // *Brain*. – 1958. – №81. – P. 157–192.
42. Azulay, J.P. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment / J.P. Azulay, P. Rihet, J. Pouget et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1997. – V.62. – №4. – P.391–394.

43. Baba, M. Nerve conduction abnormalities in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) / M. Baba // *Rinsho Shinkeigaku*. – 1991. – V.31. – №12. – P. 1333 – 1336.
44. Barohn, R. J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria / R.J. Barohn, J.T. Kissel, J.R. Warmolts, J.R. Mendell // *Arch Neurol*. – 1989. – №46. – P. 878–888.
45. Barreto, L.C. Epidemiologic study of Charcot-Marie- Tooth disease: a systematic review / L.C. Barreto, F.S. Oliveira, P.S. Nunes et al. // *Neuroepidemiology*. – 2016. – V.46. – №3. – P. 157–165.
46. Biessels, G. J. Multifocal motor neuropathy / G.J. Biessels, H. Franssen, L.H. Van den Berg et al. // *J Neurol*. – 1997. – №244. – P. 143–152.
47. Bosch, E. P. Peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. Studies of intraneural injections of monoclonal immunoglobulin sera / E.P. Bosch, L.E. Ansbacher, J.A. Goeken, P.A. Cancilla // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 1982. – №4. – P. 446–459.
48. Bouche, P. Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients / P. Bouche, A. Moulonguet, A.B. Younes-Chennoufi et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1995. – V.59 – №1. – P. 38–44.
49. Breiner, A. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / A. Breiner, T.H.3rd. Brannagan // *Muscle Nerve*. – 2014. – V.50. – №1. – P. 40–46.
50. Breville, G. Interleukin 8, a Biomarker to Differentiate Guillain-Barré Syndrome From CIDP / G. Breville, A.M. Lascano, P. Roux-Lombard et al. // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. – 2021. – V.8. – №5. – P. e1031.
51. Briani, C. Update on therapy of chronic immune-mediated neuropathies / C. Briani, D. Cocito, M. Campagnolo et al. // *Neurological Sciences*. – 2022. – V.43. – №2. – P. 605–614.

52. Bril, V. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP / V. Bril, M. Banach, M.C. Dalakas et al. // *Muscle & nerve*. – 2010. – V.42. – №4. – P. 492–497.
53. Broers, M. C. Incidence and prevalence of CIDP: a systematic review and meta-analysis / M.C. Broers, C. Bunschoten, D. Nieboer et al. // *Neuroepidemiology*. – 2019. – V.52. – №3–4. – P.161–172.
54. Broers, M. C. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in The Netherlands / M.C. Broers, M. de Wilde, H.F. Lingsma et al. // *J Peripher Nerv Syst*. – 2022. – V.27. – №3. – P. 182–188.
55. Broers, M. C. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / M.C. Broers, C. Bunschoten, J. Drenthen et al. // *Eur J Neurol*. – 2021. – V.28. – №6. – P. 2065–2073.
56. Bromberg, M. B. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy / M.B. Bromberg, E.L. Feldman, J.W. Albers // *Neurology*. – 1992. – V.42. – №6. – P. 1157–1163.
57. Bunschoten, C. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / C. Bunschoten, B.C. Jacobs, P.Y.K. Van den Bergh et al. // *The Lancet Neurology*. – 2019. – V.18. – №1. – P. 784–794.
58. Burns, T. M. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / T.M. Burns // *Arch. Neurol*. – 2004. – №61. – P. 973–975.
59. Bus, S. R. M. Clinical outcome of CIDP one year after start of treatment: a prospective cohort study / S. R. M. Bus, M.C. Broers, I.M. Lucke et al. // *Journal of Neurology*. – 2022. – V.269. – №2. – P. 945–955.
60. Busby, M. Chronic dysimmune neuropathy. A subclassification based upon the clinical features of 102 patients / M. Busby, M. Donaghy // *J Neurol*. – 2003. – V.250. – №6. – P.714–724.
61. Campagnolo, M. Sporadic hereditary neuropathies misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Pitfalls and red flags / M.

- Campagnolo, F. Taioli, M. Cacciavillani et al. // *J Peripher Nerv Syst.* – 2020. – V.25. – №1. – P. 19–26.
62. Campo, E. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee / E. Campo, E. S. Jaffe, J. R. Cook, L. Quintanilla-Martinez et al. // *Blood.* – 2022. – V.140. – №11. – P.1229–1253.
63. Cappelen-Smith, C. Activity-dependent hyperpolarization and conduction block in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / C. Cappelen-Smith, S. Kuwabara, C.S. Lin et al. // *Annals of neurology.* – 2000. – V.48. – №6. – P. 826–832.
64. Cea, G. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the South-Eastern area of Santiago, Chile / G. Cea, J.F. Idiáquez, R. Salinas et al. // *J Clin Neurosci.* – 2020. – №74. – P. 271–273.
65. Chad, D. A. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome / D.A. Chad, K. Hammer, J. Sargent // *Neurology.* – 1986. – №36. – P. 1260–1263.
66. Charles, N. Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy / N. Charles, P. Benoit, C. Vial et al. // *Lancet.* – 1992. – V.340. – №8812. – P. 182.
67. Chaudhry, V. Multifocal motor neuropathy / V. Chaudhry // *Semin Neurol.* – 1998. – №18. – P. 73–81.
68. Chaudhary, U. J. Underdiagnosis and diagnostic delay in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / U.J. Chaudhary, Y.A. Rajabally // *J Neurol.* – 2021. – V.268. – №4. – P. 1366–1373.
69. Cocito, D. Different clinical, electrophysiological and immunological features of CIDP associated with paraproteinaemia / D. Cocito, L. Durelli, G. Isoardo // *Acta Neurol Scand.* – 2003. – V.108. – №4. – P. 274–280.
70. Cocito, D. Terminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody / D. Cocito, G. Isoardo, P. Ciaramitaro et al. // *Muscle Nerve.* – 2001. – V.24. – №10. – P. 1278–1282.

71. Cohen, H. J. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance / H.J. Cohen // *N Engl J Med.* – 2006. – V.354. – №26. – P. 2832.
72. Cook, L. Management of paraproteinaemia / L. Cook, D.H. Macdonald // *Postgrad Med J.* – 2007. – V.83. – №978. – P. 217–223.
73. Corse, A.M. Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy / A.M. Corse, V. Chaudhry, T.O. Crawford et al. // *Ann Neurol.* – 1996. – V.39. – №3. – P.319–325.
74. Cruz Martínez, A. Electrophysiological improvement after intravenous immunoglobulin in motor neuropathy with multifocal conduction block / A. Cruz Martínez, J. Arpa, M. Lara // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1993. – V.56. – №11. – P. 1236–1237.
75. Delmont, E. Do patients having a decrease in SNAP amplitude during the course of MMN present with a different condition? / E. Delmont, C. Benaim, M. Launay et al. // *J Neurol.* – 2009. – V.256. – №11. – P.1876–1880.
76. Dionne, A. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy / A. Dionne, M.W. Nicolle, A.F. Hahn // *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine.* – 2010. – V.41. – №2. – P. 202–207.
77. Divino, V. The economic burden of CIDP in the United States: A case-control study / V. Divino, R. Mallick, M. DeKoven, G. Krishnarajah // *PLoS One.* – 2018. – V.13. – №10. – P. e0206205.
78. Doneddu, P. E. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP database / P.E. Doneddu, D. Cocito, F. Manganelli et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2019. – V.90. – P. 125–132.
79. Doneddu, P. E. Risk factors for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): antecedent events, lifestyle and dietary habits. Data from the Italian CIDP Database / P.E. Doneddu, E. Bianchi, D. Cocito et al. // *Eur J Neurol.* – 2020. – V.27. – №1. – P. 136–143.

80. Doneddu, P.E. Unclassified clinical presentations of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / P. E. Doneddu, H. Akyil, F. Manganelli et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2023. – V.94. – №8. – P. 614–621.
81. Dörner, M. High-Resolution Nerve Ultrasound Abnormalities in POEMS Syndrome-A Comparative Study. *Diagnostics (Basel)* / M. Dörner, M. Ceanga, F. Schreiber // 2021. – V.11. – №2. – P. 264.
82. Draak, T.H. Comparing the NIS vs. MRC and INCAT sensory scale through Rasch analyses / T.H. Draak, E.K. Vanhoutte, S.I. van Nes et al. // *J Peripher Nerv Syst*. – 2015. – V.20. – №3. – P. 277–288.
83. Dubourg, O. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies / O. Dubourg, P. Mouton, A. Brice et al. // *Neuromuscul Disord*. – 2000. – V.10. – №3. – P. 206–208.
84. Dyck, P. J. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy / P.J. Dyck, J.A. Tracy // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2018. – V.93. – №6. – P. 777–793.
85. Dyck, P. J. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy / P.J. Dyck, A.C. Lais, M. Ohta et al. // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1975. – V.50. – №11. – P. 621–637.
86. Dziadkowiak, E. Pathophysiology of the Different Clinical Phenotypes of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) / E. Dziadkowiak, M. Waliszewska-Prosół, M. Nowakowska-Kotas et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – V.23. – №1. – P. 179.
87. Eftimov, F. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options / F. Eftimov, I. van Schaik // *Curr Opin Neurol*. – 2013. – V.26. – №5. – P. 496–502.
88. Eftimov, F. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / F. Eftimov, J.B. Winer, M. Vermeulen et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – V.12. – P. CD001797.
89. Eftimov, F. International Standard for CIDP Registry and Biobank, Naarden, The Netherlands, 12-14 May 2017 / F. Eftimov, C. Bunschoten, Y. Rajabally, L. Querol // *Neuromuscul Disord*. – 2018. – V.28. – №2. – P. 178–184.

90. Eftimov, F. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / F. Eftimov, I.M. Lucke, L.A. Querol et al. // *Brain*. – 2020. – V.143. – №11. – P. 3214–3224.
91. El-Khoury, H. Prevalence of monoclonal gammopathies and clinical outcomes in a high-risk US population screened by mass spectrometry: a multicentre cohort study / H. El-Khoury, D.J. Lee, J.B. Alberge et al. // *Lancet Haematol*. – 2022. – V.9. – №5. – P. e340–e349.
92. Fargeot, G. Comparison of Lewis–Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care centre / G. Fargeot, T. Maisonobe, D. Psimaras et al. // *European Journal of Neurology*. – 2020. – V.27. – №3. – P. 522–528.
93. Felice, K. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies masquerading as slowly progressive polyneuropathy / K. Felice, R. Poole, M. Blaiivas, J. Albers // *Eur Neurol*. – 1994. – V.34. – №3. – P. 173–176.
94. Finsterer, J. Treatment of immune-mediated, dysimmune neuropathies / J. Finsterer // *Acta Neurol Scand*. – 2005. – V.112. – №2. – P. 115–125.
95. Fisse, A. L. Clinical, sonographic, and electrophysiologic longitudinal features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / A.L. Fisse, K. Pitarokoili, N. Trampe et al. // *Journal of Neuroimaging*. – 2019. – V.29. – №2. – P. 223–232.
96. Fokke, C. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria / C. Fokke, B. van den Berg, J. Drenthen et al. // *Brain*. – 2014. – V.137. – №1. – P. 33–43.
97. Franssen, H. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies – Part II: Neurology / H. Franssen, D.C. Straver // *Muscle & nerve*. – 2014. – V.49. – №1. – P. 4–20.
98. Franssen, H. Is cold paresis related to axonal depolarization? / H. Franssen, T.A. Gebbink, J.H. Wokke, L.H. van den Berg et al. // *J Peripher Nerv Syst*. – 2010. – V.15. – №3. – P.227–237.

99. Freddo, L. Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for IgM M-protein in a patient with motor neuron disease / L. Freddo, R.K. Yu, N. Latov et al. // *Neurology*. – 1986. – №36. – P. 454–458.
100. Gable, K. L. The axonal Z-score: Can electrodiagnostic testing find a new role in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? / K.L. Gable, L.D. Hobson-Webb // *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. – 2021. – V.132. – №4. – P. 998–999.
101. Gorson, C. K. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice / C.K. Gorson, I.N. van Schaik, I.S. Merkies et al. // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2010. – V.15. – №4. – P. 326–333.
102. Gorson, K. C. The (mis)diagnosis of CIDP: The high price of missing the mark / K.C. Gorson, C.L. Gooch // *Neurology*. – 2015. – V.85. – №6. – P. 488–489.
103. Gorson, K. C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy / K.C. Gorson, G. Allam, A.H. Ropper // *Neurology*. – 1997. – V.48. – №2. – P. 321–328.
104. Gouider, R. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion / R. Gouider, E. LeGuern, M. Gugenheim et al. // *Neurology*. – 1995. – V.45. – №11. – P. 2018–2023.
105. Grabar, P. Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum / P. Grabar, C.A. Williams // *Biochim Biophys Acta*. – 1953. – V.10. – №1. – P. 193–194.
106. Grimm, A. The Ultrasound pattern sum score–UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves / A. Grimm, B.F. Décard, H. Axer, P. Fuhr // *Clinical Neurophysiology*. – 2015. – V.126. – №11. – P. 2216–2225.

107. Grimm, A. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies / A. Grimm, D. Vittore, V. Schubert et al. // *Clinical Neurophysiology*. – 2016. – V.127. – №7. – P. 2618–2624.
108. Grimm, A. Differentiation Between Guillain-Barré Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis-a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements / A. Grimm, H. Oertl, E. Auffenberg et al. // *Neurotherapeutics*. – 2019. – V.16. – №3. – P. 838–847.
109. Grüter, T. Axonal damage determines clinical disability in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): A prospective cohort study of different CIDP subtypes and disease stages / T. Grüter, J. Motte, Y. Bulut et al. // *European Journal of Neurology*. – 2022. – V.29. – №2. – P. 583–592.
110. Grüter, T. Pathological spontaneous activity as a prognostic marker in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / T. Grüter, J. Motte, A.L. Fisse et al. // *European Journal of Neurology*. – 2020. – V.27. – №12. – P. 2595–2603.
111. Gwathmey, K. G. Immune-Mediated Neuropathies / K. G. Gwathmey, A. G. Smith // *Neurol Clin*. – 2020. – V.38. – №3. – P. 711–735.
112. Gwathmey, K. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Its Variants / K. Gwathmey // *Continuum (Minneap Minn)*. – 2020. – V.26. – №5. – P. 1205–1223.
113. Gwathmey, K. G. Construction and validation of the chronic acquired polyneuropathy patient-reported index (CAP-PRI): A disease-specific, health-related quality-of-life instrument / K. G. Gwathmey, M. R. Conaway, R. Sadjadi et al. // *Muscle Nerve*. – 2016. – V.54. – №1. – P. 9–17.
114. Harbo, T. Length-dependent weakness and electrophysiological signs of secondary axonal loss in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / T. Harbo, H. Andersen, J. Jakobsen // *Muscle & nerve*. – 2008. – V.38. – №2. – P. 1036–1045.

115. Harris, W. A case of relapsing interstitial hypertrophic polyneuritis / W. Harris, W.D. Newcomb // *Brain*. – 1929. – №52. – P. 108–116.
116. Hauw, F. Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study / F. Hauw, G. Fargeot, D. Adams et al. // *Eur J Neurol*. – 2021. – V.28. – №9. – P. 2846–2854.
117. Herraets, I. J. T. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: a multicenter validation study / I.J.T. Herraets, H.S. Goedee, J.A. Telleman et al. // *Neurology*. – 2020. – V.95. – №12. – P. e1745–e1753.
118. Hiew, F. L. Outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from a Malaysian centre over sixteen years / F.L. Hiew, J.J. Ong, S. Viswanathan, S. Puvanarajah // *J Clin Neurosci*. – 2018. – №50. – P. 203–207.
119. Hoestermann, E. Über rekurrende polyneuritis / E. Hoestermann // *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. – 1914. – №51. – P. 116–123.
120. Hong, Y. Clinical and electrophysiologic features of HNPP patients with 17p11.2 deletion / Y. Hong, M. Kim, H. Kim et al. // *Acta Neurol Scand*. – 2003. – V.108. – №5. – P. 352–358.
121. Hughes, R. A. European Federation of Neurological societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society / R.A. Hughes, P. Bouche, D.R. Cornblath et al. // *Eur J Neurol*. – 2006. – V.13. – №4. – P. 326–332.
122. Hughes, R. A. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / R.A. Hughes, M.M. Mehndiratta, Y.A. Rajabally // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – V.11. – №11. – P. CD002062.
123. Hughes, R. A. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial / A. R.

- Hughes, P. Donofrio, V. Bril et al. // *The Lancet Neurology*. – 2008. – V.7. – №2. – P. 136–144.
124. Hughes, R. A. Subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy / A.R. Hurges, E. Sanders, S. Hall et al. // *Archives of Neurology*. – 1992. – V.49. – №6. – P. 612–616.
125. Hughes, R. A. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / R.A. Hughes, S. Bensa, H. Willison et al. // *Annals of neurology*. – 2001. – V.50. – №2. – P. 195–201.
126. Hughes, R. A. Guillain-Barré syndrome in the 100 years since its description by Guillain, Barré and Strohl / R.A. Hughes, D.R. Cornblath, H.J. Willison // *Brain*. – 2016. – V.139. – №11. – P. 3041–3047.
127. Hughes, R. A. Defining chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy subtypes / R.A. Hughes // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2019. – V.90. – №9. – P. 963.
128. Iijima, M. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population / J. Iijima, H. Koike, N. Hattori et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2008. – V.79. – P. 1040–1043.
129. Iijima, M. Phenotypes of Charcot-Marie-Tooth Syndrome and Differential Diagnosis Focused in Inflammatory Neuropathies / M.Iijima // *Brain Nerve*. – 2016. – V.68. – №1. – P. 31–42.
130. Ikeda, S. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / S. Ikeda, H. Koike, R. Nishi et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2019. – V.90. – №9. – P. 988–996.
131. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of

- the International Myeloma Working Group / International Myeloma Working Group // *Br J Haematol.* – 2003. – V.121. – №5. – P. 749–757.
132. Ivanovski, T. Differential weakness of finger extensor muscles: A clinical pattern of multifocal motor neuropathy / T. Ivanovski, F. Miralles // *Muscle Nerve.* – 2017. – V.55. – №3. – P.433–437.
133. Iwanaga, M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan / M Iwanaga, M Tagawa, K Tsukasaki et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2007. – V.82. – №12. – P. 1474–1479.
134. Iwanaga, M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Asia: a viewpoint from nagasaki atomic bomb survivors / M. Iwanaga, M. Tomonaga // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2014. – V.14. – №1. – P. 18–20.
135. Iwatsubo, T. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy of acute onset: relapse after temporary improvement by plasma exchange and longstanding remission by corticosteroid therapy / T. Iwatsubo, C. Sakanaka, T. Obi et al. // *Rinsho Shinkeigaku.* – 1989. – V.29. – №7. – P. 930–932.
136. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // *J Peripher Nerv Syst.* – 2005. – V.10. – №3. – P. 220–228.
137. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // *J Peripher Nerv Syst.* – 2006. – V.11. – №1. – P. 9–19.
138. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of

- paraproteinaemic demyelinating neuropathies // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2010. – V.15. – P. 185–195.
139. Joint Task Force of the EFNS and the PNS European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision // *J Peripher Nerv Syst.* – 2010. – №15. – P. 295–301.
140. Kaji, R. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy / R. Kaji, H. Bostock, N. Kohara et al. // *Brain.* – 2000. – V.123. – №8. – P. 1602–1611.
141. Kaji, R. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies / R. Kaji // *Muscle & nerve.* – 2003. – V.27. – №3. – P. 285–296.
142. Kanbayashi, T. Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy / T. Kanbayashi, M. Sonoo // *Brain Nerve.* – 2015. – V.67. – №11. – P. 1388–1396.
143. Katz, J. S. Asymmetric Acquired Demyelinating Polyneuropathies: MMN and MADSAM / J.S. Katz, D.S. Saperstein // *Curr Treat Options Neurol.* – 2001. – V.3. – №2. – P. 119–125.
144. Keddie, S. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy / S. Keddie, F. Eftimov, L.H. van den Berg et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2022. – V.1. – №1. – P. CD004429.
145. Kelly, J. J. Jr. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins: a clinical review / J.J.Jr. Kelly // *Muscle Nerve.* – 1985. – V.8. – №2. – P. 138–150.
146. Kerasnoudis, A. Bochum ultrasound score allows distinction of chronic inflammatory from multifocal acquired demyelinating polyneuropathies / A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, R. Gold, M.S. Yoon // *J Neurol Sci.* – 2015. – V.348. – №1-2. – P. 211–215.

147. Kerasnoudis, A. Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy / A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, V. Behrendt et al. // *Muscle Nerve*. – 2015. – V.51. – №6. – P. 846–852.
148. Kerasnoudis, A. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy / A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, V. Behrendt et al. // *Clin Neurophysiol*. – 2014. – V. 125. – №3. – P. 635–641.
149. Khadilkar, S. V. Chronic dysimmune neuropathies: Beyond chronic demyelinating polyradiculoneuropathy / S.V. Khadilkar, S.S. Deshmukh, P.D. Dhonde // *Ann Indian Acad Neurol*. – 2011. – V.14. – №2. – P. 81–92.
150. Kimura, J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. - 4rd ed / J. Kimura // Oxford University Press. – 2013. – 1176 p.
151. Kirwan, J. R. Anniversary: 50 years of glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis / J.R. Kirwan, G. Bálint, B. Szebenyi // *Rheumatology (Oxford)*. – 1999. – V.38. – №2. – P. 100–102 .
152. Koike, H. *Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy* / H. Koike, M. Katsuno // *Neurology and Therapy*. – 2020. – V.9. – №2. – P. 213–227.
153. Korinthenberg, R. *Differential Diagnosis of Acquired and Hereditary Neuropathies in Children and Adolescents-Consensus-Based Practice Guidelines* / R. Korinthenberg, R. Trollmann, B. Plecko et al. // *Children (Basel)*. – 2021. – V.8. – №8. – P. 687.
154. Koski, C. L. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / C.L. Koski, M. Baumgarten, L.S. Magder et al. // *J Neurol Sci*. – 2009. – V.277. – №1–2. – P. 1–8.
155. Kovalchuk, M.O. Excitability of motor and sensory axons in multifocal motor neuropathy / M.O. Kovalchuk, H. Franssen, L.H. van den Berg et al. // *Clin Neurophysiol*. – 2020. – V.131. – №11. – P.2641–2650.
156. Krendel, D. A. Multifocal motor neuropathy or CIDP? / D.A. Krendel, D.A. Costigan // *Ann Neurol*. – 1993. – V.34. – №5. – P. 750–751.

157. Kwak, S. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy misdiagnosed as carpal tunnel syndrome: a case report / S. Kwak, M. Boudier-Revéret, H.K. Cho, M.C. Chang // *J Int Med Res.* – 2021. – V.49. – №3. – P. 300060521998896.
158. Kusunoki, S. History of Guillain-Barré Syndrome / S. Kusunoki // *Brain Nerve.* – 2015. – V.67. – №11. – P. 1295–1303.
159. Kuwabara, S. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases / S. Kuwabara, S. Misawa, M. Mori et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2006. – V.77. – №1. – P. 66–70.
160. Kuwabara, S. Atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies / S. Kuwabara, S. Misawa, M. Mori // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2019. – V.90. – №2. – P. 121.
161. Kuwabara, S. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / S. Kuwabara, S. Iose, M. Mori et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2015. – V.86. – №10. – P. 1054–1059.
162. Kyle, R. A. “Benign” monoclonal gammopathy: a misnomer? / R. Kyle // *J. Am. Med. Ass.* – 1984. – V.251. – P. 1849–1854.
163. Kyle, R. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance / R. Kyle, T. Therneau // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V.346. – P. 564–569.
164. Kyle, R. A. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance / R.A. Kyle, T.M. Therneau, S.V. Rajkumar et al. // *Semin Oncol.* – 2003. – V.30. – №2. – P. 169–171.
165. Kyle, R. A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance / R.A. Kyle, S.V. Rajkumar // *Br J Haematol.* – 2006. – №134. – P. 573–589.
166. Kyle, R. A. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance / R.A. Kyle, T.M. Therneau, S.V. Rajkumar et al. // *N Engl J Med.* – 2006. – V.354. – №13. – P. 1362–1369.

167. Kyle, R. A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases / R.A. Kyle // *Am J Med.* – 1978. – V.64. – №5. – P. 814–826.
168. Lambrecq, V. Sensory loss in multifocal motor neuropathy: a clinical and electrophysiological study / V. Lambrecq, E. Krim, M. Rouanet-Larrivière, A. Lagueny // *Muscle Nerve.* – 2009. – V.39. – №2. – P.131–136.
169. Landgren, O. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10-49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey / O. Landgren, B.I. Graubard, S. Kumar et al. // *Blood Cancer J.* – 2017. – V.7. – №10. – P. e618.
170. Lange, D. J. Multifocal motor neuropathy with conduction block: is it a distinct clinical entity? / D.J. Lange, W. Trojaborg, N. Latov et al. // *Neurology.* – 1992. – №42. – P. 497–505.
171. Laughlin, R. S. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus / R.S. Laughlin, P.J. Dyck, L.J.3rd Melton et al. // *Neurology.* – 2009. – V.73. – №1. – P. 39–45.
172. Lefter, S. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland / S. Lefter, O. Hardiman, A.M. Ryan // *Neurology.* – 2017. – V.88. – №3. – P. 304–313.
173. Léger, J. M. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients / J. M. Léger, K. Viala, F. Cancalon et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2008. – V.79. – №1. – P.93–96.
174. Lehmann, H. C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment / H.C. Lehmann, D. Burke, S. Kuwabara // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2019. – V.90. – №9. – P. 981–987.

175. Lewis, R. A. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block / R.A. Lewis, A.J. Sumner, M.J. Brown, A.K. Asbury // *Neurology*. – 1982. – V.32. – №9. – P. 958–964.
176. Lewis, R. A. Multifocal motor neuropathy and Lewis Sumner syndrome: two distinct entities / R.A. Lewis // *Muscle Nerve*. – 1999. – V.22. – №12. – P. 1738 – 1739.
177. Li, Y. Motor conduction block and conduction velocity in Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy / Y. Li, J. Niu, T. Liu et al. // *J Clin Neurosci*. – 2019. – №67. – P. 10–13.
178. Liberatore, G. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Data from Italian CIDP database / G. Liberatore, F. Manganelli, D. Cocito et al. // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2020. – V.25. – №2. – P. 152–161.
179. Lievens, I. Multifocal motor neuropathy: A retrospective study of sensory nerve conduction velocities in long-term follow-up of 21 patients / I. Lievens, E. Fournier, K.Viala et al. // *Rev. Neurol (Paris)*. – 2009. – V.165. – P.243–248.
180. Löscher, W. N. Multifocal motor neuropathy in Austria: a nationwide survey of clinical features and response to treatment / W.N. Löscher, E.M. Oberreiter, M. Erdler et al. // *J Neurol*. – 2018. – V.265. – №12. – P. 2834–2840.
181. Luigetti, M. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HNPP patients with 17p12 deletion: a single-centre experience / M. Luigetti, A. Del Grande, A. Conte et al. // *J Neurol Sci*. – 2014. – V.341. – №1–2. – P. 46–50.
182. Luigetti, M. Small Fibre Involvement in Multifocal Motor Neuropathy Explored with Sudoscan: A Single-Centre Experience. *Diagnostics (Basel)* / M.Luigetti, S.Giovannini, A.Romano et al. // 2020. – V.26. – №10. – P.755.
183. Lupu, V. D. Terminal latency index in neuropathy with antibodies against myelin-associated glycoproteins / V.D. Lupu, C.A. Mora, J. Dambrosia et al. // *Muscle Nerve*. – 2007. – V.35. – №2. – P. 196–202.

184. Magda, P. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / P. Magda, N. Latov, T.H.III Brannagan et al. // Arch Neurol. – 2003. – №60. – P. 1755–1759
185. Mahdi-Rogers, M. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in Southeast England / M. Mahdi-Rogers, R.A. Hughes // European Journal of Neurology. – 2014. – V.21. – №1. – P. 28–33.
186. Mahdi-Rogers, M. Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in Southeast England / M. Mahdi-Rogers, P. McCrone, R.A. Hughes // European journal of neurology. – 2014. – V.21. – №1. – P. 34–39.
187. Mani, A. M. Monoclonal Gammopathies of 'Neurological Significance': Paraproteinemic Neuropathies / A.M. Mani, A.J. Devasia, A. Nair et al. // Can J Neurol Sci. – 2021. – V.48. – №5. – P. 616–625.
188. Mathey, E. K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype / E.K. Mathey, S.B. Park, R.A. Hughes et al. // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2015. – V.86. – №9. – P. 973–985.
189. Matsuoka, N. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / N. Matsuoka, T. Kohriyama, K. Ochi et al. // Journal of the neurological sciences. – 2004. – V.219. – №1–2. – P.15–21.
190. Mengel, D. Costs of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Germany / D. Mengel, L. Fraune, N. Sommer et al. // Muscle Nerve. – 2018. – V.58. – №5. – P. 681–687.
191. Merkies, I. S. J. Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies / I.S.J. Merkies, P.I.M. Schmitz // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2006. – V.77. – №8. – P. 970–972.
192. Merola, A. Peripheral nerve ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and multifocal motor neuropathy: correlations with clinical and neurophysiological data / A. Merola, M. Rosso, A.

- Romagnolo et al. // *Neurology Research International*. – 2016. – №2016. – P. 9478593.
193. Miura, Y. Biomarkers of 'acute-onset' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / Y. Miura, N. Shahrizaila, N. Yuki // *Brain*. – 2015. – V.138. – №3. – P. e335.
194. Miyashiro, A. Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan / A. Miyashiro, N. Matsui, Y. Shimatani et al. // *Muscle Nerv*. – 2014. – V.49. – №3. – P. 357–361.
195. Nemoto, J. Clinical features of 8 patients with multifocal motor neuropathy in the long-term follow-up / J. Nemoto, F. Shimizu, T. Maeda et al. // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2023. – V.63. – №4. – P. 209–213.
196. Niu, J. Nerve Ultrasound Performances in Differentiating POEMS Syndrome from CIDP / J. Niu, Q. Ding, J. Fan et al. // *Neurotherapeutics*. – 2022. – V.19. – №2. – P. 455–463.
197. Nobile-Orazio, E. Multifocal motor neuropathy / E. Nobile-Orazio // *J Neuroimmunol*. – 2001. – V.115. – №1–2. – P. 4–18.
198. Notermans, N. Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy / N. Notermans, H. Franssen, M. Eurelings et al. // *Muscle Nerve*. – 2000. – V.23. – P. 73–79.
199. Oaklander, A. L. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews / A.L. Oaklander, M.P. Lunn, R.A. Hughes et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – V.1. – №1. – P. CD010369.
200. Odaka, M. Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome / M. Odaka, N. Yuki, K. Hirata // *J Neurol*. – 2003. – V. 250. – №8. – P. 913–916.
201. Olney, R. K. Consensus criteria for the diagnosis of partial motor conduction block / R.K. Olney // *Muscle Nerve*. – 1999. – V.22. – №8. – P. 225–229.

202. Olney, R. K. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy / R.K. Olney, R.A. Lewis, T.D. Putnam et al. // *Muscle Nerve*. – 2003. – V.27. – №1. – P. 117–121.
203. Opalic, M. Quality of life in patients with polyneuropathy associated with different types of monoclonal gammopathy of undetermined significance / M. Opalic, S. Peric, A. Palibrk et al. // *Acta Neurol Belg*. – 2020. – V.120. – №5. – P. 1133–1138.
204. Özel, G. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / G. Özel, T. Maisonobe, L. Guyant-Maréchal et al. // *Rev Neurol (Paris)*. – 2018. – V.174. – №7–8. – P. 575–577.
205. Pabón Meneses, R. Clinical and neurophysiological findings in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy and chromosome 17p11.2 deletion / R. Pabón Meneses, G. Azcona Ganuza, J. Urriza Mena et al. // *Neurologia (Engl Ed)*. – 2019. – V. 37. – №4. – P. 243–249.
206. Padua, L. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients / L. Padua, G. Granata, M. Sabatelli et al. // *Clinical Neurophysiology*. – 2014. – V.125. – №1. – P. 160–165.
207. Pareyson, D. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion / D. Pareyson, V. Scaioli, F. Taroni et al. // *Neurology*. – 1996. – V.46. – №4. – P. 1133–1137.
208. Park, S. B. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy in two regions of Australia / S.B. Park, T. Li, M.C. Kiernan et al. // *Muscle Nerve*. – 2022. – V.66. – №5. – P. 576–582.
209. Parry, G. J. Pure motor neuropathy with multifocal conduction block masquerading as motor neuron disease / G.J. Parry, S. Clarke // *Muscle Nerve*. – 1985. – №8. – P. 167.
210. Parry, G. J. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease / G.J. Parry, S. Clarke // *Muscle Nerve*. – 1988. – V.11. – №2. – P. 103–107.

211. Parry, G. J. Motor neuropathy with multifocal conduction block / G.J. Parry // *Semin Neurol.* – 1993. – V.13. – №3. – P. 269–275.
212. Pascual-Goñi, E. Autoantibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / E. Pascual-Goñi, L. Martín-Aguilar, L. Querol // *Curr Opin Neurol.* – 2019. – V.32. – №5. – P. 651–657.
213. Pasqualetti, P. The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. A 5- to 20-year follow-up of 263 cases / P. Pasqualetti, V. Festuccia, A. Collacciani, R. Casale // *Acta Haematol.* – 1997ю – V.97. – №3. – P. 174 – 179.
214. Pestronk, A. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside / A. Pestronk, D.R. Cornblath, A.A. Ilyas et al. // *Ann Neurol.* – 1988. – №24. – P. 73–78.
215. Pestronk, A. Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment / A. Pestronk // *Neurology.* – 1998. – №51. – P. 22–24.
216. Preston, D. C. Electromyography and neuromuscular disorders. Clinical-Electrophysiologic - Ultrasound Correlations (4th Edition) / D.C. Preston, B.E. Shapiro // Elsevier Health Sciences. – 2020. – p. 808.
217. Potulska-Chromik, A. Are electrophysiological criteria useful in distinguishing childhood demyelinating neuropathies? / A. Potulska-Chromik, B. Ryniewicz, K. Aragon-Gawinska et al. // *J Peripher Nerv Syst.* – 2016. – V.21. – №1. – P. 22–26.
218. Querol, L. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / L. Querol, G. Nogales-Gadea, R. Rojas-Garcia et al. // *Annals of Neurology.* – 2013. – V.73. – №3. – P. 370–380.
219. Querol, L. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg / L. Querol, G. Nogales-Gadea, R. Rojas-Garcia et al. // *Neurology.* – 2014. – V.82. – №10. – P. 879–886.
220. Querol, L. Long-term outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with intravenous immunoglobulin: A

- retrospective study / L. Querol, R. Rojas-Garcia, C. Casasnovas et al. // *Muscle & Nerve*. – 2013. – V.48. – №6. – P. 870–876.
221. Querol, L. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) / L. Querol, M. Crabtree, M. Herepath et al. // *Journal of neurology*. – 2021. – V.268. – №10. – P. 3706–3716.
222. Radziwill, A. J. Distal motor latency and residual latency as sensitive markers of anti-MAG polyneuropathy / A.J. Radziwill, A.J. Steck, S. Renaud, P. Fuhr // *J Neurol*. – 2003. – V.250. – №8. – P. 962–966.
223. Rajabally, Y. A. Distribution, clinical correlates and significance of axonal loss and demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / Y.A. Rajabally, M. Narasimhan // *European journal of neurology*. – 2011. – V.18. – №2. – P. 293–299.
224. Rajabally, Y. A. Electrophysiological predictors of steroid-responsiveness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / Y.A. Rajabally, M. Narasimhan, G. Chavada // *Journal of neurology*. – 2008. – V.255. – №6. – P. 936–938.
225. Rajabally, Y. A. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study / Y.A. Rajabally, G. Nicolas, F. Piéret et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2009. – V.80. – №12. – P. 1364 – 1368.
226. Rajabally, Y. A. Optimizing the use of electrophysiology in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a study of 20 cases / Y.A. Rajabally, S. Jacob, M. Hbahbih // *J Peripher Nerv Syst*. – 2005. – №10. – P. 282–292.
227. Rajabally, Y. A. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population / Y.A. Rajabally, B.S. Simpson, S. Beri et al. // *Muscle Nerve*. – 2009. – V.39. – №4. – P. 432–438.
228. Ravindran, A. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Indications for Prediagnostic Testing, Subsequent Diagnoses, and Follow-up

- Practice at Mayo Clinic / A. Ravindran, K.A. Lackore, A.E. Glasgow et al. // Mayo Clin Proc. – 2020. – V.95. – №5. – P. 944–954.
229. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force // Neurology. – 1991. – V.41. – №5. – P. 617–618.
230. Robert-Varvat, F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy in patients under 30 years old: Neurophysiological data and proposed electrodiagnostic criteria / F. Robert-Varvat, G. Jousserand, F. Bouhour et al. // Muscle Nerve. – 2018. – V.57. – №2. – P. 217–221.
231. Roth, G. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia / G. Roth, J. Rohr, M.R. Magistris, F. Ochsner // Eur Neurol. – 1986. – V.25. – №6. – P. 416–423.
232. Rutkove, S. B. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology / S. B. Rutkove // Muscle Nerve. – 2001. – №24. – P. 867–882.
233. Ruts, L. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome / L. Ruts, J. Drenthen, B.C. Jacobs et al. // Neurology. – 2010. – V.74. – №21. – P. 1680–1686.
234. Ruts, L. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations / L. Ruts, R. van Koningsveld, P.A. van Doorn // Neurology. – 2005. – V.65. – №1. – P. 138 – 140.
235. Said, G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / G. Said, C. Krarup // Handb Clin Neurol. – 2013. – №115. – P. 403–413.
236. Sainaghi, P. P. The expression pattern of inflammatory mediators in cerebrospinal fluid differentiates Guillain-Barré syndrome from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / P.P. Sainaghi, L. Collimedaglia, F. Alciato et al. // Cytokine. – 2010. – V.51. – №2. – P. 138–143.
237. Scheidl, E. Ultrasonography of MADSAM neuropathy: focal nerve enlargements at sites of existing and resolved conduction blocks / E. Scheidl, J. Böhm, M. Simó et al. // Neuromuscular Disorders. – 2012. – T.22. – №7. – P. 627–631.

238. Schmitz-Hübsch, T. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale / T. Schmitz-Hübsch, S.T. du Montcel, L. Baliko et al. // *Neurology*. – 2006. – V.66. – №11. – P. 1717 – 1720.
239. Sghirlanzoni, A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: long-term course and treatment of 60 patients / A. Sghirlanzoni, A. Solari, C. Ciano et al. // *Neurological Science*. – 2000. – V.21. – №1. – P. 31–37.
240. Shibuya, K. Different distribution of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes / K. Shibuya, A. Tsuneyama, S. Misawa et al. // *J Neuroimmunol*. – 2020. – №341. – P. 577170.
241. Shimizu, F. Clinical and long-term characteristics of the subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / F. Shimizu, J. Nemoto, Y. Takeshita et al. // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2022. – V.62. – №3. – P. 173–177.
242. Simmons, Z. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy / Z. Simmons, J.W. Albers, M.B. Bromberg, E.L. Feldman // *Neurology*. – 1993. – V.43. – №11. – P. 2202–2209.
243. Spina, E. Early predictive factors of disability in CIDP / E. Spina, A. Topa, R. Iodice et al. // *Journal of Neurology*. – 2017. – V.264. – №9. – P. 1939–1944.
244. Spina, E. The neurophysiological lesson from the Italian CIDP database / E. Spina, P.E. Doneddu, G. Liberatore et al. // *Neurological Sciences*. – 2022. – V.43. – №1. – P. 573–582.
245. Stålberg, E. Standards for quantification of EMG and neurography / E. Stålberg, H. van Dijk, B. Falck et al. // *Clin Neurophysiol*. – 2019. – V.130. – №9. – P.1688–1729.
246. Stangel, M. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry / M. Stangel, R. Gold, D. Pittrow et al. // *Ther Adv Neurol Disord*. – 2016. – V.9. – №3. – P. 165–179.
247. Steiner, N. Are neurological complications of monoclonal gammopathy of undetermined significance underestimated? / N. Steiner, A. Schwärzler, G. Göbel et al. // *Oncotarget*. – 2017. – V.8. – №3. – P. 5081–5091.

248. Straver, D. C. G. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy / D.C.G. Straver, L.H. van den Berg, R.M. van den Berg-Vos, H. Franssen // *Muscle & nerve*. – 2011. – V.43. – №1. – P. 31–36.
249. Straver, D. C. Cold paresis in multifocal motor neuropathy / D.C. Straver, J.T. van Asseldonk, N.C. Notermans et al. // *J Neurol*. – 2011. – V.258. – №2. – P.212–217.
250. Sung, J. Y. Early identification of 'acute-onset' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / J.Y. Sung, J. Tani, S.B. Park et al. // *Brain*. – 2014. – V.137. – №8. – P. 2155–2163.
251. Takahashi, S. Electrodiagnostic Characterization of Hereditary Neuropathy With Liability to Pressure Palsies / S. Takahashi, M. Chum, K. Kimpinski // *J Clin Neuromuscul Dis*. – 2017. – V.18. – №3. – P. 119–124.
252. Tankisi, H. Correlation between compound muscle action potential amplitude and duration in axonal and demyelinating polyneuropathy / H. Tankisi, M. Otto, K. Pugdahl et al. // *Clinical neurophysiology*. – 2012. – V.123. – №10. – P. 2099–2105.
253. Taylor, B. V. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block / B.V. Taylor, P.J. Dyck, J. Engelstad et al. // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2004. – V.63. – №2. – P. 129–137.
254. Tiselius, A. A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures / A. Tiselius // *Transactions of the Faraday Society*. – 1937. – №33. – P. 524–531.
255. Thomas, H. M. Recurrent polyneuritis: a clinical lecture / H.M. Thomas // *Phil Med J*. – 1898. – №1. – P. 885–889.
256. Uncini, A. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground / A. Uncini, J.M. Vallat // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2018. – V.89. – №6. – P. 627–635.
257. Uncini, A. New classification of autoimmune neuropathies based on target antigens and involved domains of myelinated fibres / A. Uncini, S. Mathis, J.M. Vallat // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2022. – V.93. – №1. – P. 57–67.

258. Uncini, A. Electrodiagnostic criteria for Guillain–Barré syndrome: a critical revision and the need for an update / A. Uncini, S. Kuwabara // *Clin Neurophysiol.* – 2012. – V.123. – №8. – P. 1487–1495.
259. Vallat, J. M. Link between peripheral neuropathy and monoclonal dysglobulinemia: a study of 66 cases / J.M. Vallat, M.O. Jauberteau, D. Bordessoule et al. // *J Neurol Sci.* – 1996. – V.137. – №2. – P. 124–130.
260. Van den Bergh, P. Y. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision / P.Y. Van den Bergh, P.A. van Doorn, R.D.M. Hadden et al. // *Journal of the Peripheral Nervous System.* – 2021. – V.26. – №3. – P. 242–268.
261. Van den Bergh, P. Y. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision / P.Y. Van den Bergh, R.D. Hadden, P. Bouche et al. // *Eur J Neurol.* – 2010. – V.17. – №3. – P. 356–363.
262. Van den Bergh, P. Y. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / P.Y. Van den Bergh, F. Pie´ret // *Muscle Nerve.* – 2004. – №29. – P. 565–574.
263. Van den Berg, B. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis / B. Van den Berg, C. Walgaard, J. Drenthen et al. // *Nat Rev Neurol.* – 2014. – V.10. – №8. – P. 469–482.
264. Van den Berg-Vos, R. M. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment / R. M. Van den Berg-Vos, H. Franssen, J. H. Wokke, L. H. Van den Berg // *Brain.* – 2002. – V.125. – №8. – P. 1875–1886.
265. van Doorn, P. A. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome / P. A. van

- Doorn, P. Y. K. van den Bergh, R. D. M. Hadden et al. // *Eur J Neurol.* – 2023. – V.30. – №12. – P. 3646–3674.
266. van Nes, S. I. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies / S. I. van Nes, E. K. Vanhoutte, P. A. van Doorn et al. // *Neurology.* – 2011. – V.76. – №4. – P. 337–345.
267. Vanhoutte, E. K. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS) / E. K. Vanhoutte, C. G. Faber, S. I. van Nes et al. // *J Peripher Nerv Syst.* – 2015. – V.20. – №3. – P. 296–305.
268. Verschueren, A. Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy / A. Verschueren, J.P. Azulay, S. Attarian et al. // *Muscle Nerve.* – 2005. – V.31. – №1. – P. 88–94.
269. Viala, K. Diagnosis of atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a practical overview based on some case studies / K. Viala // *International Journal of Neuroscience.* – 2016. – V.126. – №9. – P. 777–785.
270. Vucic, S. Multifocal motor neuropathy with conduction block: Distribution of demyelination and axonal degeneration / S. Vucic, K. Black, P. S. Chong, D. Cros // *Clin Neurophysiol.* – 2007. – V.118. – №1. – P. 124–130.
271. Walsh, J. C. The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study / J.C. Walsh // *Arch Neurol.* – 1971. – V.25. – №5. – P. 404–414.
272. Wong, E. Davidenkow syndrome: A phenotypic variant of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies / E. Wong, V. DeOrchis, B. Stein, S. Herskovitz // *Muscle Nerve.* – 2018. – V.57. – №3. – P. E108-E110.
273. Xie, Y. Genotype and phenotype distribution of 435 patients with Charcot-Marie-Tooth disease from central south China / Y. Xie, Z. Lin, L. Liu et al. // *Eur J Neurol.* – 2021. – V.28. – №11. – P. 3774–3783.
274. Yeh, W. Z. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities / W.Z. Yeh, P.J. Dyck, L.H. van den Berg et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2020. – V.91. – №2. – P. 140–148.

275. Yeung, K. B. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia / K.B. Yeung, P.K. Thomas, R.H. King et al. // Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings // J. Neurol. – 1991. – V.238. – P. 383–391.
276. Zaidman, C. M. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies / C.M. Zaidman, M.B. Harms, A. Pestronk // Journal of neurology. – 2013. – V.260. – №12. – P. 3115–3121.
277. Zhou, X. J. Different distributions of nerve demyelination in chronic acquired multifocal polyneuropathies/ X.J. Zhou, Y. Zhu, D.S. Zhu et al. // Chinese Medical Journal. – 2020. – V.133. – №21. – P. 2558–2564.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гришина, Д. А.** Оценка социальных и медицинских аспектов течения хронических дизиммунных невропатий в период пандемии COVID-19 / Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, Т.А.Тумилович и др. // Нервные болезни. – 2024. – № 1. – С. 8–13.
2. Тумилович, Т.А. Нейровизуализационные дифференциально-диагностические маркеры при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии / Т. А. Тумилович, В. В. Синькова, **Д. А. Гришина** и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2024. – Т.18. – №1. – С.20–32.
3. Тумилович, Т.А. Сравнительное мультимодальное сенсорное тестирование при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии / Т. А. Тумилович, **Д. А. Гришина**, Н. А. Супонева, П. А. Федин // Нервно-мышечные болезни. – 2024. – Т.14. – №1. – С.10–24.
4. **Гришина, Д.А.** Мультифокальная моторная невропатия: клинико-нейрофизиологическая характеристика долгосрочного течения болезни / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева, Т. А. Тумилович, М. А. Пирадов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т.16. – №1. – С.42–48.
5. **Гришина, Д.А.** Дифференциальная диагностика хронических приобретенных демиелинизирующих полинейропатий / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т. 28. – №. 6. – С. 41 – 50.
6. Мельник, Е.А. Ретроспективный анализ многолетнего течения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии / Е. А. Мельник, А. С. Арестова, И. А. Бердалина, Е. В. Гнедовская, **Д. А. Гришина**, Н. А.

- Супонева, М. А. Пирадов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2023. – Т. 17. – №4. – С. 5 – 16.
7. **Гришина, Д.А.** Гипердиагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в России / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева, А. С. Арестова и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2023. — Т. 17. — №. 3. — С. 5–12.
 8. Супонева, Н. А. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией / Н.А. Супонева, А.С. Арестова, Е.А. Мельник, **Д.А. Гришина**, М.А. Пирадов и др. // *Нервно-мышечные болезни.* – 2023. – Т. 13 – №. 1. – С. 68–74.
 9. **Гришина, Д. А.** Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева // *Нервно-мышечные болезни.* – 2023. – Т. 13 – №. 1. – С. 52–67.
 10. Супонева, Н. А. Острый дебют хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение / Н.А. Супонева, **Д.А. Гришина**, Ю.В. Рябинкина, А.С. Арестова, Е.А. Мельник и др. // *Терапевтический архив.* – 2022. – Т. 94 – №. 4. – С. 544–551.
 11. Супонева, Н. А. Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index, CAP-PRI) в России / Н.А. Супонева, Е.А. Мельник, А.С. Арестова, **Д.А. Гришина** и др. // *Нервно-мышечные болезни.* – 2022. – Т. 12. – №. 3.– С. 17–25.
 12. Тумилович, Т. А. Дифференциальная диагностика синдрома Льюиса–Самнера и мультифокальной моторной невропатии: обзор литературы по инструментальным и лабораторным методам / Т.А. Тумилович, **Д.А. Гришина**, Н.А. Супонева // *Нервные болезни.* – 2022. – № 4. – С. 14–18.

13. Ризванова (Арестова), А. С. Синдром Льюиса-Самнера, анализ случаев атипичного дебюта с первичного асимметричного поражения нервов ног / А.С. Ризванова (Арестова), Е.А. Мельник, Н.А. Супонева, **Д.А. Гришина** // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – №. 3. – С. 79–88.
14. Арестова, А. С. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России / А.С. Арестова, Е.А. Мельник, Д.Г. Юсупова, **Д.А. Гришина**, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов и др. // Нервно-мышечные болезни. – 2021. – Т.11. – №. 4. – С. 26–33.
15. Rizvanova (Arestova), A. Lewis-sumner syndrome with lower-limb onset: Un under-recognized entity / A. Rizvanova (Arestova), E. Melnik, **D. Grishina**, N. Suponeva // Journal of the Neurological Sciences. – 2021. – Vol. 429. – P. 118405.
16. Rizvanova (Arestova), A. CIDP mimics in a practice of the peripheral nerve disorders center, russian experience / A. Rizvanova (Arestova), N. Suponeva, **D. Grishina** et al. // Journal of the Peripheral Nervous System. – 2020. – Vol. 25. – N. 4. – P. 468–468.
17. Suponeva, N. Comparative study of patients with an acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy vs. acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in russian population / N. Suponeva, A. Rizvanova (Arestova), **D. Grishina** et al. // European Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 27. – P. 511–511.
18. Супонева, Н. А. Атипичные формы ХВДП: диагностика и лечение / Н.А. Супонева, **Д.А. Гришина**, А.С. Ризванова (Арестова), Е.А. Мельник // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 3. – С. 88–89.
19. Ризванова (Арестова), А. С. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности

- диагностики / А.С. Ризванова (Арестова), Н.А. Супонева, Д.А. Гришина // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48 – № 1. – С. 56–64.
20. Гришина, Д. А. Стационарное течение атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение за 8 пациентами без проведения патогенетической терапии / Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, А.С. Ризванова (Арестова) // Нервно-мышечные болезни. – 2020. – Т. 10 – № 2. – С. 22–30.
21. Супонева, Н.А. Тактика лечения ХВДП: терапия первой линии / Н.А. Супонева, А.С. Ризванова (Арестова), Д.А. Гришина и др. // Поликлиника. – 2020. – № 2. – С. 56–59.
22. Ризванова (Арестова), А.С. Особенности проведения высокодозной внутривенной иммунотерапии у пациентов со сниженным уровнем IgA в неврологической практике: обзор литературы и описание клинического случая / А.С. Ризванова, Н.В. Белова, А.А. Раскуражев, Д.А. Гришина и соав. // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т.8. – №3. – С. 58–64.
23. Супонева, Н.А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дизиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата / Н.А. Супонева, Д.А. Гришина // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т.5. – №4. – С. 16–23.

СПИСОК ПАТЕНТОВ, ОФОРМЛЕННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Чечеткин А.О., Гришина Д.А. и др. «Способ дифференциальной диагностики мультифокальной моторной нейропатии и мультифокального варианта хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии». Патент РФ на изобретение №2819523 от 21 мая 2024 г.
2. Морозова С.Н., Синькова В.В., Гришина Д.А. и др. Способ дифференциальной диагностики мультифокальной моторной нейропатии и синдрома Льюиса-Самнера. Патент РФ на изобретение №2807387 от 14 ноября 2023 г.
3. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. и др. Способ дифференциальной диагностики наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии. Патент РФ на изобретение №2805823 от 24 октября 2023 г.
4. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Чечеткин А.О., Гришина Д.А. и др. Способ диагностики мультифокального варианта хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии. Патент РФ на изобретение №2790771С1 от 28 февраля 2023 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Диагностические критерии хронических дизиммунных нейропатий.

1. Диагностические критерии ХВДП [260].

European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision (2021)

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХВДП	
Типичная ХВДП	Все ниже перечисленные признаки:
	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирующая или рецидивирующая, симметричная, проксимальная и дистальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей, и сенсорные нарушения, по крайней мере, в двух конечностях;
	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирование нарушений в течение не менее 8 недель; • Отсутствие или снижение сухожильных рефлексов во всех конечностях.
Варианты ХВДП	Одно из ниже перечисленного, но в остальном - наличие признаков типичной ХВДП (сухожильные рефлексы могут быть сохранными на непораженной конечности)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Дистальная ХВДП</i>: нарушение чувствительности и мышечная слабость в дистальных отделах преимущественно нижних конечностей;
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Мультифокальная ХВДП</i>: нарушение чувствительности и мышечная слабость как при множественной мононейропатии (мультифокальный паттерн), асимметричные нарушения с преобладанием в верхних конечностях, более чем в одной конечности;
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Фокальная ХВДП</i>: нарушение чувствительности и мышечная слабость только в одной конечности;
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Моторная ХВДП</i>: двигательные нарушения (вялый тетра- или нижний парапарез) без нарушений чувствительности; • <i>Сенсорная ХВДП</i>: полиневритические чувствительные нарушения без мышечной слабости.

ЭЛЕКТРОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХВДП

Критерии проведения по моторным волокнам

(1) Достоверные признаки демиелинизации

наличие одного и более из перечисленных ниже признаков:

- (a) увеличение дистальной латентности М-ответа на $\geq 50\%$ от верхней границы нормы при исследовании 2 и более двигательных нервов (исключить карпальный туннельный синдром); или
- (b) снижение моторной скорости проведения на $\geq 30\%$ от нижней границы нормы по двум и более двигательным нервам; или
- (c) увеличение латентности F-волн на $\geq 20\%$ от верхней границы нормы в 2 и более нервах (или на $\geq 50\%$, если амплитуда дистального М-ответа $< 80\%$ от нижней границы нормы); или
- (d) отсутствие F-волн в 2 и более нервах (если при исследовании этих нервов амплитуда дистального М-ответа $\geq 20\%$ от нижней границы нормы) + ≥ 1 признак демиелинизации в ≥ 1 другом нерве; или
- (e) моторный блок проведения: $\geq 30\%$ снижение амплитуды проксимального М-ответа по сравнению с дистальным (исключая большеберцовый нерв) при амплитуде дистального М-ответа $\geq 20\%$ от нижней границы нормы в 2 и более нервах или в 1 нерве при наличии ≥ 1 признака демиелинизации (кроме отсутствия F-волн) в ≥ 1 другом нерве; или
- (f) патологическая темпоральная дисперсия: $> 30\%$ увеличение длительности проксимального М-ответа по отношению к дистальному в ≥ 2 нервах; или
- (g) длительность дистального М-ответа (интервал между началом первого негативного пика и возвращением его к изолинии) увеличена в ≥ 1 нерве + ≥ 1 признак демиелинизации в ≥ 1 другом нерве:
 - (LFF 2 Hz) median > 8.4 мс, ulnar > 9.6 мс, peroneal > 8.8 мс, tibial > 9.2 мс
 - (LFF 5 Hz) median > 8.0 мс, ulnar > 8.6 мс, peroneal > 8.5 мс, tibial > 8.3 мс

- (LFF 10 Hz) median > 7.8 мс, ulnar > 8.5 мс, peroneal > 8.3 мс, tibial > 8.2 мс
- (LFF 20 Hz) median > 7.4 мс, ulnar > 7.8 мс, peroneal > 8.1 мс, tibial > 8.0 мс

(2) Недостоверные признаки демиелинизации:

любой из признаков, перечисленный в (1), но выявленный только в 1 нерве

Примечание 1. Эти критерии определены при использовании частоты фильтра в диапазоне от 2 Гц до 10 кГц для всех параметров за исключением увеличения длительности дистального М-ответа, где изменения различны при четырех нижних частот фильтра (LFF) 2, 5, 10 и 20 Гц. Температура кожи во время исследования должна поддерживаться на уровне ладони не меньше 33 °С, на уровне наружной лодыжки не меньше 30 °С.

Примечание 2. Объем исследования проводящей функции моторных волокон (количество нервов, которые необходимо исследовать; исследование в проксимальных отделах):

- для анализа критериев тестируются срединный, локтевой (стимулируется ниже локтя), малоберцовый (стимулируется ниже головки малоберцовой кости) и большеберцовый нервы с одной стороны;
- если критерии не выполняются, те же нервы исследуются с другой стороны и/или локтевой и срединный нервы стимулируются в проксимальных отделах (на уровне плеча, подмышечной впадины и в точке Эрба);
- блок проведения или замедление моторной скорости проведения не учитываются по локтевому нерву на уровне локтя и по малоберцовому нерву на уровне коленного сустава;
- между точкой Эрба и запястьем необходимо уменьшение амплитуды М-ответа не меньше чем на 50 % для верификации блока проведения по локтевому и срединному нервам. При стимуляции срединного нерва в проксимальных отделах следует избегать сопутствующую стимуляцию локтевого нерва, может потребоваться техника коллизии для устранения участия локтевого нерва в образовании М-ответа, регистрируемого с m.APB (но не с m.FCR)

- при наличии моторного блока проведения по локтевому нерву на уровне предплечья следует исключить анастомоз Мартина-Грубера с помощью стимуляции срединного нерва в локтевой ямке (отведение с m.ADM);
- при наличии моторного блока проведения по срединному нерву на предплечье необходимо исключить участие локтевого нерва в образовании дистального М-ответа при стимуляции на запястье;
- если амплитуды дистальных М-ответов резко снижены (<1 мВ), следует регистрировать М-ответы с проксимальных мышц, иннервируемых малоберцовым, срединным, локтевым или лучевым нервами.

Критерии проведения по сенсорным волокнам

(1) ХВДП:

- нарушение сенсорной проводимости (увеличение латентности или уменьшение амплитуды сенсорного потенциала, или замедление сенсорной скорости проведения) в двух и более нервах

(2) Возможная ХВДП:

- как в (1), но только в одном нерве;
- при сенсорной ХВДП с нормальными параметрами исследования проводящей функции моторных волокон должны присутствовать а) или б):
 - а) снижение сенсорной скорости проведения $< 80\%$ от нижней границы нормы (при амплитуде сенсорного потенциала $> 80\%$ от нижней границы нормы) или $< 70\%$ от нижней границы нормы (при амплитуде сенсорного потенциала $< 80\%$ от нижней границы нормы) как минимум в двух нервах (срединного, локтевого, лучевого, икроножного), или
 - б) паттерн интактности икроножного нерва (от англ. sural sparing pattern) (изменение параметров сенсорного потенциала срединного или лучевого нервов при нормальных параметрах сенсорного потенциала икроножного нерва) (исключить карпальный туннельный синдром).

Примечание 1. Температура кожи во время исследования должна поддерживаться на уровне ладони не меньше $33\text{ }^{\circ}\text{C}$, на уровне наружной лодыжки не меньше $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Примечание 2. Снижение амплитуды сенсорного потенциала икроножного нерва отмечается у лиц старшего возраста, в связи с чем рекомендуется использовать возрастные нормы при исследовании лиц старше 60 лет.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ КРИТЕРИИ ХВДП

(а) Объективный ответ на патогенетическую терапию (внутривенную высокодозную иммунотерапию, высокообъемный плазмаферез, глюкокортикостероиды) (GPP)

Ответ на терапию следует оценивать объективно по шкалам инвалидизации и двигательных нарушений. Отсутствие улучшения после терапии не исключает ХВДП, также как и положительный ответ на лечение не является специфичным для ХВДП.

Следующая динамика по шкалам может быть использована в клинической практике как доказательство ответа на лечение: по шкале I-RODS: + ≥ 4 баллов, по шкале INCAT disability scale: + ≥ 1 балл; по шкале MRC sum score (0-60): + ≥ 2 до 4 баллов.

(b) Визуализация (GPP)

Ультразвуковое исследование периферических нервов:

исследование необходимо проводить у взрослых пациентов, удовлетворяющих диагностическим критериям «возможной», а не «достоверной» ХВДП. Для ХВДП характерно:

- увеличение площади поперечного сечения (ППС) по крайней мере в двух точках исследования срединного нерва в проксимальных отделах и/или стволов плечевого сплетения: увеличение ППС срединного нерва $> 10 \text{ мм}^2$ на предплечье и $> 13 \text{ мм}^2$ на плече, увеличение ППС стволов плечевого сплетения $> 9 \text{ мм}^2$ в межлестничном пространстве, увеличение ППС спинальных нервов $> 12 \text{ мм}^2$

Магнитно-резонансная томография плечевого сплетения:

исследование необходимо проводить у взрослых пациентов, удовлетворяющих диагностическим критериям «возможной», а не «достоверной» ХВДП. Для ХВДП характерно:

- увеличение и/или повышенная интенсивности сигнала от нервного (-ых) корешка (-ов) на T2-взвешанных МР – изображениях (DIXON/STIR, корональные+сагиттальные плоскости). Предпочтительна количественная

оценка размеров корешков спинномозговых нервов (диаметр нервного корешка непосредственно рядом с ганглием, измеряемый как высота в корональной плоскости со значением > 5 мм), или полуколичественная оценка изменений корешков и стволов спинномозговых нервов с использованием следующих категорий: нормальные, возможно измененные, достоверно измененные.

Примечание: изменения, выявленные при УЗИ и МРТ невральных структур, необходимо оценивать в совокупности с результатами других обследований, при исключении таких заболеваний, как ММН, демиелинизирующие НМСН, парапротеинемические нейропатии, ROEMS-синдром, диабетическая радикулоплексопатия, амилоидная полинейропатия, невралгическая амиотрофия, лепрозная нейропатия, нейрофиброматоз или нейролимфоматоз.

(с) Анализ ликвора (GPP)

Не рекомендуется проводить анализ ликвора, если диагноз очевиден по данным других методов обследований. Анализ ликвора следует выполнять в следующих случаях:

- пациенты, удовлетворяют диагностическим критериям «возможной» ХВДП;
- в случаях острого или подострого начала заболевания;
- когда при ХВДП-подобной симптоматике подозревается инфекционный или злокачественный генез нарушений.

Повышение уровня белка в ликворе следует интерпретировать осторожно при наличии сахарного диабета. Следует использовать возрастные нормы уровня белка в ликворе, для констатации повышения белка у пациентов старшего возраста использовать: $\geq 0,5$ г/л в возрасте до 50 лет и $> 0,6$ г/л в возрасте старше 60 лет.

(d) Биопсия нерва (GPP)

Не рекомендуется проводить биопсию нерва, если диагноз очевиден по данным других методов обследований. Биопсию нерва следует выполнять в следующих случаях:

- в случаях, когда ХВДП подозревается, но не может быть подтверждена клиническими, лабораторными, визуализационными и электродиагностическими методами исследования;
- при ХВДП-подобных нейропатиях, отсутствии ответа на патогенетическое лечение, подозрении на НМСН, амилоидоз, васкулит, саркоидоз или нейрофиброматоз.

Для ХВДП характерны следующие морфологические изменения: образования по типу «луковичных головок», признаки периваскулярного воспаления, сегментарная макрофаг-индуцированная демиелинизация, аксональная дегенерация, ремиелинизация.

КРИТЕРИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРИ ХВДП

Электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией (М-градиент), исследование легких цепей необходимо проводить у всех пациентов с ХВДП

У пациентов с дистальным вариантом ХВДП, при отсутствии IgM парапротеинемии и отсутствии антител против MAG, следует рассмотреть возможность повторного тестирования.

Исследование уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке показано пациентам с дистальным вариантом болезни и наличии нейропатического болевого синдрома, у которых обнаружена парапротеинемия IgA или IgG, ассоциированная с секрецией легкой цепи лямбда, при подозрении на POEMS-синдром.

Тестирование на антитела к нодальным и паранодальным антигенам

У пациентов с клиническим фенотипом ХВДП тестирование на антитела анти-NF155, анти-CNTN1, анти Caspr1, анти-NF140/186 проводить в случае:

- отсутствия ответа на высокодозную внутривенную иммунотерапию и высокодозную терапию ГКС;
- при остром или подостром дебюте;
- выраженной сенситивной атаксии, преимущественно дистальной слабости;
- вовлечения дыхательных мышц и поражения черепных нервов;
- сопутствующего нефротического синдрома;
- очень высокого уровня белка в ликворе.

КАТЕГОРИИ ДИАГНОЗА ХВДП

Типичная ХВДП	
Достоверная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в двух нервах + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах; или • возможно типичная ХВДП + как минимум два поддерживающих критерия
Возможная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в одном нерве + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах; или • Клинические критерии + отсутствуют характерные для ХВДП электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в одном нерве + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах + объективный ответ на патогенетическую терапию + один поддерживающий критерий
Дистальная ХВДП	
Достоверная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в двух нервах + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах; или • возможно дистальная ХВДП + как минимум два поддерживающих критерия
Возможная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в одном нерве руки + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в одном нерве; или • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам только в двух нервах ног

	+ электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах (поддерживающие критерии не используют)
Мультифокальная или фокальная ХВДП	
Достоверная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в двух нервах + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах; или • возможно мультифокальная или фокальная ХВДП + как минимум два поддерживающих критерия
Возможная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в одном нерве + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах; • Фокальная ХВДП с соответствием клиническим критериям + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в одном нерве + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в одном нерве (поддерживающие критерии не используют)
Моторная ХВДП	
Достоверная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в двух нервах + нормальные параметры исследования 4 сенсорных нерва; или • возможно моторная ХВДП + как минимум два поддерживающих критерия
Возможная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в одном нерве + нормальные параметры исследования 4 сенсорных нерва;
Преимущественно моторная ХВДП: как при моторной ХВДП, но с наличием нарушений при исследовании двух сенсорных нервов	

Сенсорная ХВДП	
Возможная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам (поддерживающие критерии не используются). Проводящая функция моторных волокон должна быть нормальной минимум в четырех нервах
Преимущественно сенсорная ХВДП	
Возможная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в двух нервах или в одном нерве.
Достоверная	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические критерии + электродиагностические критерии проведения по сенсорным волокнам в двух нервах + электродиагностические критерии проведения по моторным волокнам в двух нервах.

2. Диагностические критерии ПДП [138].

Классификация гематологических болезней, ассоциированных с патологической секрецией парапротеина и развитием ПДН:

А. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ):

- a) секреция парапротеина IgA, IgG
- b) секреция парапротеина IgM:
 - с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину (АТ к МАГ);
 - без антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (АТ к МАГ);

В. CANOMAD синдром (С – chronic, А – ataxic, N – Neuropathy, O – ophthalmoplegia, M - M-protein, A – agglutination, D - disialosyl antibodies) – синдром хронической атактической нейропатии и офтальмоплегии с наличием М-протеина, холодových агглютининов и дисиалозиловых антител;

С. Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ):

- a) множественная миелома (очевидная, асимптомная (тлеющая), несекретирующая или остеосклеротическая);
- b) злокачественные ЛПЗ:
 - макроглобулинемия Вальденстрема,
 - злокачественная лимфома,
 - плазмоцитома (солитарная, экстрамедуллярная, множественные единичные),
 - хронический лимфоцитарный лейкоз,
 - болезнь тяжелых цепей,
 - первичный амилоидоз (с или без миеломы),
 - POEMS синдром (Р-полинейропатия, О-органомегалия, Е-эндокринопатия, М - М-протеин, S- кожный синдром).

Определение МГНЗ.

<p>IgM-МГНЗ определяется при наличии двух признаков из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие лимфоплазмоцитарной инфильтрации при биопсии костного мозга или двусмысленная инфильтрация при отрицательных фенотипических исследованиях • отсутствие признаков или симптомов, указывающих на инфильтрацию опухоли (например, конституциональные симптомы, синдром повышенной вязкости, органомегалия)
<p>IgG- или IgA-МГНЗ определяется при наличии всех следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Моноклональная секреция ≤ 30 г/л • Протеинурия белка Бенса-Джонса ≤ 1 г/24 ч • Отсутствие литических или склеротических поражений костей • Отсутствие анемии, гиперкальциемии или хронической почечной недостаточности • Инфильтрация плазматических клеток костного мозга $< 10\%$ • Верификация МГНЗ

Электрофизиологические особенности, связанные с IgM-МГНЗ ПДП.

1. Равномерное симметричное снижение скоростей проведения; большее вовлечение сенсорных нервных волокон, чем моторных;
2. Непропорционально увеличенные латентности дМ-ответов, что может быть количественно определено как индекс терминальной латентности, которых вычисляется по формуле: $\text{дистальное расстояние} / [\text{скорость проведения по моторным волокнам} \times \text{величина латентности дМ-ответа}] \leq 0.25$;
3. Отсутствие потенциала действия при исследовании икроножного нерва (т.е. паттерн сохранности икроножного нерва менее вероятен)
4. Частичный моторный блок (т.е. отношение проксимальная/дистальная амплитуды М-ответов $< 0,5$) и выраженная дисперсия дМ-ответа встречаются очень редко.

Причинно-следственная связь между парапротеинемией и развитием хронической демиелинирующей полинейропатии.

Высокая связь в случае, если имеется моноклональная секреция IgM

(при МГНЗ или макроглобулинемии Вальденстрема) в сочетании

- с высокими титрами АТ к МАГ или АТ к GQ1b или
- с морфологическими изменениями: при электронной микроскопии нерва выявляются депозиты IgM или компонента в миелине или расширен наружный слой миелина

Умеренная связь в случае, если

- имеется секреция IgM (при МГНЗ или макроглобулинемии Вальденстрема) в сочетании с высокими титрами IgM антител к ганглиозидам (GM1, GD1a, GD1b, GM2, сульфатиды и т.д.) и медленно прогрессирующая преимущественно дистальная симметричная сенсорная нейропатия или
- имеется секреция IgG- или IgA- парапротеина и соответствующие морфологические изменения: при электронной микроскопии нерва выявляются депозиты IgA или IgG, или компонента в миелине, или расширен наружный слой миелина

"Сомнительная" связь, если имеется любое из следующих условий у пациента с МГНЗ без АТ-МАГ (при этом диагноз может быть сформулирован как "ХВДП, ассоциированная с парапротеинемией):

- время развития ПНП <6 месяцев
- рецидивирующее или неуклонно прогрессирующее течение
- вовлечены черепные нервы (кроме CANOMAD)
- присутствует асимметрия неврологических нарушений
- неврологическим нарушениям предшествует инфекция
- низкий сенсорный потенциал срединного нерва/нормальные параметры исследования икроножного нерва
- имеется секреция IgG- или IgA- парапротеина без проведения морфологического исследования

3. Диагностические критерии ММН [139].

Клинические критерии ММН (EFNS/PNS, 2010).

Основные критерии (должны присутствовать 2 критерия одновременно):	
1.	Медленно или скачкообразно прогрессирующая, фокальная, асимметричная ^a слабость в конечностях, с нарушением движений в зоне моторной иннервации 2 и более нервов, сохраняющаяся более 1 месяца ^b . Если двигательные нарушения выявляются в зоне иннервации 1 нерва, можно диагностировать «возможную» ММН (Таблица 4).
2.	Отсутствие объективных чувствительных расстройств за исключением незначительного снижения вибрационного чувства в нижних конечностях ^c .
Поддерживающие клинические критерии:	
3.	Преимущественное вовлечение верхних конечностей ^d
4.	Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов на пораженной конечности ^e
5.	Отсутствие поражения черепных нервов ^f
6.	Крампи и фасцикуляции мышц пораженных конечностей
7.	Ответ на иммуномодулирующую терапию в виде восстановления дееспособности и мышечной силы
Критерии исключения:	
8.	Признаки поражения верхнего мотонейрона
9.	Признаки бульбарного синдрома
10.	Чувствительные нарушения более выражены, чем минимальное снижение вибрационного чувства в ногах
11.	Диффузная симметричная слабость в течение первых недель от начала заболевания
<p>a. асимметричная - различие в 1 балл по шкале MRC, если сила мышц > 3 баллов; и в 2 балла - если мышечная сила < 3 баллов;</p> <p>b. обычно сохраняется > 6 месяцев;</p> <p>c. со временем чувствительные симптомы могут появляться;</p> <p>d. дебют с поражения нижних конечностей не больше 10% случаев;</p> <p>e. возможно незначительное повышение сухожильных рефлексов, в частности на пораженной руке, что не исключает диагноз ММН (при этом должен отсутствовать критерий 8);</p> <p>f. зарегистрированы единичные случаи паралича подъязычных нервов.</p>	

Поддерживающие критерии ММН (EFNS/PNS, 2010).

1.	Повышение уровня антител IgM к ганглиозиду GM1.
2.	Повышение содержания белка в спинномозговой жидкости (< 1 г/л).
3.	При МРТ плечевого сплетения отмечается повышение интенсивности МР-сигнала в T2-взвешенном режиме изображений, а также диффузное увеличение стволов.
4.	Объективный положительный ответ на лечение препаратами иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения.

Электрофизиологические критерии ММН (EFNS/PNS, 2010).

1. Достоверный моторный блок проведения^а	
Снижение площади негативного пика М-ответа при проксимальной стимуляции по сравнению с таковой при дистальной стимуляции $\geq 50\%$ вне зависимости от длины исследуемого сегмента нерва (для срединного, локтевого и малоберцового нервов). Амплитуда негативного пика М-ответа при стимуляции дистальной точки исследуемого нерва с моторным блоком проведения должна быть на $> 20\%$ нижней границы нормы и > 1 мВ, при этом увеличение длительности негативного пика М-ответа при проксимальной стимуляции по сравнению с дистальной должна быть $\leq 30\%$.	
2. Вероятный блок проведения^а	
Снижение площади негативного пика М-ответа как минимум на 30% при проведении исследования на большом сегменте нерва (например, от запястья до локтевой ямки или от локтевой ямки до подмышечной впадины) верхней конечности; при этом увеличение длительности негативного пика М-ответа при проксимальной стимуляции по сравнению с дистальной должна быть $\leq 30\%$;	
<i>ИЛИ</i>	
Снижение площади негативного пика М-ответа на 50% и более (как при достоверном блоке проведения) при увеличении длительности негативного пика М-ответа при проксимальной стимуляции по сравнению с дистальной $> 30\%$.	
3. Нормальные показатели проведения по чувствительным волокнам на руках в той области, где регистрируется моторный блок проведения	
^а Доказательства наличия блока проведения следует искать только в местах, не типичных для компрессионных синдромов.	

Категории диагноза ММН (EFNS/PNS, 2010).***Достоверный диагноз ММН***

- Клинические критерии 1, 2 и 8-11 (Таблица 1);
и электрофизиологические критерии 1 и 3 при исследовании одного нерва
(Таблица 3).

Вероятный диагноз ММН

- Клинические критерии 1, 2 и 8-11 (Таблица 1);
и электрофизиологические критерии 2 и 3 при исследовании двух нервов
(Таблица 3);
- Клинические критерии 1, 2 и 8-11 (Таблица 1);
и электрофизиологические критерии 2 и 3 при исследовании одного нерва
(Таблица 3);
и как минимум два поддерживающих критерия (Таблица 2).

Возможный диагноз ММН

- Клинические критерии 1, 2 и 8-11 (Таблица 1);
и нормальные показатели проводящей функции сенсорных волокон;
и поддерживающий критерий 4 (Таблица 2);
- Клинический критерий 1 при наличии симптомов поражения в области иннервации только одного нерва, клинические критерии 2 и 8-11
(Таблица 1);
и электрофизиологические критерии 1 или 2 и 3, регистрируемые в
одном нерве (Таблица 3).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2
Шкалы оценки неврологических нарушений при хронических
дизиммунных нейропатиях

1. Шкала оцени невропатических нарушений - Neuropathy Impairment Score (NIS) [82].

Исследователь выставляет оценку выраженности нарушений по сравнению с нормой в зависимости от метода оценки, локализации, возраста, пола, роста, массы тела и физической формы.

1.1. Оценка мышечной силы:

ОЦЕНКА МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ	
0 = норма	3,25 = движения при воздействии силы тяжести
1 = снижение на 25%	3,5 = движения при отсутствии воздействия силы тяжести
2 = снижение на 50%	3,75 = сокращение мышц, бездвижения
3 = снижение на 75%	4 = паралич

ПРАВАЯ СТОРОНА	ЛЕВАЯ СТОРОНА																	
ЧЕРЕПНЫЕ НЕРВЫ	-	0	1	2	3	3,25	3,5	3,75	4	-	0	1	2	3	3,25	3,5	3,75	4
1. III пара нервов	<input type="radio"/>																	
2. VI пара нервов	<input type="radio"/>																	
3. Слабость мимических мышц	<input type="radio"/>																	
4. Слабость мышц мягкого неба	<input type="radio"/>																	
5. Слабость мышц языка	<input type="radio"/>																	
Сумма баллов в разделе																		

МЫШЕЧНАЯ СЛАБОСТЬ																				
6. Дыхательные мышцы	<input type="radio"/>																			
7. Сгибатели шеи	<input type="radio"/>																			
8. Отведение плеча	<input type="radio"/>																			
9. Сгибание в локтевом суставе	<input type="radio"/>																			
10. Плечелучевая мышца	<input type="radio"/>																			
11. Разгибание в локтевом суставе	<input type="radio"/>																			
12. Сгибание запястья	<input type="radio"/>																			
13. Разгибание запястья	<input type="radio"/>																			
14. Сгибание пальцев рук	<input type="radio"/>																			
15. Разведение пальцев рук	<input type="radio"/>																			
16. Отведение большого пальца	<input type="radio"/>																			
Сумма баллов в разделе																				
17. Сгибание бедра	<input type="radio"/>																			
18. Разгибание бедра	<input type="radio"/>																			
19. Сгибание в коленном суставе	<input type="radio"/>																			
20. Разгибание в коленном суставе	<input type="radio"/>																			
21. Тыльное сгибание стопы	<input type="radio"/>																			
22. Подошвенное сгибание стопы	<input type="radio"/>																			
23. Разгибание пальцев ног	<input type="radio"/>																			
24. Сгибание пальцев ног	<input type="radio"/>																			
Сумма баллов в разделе																				

1.2. Оценка сухожильных рефлексов:

Пациентам в возрасте 50-69 лет при выявлении снижения ахилловых рефлексов ставится 0 баллов, при их отсутствии — 1 балл. Пациентам в возрасте старше 70 лет при отсутствии ахилловых рефлексов ставится 0 баллов.

ОЦЕНКА РЕФЛЕКСОВ

0 = норма; 1 = снижение; 2 = отсутствуют

Рефлексы	ПРАВАЯ СТОРОНА				ЛЕВАЯ СТОРОНА			
	-	0	1	2	-	0	1	2
25. С бицепса плеча	○	○	○	○	○	○	○	○
26. С трицепса плеча	○	○	○	○	○	○	○	○
27. С плечелучевой мышцы	○	○	○	○	○	○	○	○
28. С квадрицепса бедра	○	○	○	○	○	○	○	○
29. Ахиллов рефлекс	○	○	○	○	○	○	○	○
Сумма баллов в разделе:								

1.3. Оценка чувствительности:

Оценка тактильной, болевой и вибрационной чувствительности проводится на тыльной стороне дистальной фаланги указательного пальца руки и большого пальца ноги в области околногтевого валика. Тактильная чувствительность оценивается при помощи прикосновения длинным волокном ваты. Оценка болевой чувствительности — при помощи укола иглой. Оценка вибрационной чувствительности проводится с помощью камертона 165 Гц (V. Mueller, Чикаго, длина 24 см, выполнен из прутковой заготовки (размер 1,27 см×3,175 см): 165 Гц с противовесом). Оценка суставного чувства проводится при совершении движения дистальной фаланги указательного пальца руки и большого пальца ноги.

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

0 = норма; 1 = снижение; 2 = отсутствие

	ПРАВАЯ СТОРОНА				ЛЕВАЯ СТОРОНА			
Чувствительность – указательный палец руки	-	0	1	2	-	0	1	2
30. Тактильная	○	○	○	○	○	○	○	○
31. Болевая	○	○	○	○	○	○	○	○
32. Вибрационная	○	○	○	○	○	○	○	○
33. Суставно-мышечное чувство	○	○	○	○	○	○	○	○
Чувствительность – большой палец ноги	-	0	1	2	-	0	1	2
34. Тактильная	○	○	○	○	○	○	○	○
35. Болевая	○	○	○	○	○	○	○	○
36. Вибрационная	○	○	○	○	○	○	○	○
37. Суставно-мышечное чувство	○	○	○	○	○	○	○	○
Сумма баллов в разделе:								

Итоговая сумма баллов:

2. Шкала оценки мышечной силы - Medical Research Council sum score (MRC) [82].

Суммарная оценка достигается путем тестирования мышечной силы шести групп мышц с двух сторон в соответствии со шкалой MRC (мышечная сила оценивается в баллах от 0 до 5); суммарная оценка может составлять от 0 (полный паралич) до 60 баллов (нормальная сила).

Оценка мышечной силы	Правая сторона	Левая сторона
Отведение плеча		
Сгибание в локтевом суставе		
Разгибание запястья		
Сгибание бедра		
Разгибание в коленном суставе		
Тыльное сгибание стопы		
Сумма баллов		

Движение и сокращение мышц отсутствуют = **0**

Видимое сокращение мышц без движения в суставе = **1**

Движение возможно без преодоления силы тяжести = **2**

Движение возможно с преодолением силы тяжести = **3**

Движение осуществляется при оказываемом сопротивлении, но мышечная сила снижена = **4**

Нормальная сила мышц = **5**

3. Шкала оценки и определения выраженности атаксии Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) [238].

<p>Походка</p> <p>Обследуемого просят (1) пройти на безопасной дистанции параллельно стене, развернуться и пройти в обратном направлении и (2) пройти гуськом (с пятки на носок) без поддержки.</p> <p>0. Норма, затруднений при ходьбе, повороте и ходьбе гуськом не испытывает (допускается один неверный шаг)</p> <p>1. Некоторые затруднения, которые становятся видны только после 10 последовательных шагов гуськом</p> <p>2. Явно видимые изменения, ходьба гуськом >10 шагов невозможна</p> <p>3. Заметное пошатывание, затруднения при развороте, но может идти без поддержки</p> <p>4. Выраженное пошатывание, иногда требуется поддержка (опирается на стену)</p> <p>5. Значительно выраженное пошатывание, требуется постоянная опора на трость или небольшая поддержка с опорой на одну руку</p> <p>6. Ходьба > 10 м только с серьезной поддержкой (с опорой на две специальные трости, или на коляске, или с сопровождением)</p> <p>7. Ходьба < 10 м только с серьезной поддержкой (с опорой на две специальные трости, или на коляске, или с сопровождением)</p> <p>8. Ходить не может, даже с поддержкой</p>	<p>Поза (положение стоя)</p> <p>Обследуемого просят постоять (1) в естественной позе, (2) поставив стопы параллельно вместе (большие пальцы касаются друг друга) и (3) друг за другом (обе стопы в одну линию, носок касается пятки другой стопы). Обследуемый без обуви, глаза открыты. Для каждой позы допускается по три попытки. Учитывается попытка с наилучшим результатом.</p> <p>0. Норма, может стоять в позе гуськом (стопы друг за другом) в течение > 10 сек</p> <p>1. Может стоять, поставив стопы параллельно и вместе без пошатывания, но не в позе гуськом в течение > 10 сек</p> <p>2. Может стоять, поставив стопы вместе, в течение > 10 сек, но пошатываясь</p> <p>3. Может стоять в течение > 10 сек без поддержки в естественной позе, но не в позе, поставив стопы вместе</p> <p>4. Может стоять в течение > 10 сек в естественной позе, но только с периодической опорой</p> <p>5. Может стоять в течение > 10 сек в естественной позе, но только с постоянной опорой на одну руку</p> <p>6. Не может стоять в течение > 10 сек, даже с постоянной опорой на одну руку</p>
<p align="center">Результат оценки (баллы) от 0 (норма) до 8 (грубые нарушения)</p>	<p align="center">Результат оценки (баллы) от 0 (норма) до 6 (грубые нарушения)</p>
<p>Положение сидя</p> <p>Обследуемого просят присесть на смотровой стол (кушетку), сидеть без опоры на стопы, глаза открыты и руки вытянуты вперед.</p>	<p>Нарушение речи</p> <p>Речь оценивают во время обычного разговора.</p> <p>0. Норма</p> <p>1. Создается впечатление о возможном</p>

<p>0. Норма, затруднений в положении сидя не испытывает в течение >10 сек</p> <p>1. Некоторые затруднения, иногда пошатывается</p> <p>2. Постоянно пошатывается, но может сидеть > 10 сек без поддержки (опоры)</p> <p>3. Может сидеть > 10 сек только с периодической поддержкой (опорой)</p> <p>4. Не может сидеть > 10 сек без постоянной поддержки (опоры)</p>	<p>нарушении речи</p> <p>2. Речь нарушена, но легко понимается</p> <p>3. Сложно разобрать некоторые слова</p> <p>4. Сложно разобрать многие слова</p> <p>5. Понятны только некоторые слова</p> <p>6. Речь неразборчива / анартрия (утрата членораздельной речи)</p>				
<p>Результат оценки (баллы) от 0 (норма) до 4 (грубые нарушения)</p>	<p>Результат оценки (баллы) от 0 (норма) до 6 (грубые нарушения)</p>				
<p>Пальцевая координация</p> <p>На каждой стороне оценивается отдельно. Обследуемый сидит в комфортном положении. При необходимости допускается опора на стопы и туловище. Специалист сидит перед обследуемым и выполняет 5 последовательных внезапных и быстрых точечных движений в непредсказуемых направлениях во фронтальной плоскости примерно на расстоянии 50% от досягаемости обследуемым. Движения выполняются с амплитудой 30 см и частотой 1 движение каждые 2 сек. Обследуемого просят следить за движениями своим указательным пальцем с максимально возможной частотой и точностью. Оценивается средний результат последних 3 движений.</p> <p>0. Расстройство координации (дисметрия) отсутствует</p> <p>1. Дисметрия, под/над мишенью на < 5 см</p> <p>2. Дисметрия, под/над мишенью на < 15 см</p> <p>3. Дисметрия, под/над мишенью на > 15 см</p> <p>4. Не может выполнить 5 точечных движений</p>	<p>Пальценосовая проба</p> <p>На каждой стороне оценивается отдельно. Обследуемый сидит в комфортном положении. При необходимости допускается опора на стопы и туловище. Обследуемого просят выполнять повторяющиеся точечные движения от кончика своего носа до указательного пальца специалиста, который расположен перед обследуемым на расстоянии 90% от досягаемости обследуемого. Движения выполняются с умеренной скоростью. Оценивается среднее из всех движений с учетом амплитуды динамического (интенционного) тремора.</p> <p>0. Тремор отсутствует</p> <p>1. Тремор с амплитудой < 2 см</p> <p>2. Тремор с амплитудой < 5 см</p> <p>3. Тремор с амплитудой > 5 см</p> <p>4. Не может выполнить 5 точечных движений</p>				
<p>Результат оценки (баллы)</p>	<p>Справа</p>	<p>Слева</p>	<p>Результат оценки (баллы)</p>	<p>Справа</p>	<p>Слева</p>

<p>Быстрые чередующиеся движения руками.</p> <p>На каждой стороне оценивается отдельно. Обследуемый сидит в комфортном положении. При необходимости допускается опора на стопы и туловище. Обследуемого просят выполнить 10 циклов повторяющихся чередующих движений пронации и супинации, дотрагиваясь до бедер, с максимально возможной скоростью и точностью. Специалист показывает движения со скоростью примерно 10 циклов за 7 сек. Необходимо зафиксировать точное время для выполнения движений.</p> <p>0. Норма, неравномерности нет (выполняет за 10 сек)</p> <p>1. Несколько неравномерные (выполняет за <10 сек)</p> <p>2. Явно неравномерные, отдельные движения сложно выполнить или заметны перерывы, но выполняет за <10 сек</p> <p>3. Очень неравномерные, отдельные движения сложно выполнить или заметны перерывы, выполняет за >10 сек</p> <p>4. Не может выполнить 10 циклов</p>			<p>Скользящие движения пяткой</p> <p>На каждой стороне оценивается отдельно. Обследуемый лежит на смотровом столе (кушетке), не глядя на свои ноги. Обследуемого просят поднять одну ногу, поставить пятку на колено другой ноги, выполнять скользящее движение вниз вдоль голени к лодыжке и положить ногу обратно на кушетку. Задание выполняется 3 раза. Скользящие движения вниз должны выполняться в течение 1 сек. Если обследуемый выполняет скользящие движения без контакта с голенью все три раза – оценка 4.</p> <p>0. Норма</p> <p>1. Небольшое нарушение, контакт с голенью сохранен</p> <p>2. Заметное нарушение, отрывает пятку от голени до 3 раз за 3 цикла</p> <p>3. Выраженное нарушение, отрывает пятку от голени 4 или более раз за 3 цикла</p> <p>4. Не может выполнить задание</p>		
Результат оценки (баллы)	Справа	Слева	Результат оценки (баллы)	Справа	Слева

4. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) [191].

Нарушение функции верхних конечностей

Имеются ли у пациента какие-либо симптомы в руках, например, покалывание, онемение, боль или слабость?

Да Нет

(если нет, перейдите к разделу «Нарушение функции нижних конечностей»)

Выберите один вариант ответа в каждой строке:

Действие	Не нарушено	Нарушено, но возможно	Невозможно
застегивание всех молний и пуговиц	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
мытьё головы или расчесывание волос	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
одновременное использование ножа и вилки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
передача мелких монет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0 Нарушение отсутствует

1 Симптомы в одной или обеих руках, не влияющие на выполнение любого из следующих действий: застегивание всех молний и пуговиц; мытьё головы или расчесывание волос; одновременное использование ножа и вилки; передачу мелких монет

2 Симптомы в одной или обеих руках, нарушающие выполнение какого-либо из перечисленных действий, но не препятствующие его выполнению

3 Симптомы в одной или обеих руках, препятствующие выполнению одного или двух из перечисленных действий

4 Симптомы в одной или обеих руках, препятствующие выполнению трех или всех из перечисленных действий, но позволяющие совершать некоторые целенаправленные движения

5 Совершение целенаправленных движений руками невозможно

Нарушение функции нижних конечностей

Нарушена ли у пациента походка?

Да Нет Выберите один вариант ответа в каждой строке:

Как пациент перемещается по улице?	Да	Нет	Неприменимо
без поддержки (самостоятельно)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с одной тростью или одним костылем, или с опорой на чью-то руку	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с двумя тростями или костылями, или с одной тростью или одним костылем и опорой на чью-то руку или с ходунками	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
на инвалидном кресле	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Если пациент использует инвалидное кресло, может ли он встать и пройти несколько шагов с помощью одного человека?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 0 Ходьба не нарушена
- 1 Ходьба нарушена, возможно самостоятельное передвижение вне помещения
- 2 Для ходьбы вне помещения необходимо использовать одностороннюю опору (трость, костыль, поддержку другого человека)
- 3 Для ходьбы вне помещения необходимо использовать двустороннюю опору (две трости, костыли, поддержку двух человек)
- 4 Для передвижения вне помещения необходимо использовать инвалидное кресло; при этом сохраняется способность вставать и делать несколько шагов с посторонней помощью
- 5 Передвижение в инвалидном кресле; пациент не способен вставать и сделать несколько шагов с посторонней помощью

Оценка общей инвалидизации

(сумма баллов по нарушениям верхних и нижних конечностей)

5. Шкала оценки инвалидизации пациентов с СГБ, ХВДП, ПДП-МГНЗ - Inflammatory Rasch-built Overall Disability scale (I-RODS) [266].

ИНСТРУКЦИИ: Этот опросник предназначен для оценки взаимосвязи между состоянием здоровья и повседневной активностью. Ответы на вопросы позволяют оценить влияние полинейропатии на выполнение ежедневных действий в быту и обществе. Ответьте на вопросы, отмечая вариант ответа в соответствующем столбце крестиком. Если вы не знаете, способны ли вы выполнять какое-либо из перечисленных действий, выберите самый вероятный вариант ответа, максимально близко отражающий ваше состояние. Необходимо ответить на все вопросы, выбрав только один вариант ответа. Если ваше самочувствие постоянно меняется, то выбирайте усредненный ответ. Если для выполнения действия необходима помощь или использование дополнительных приспособлений, следует выбрать ответ «выполняю с трудом». Если вы не можете выполнять какое-либо действие из-за симптомов полинейропатии, выберите ответ «не могу выполнить».

Оцените свою способность выполнять следующие действия:	Выберите один вариант ответа и поставьте крестик		
	0 = не могу выполнить	1 = выполняю с трудом	2 = выполняю легко
1) читать газету или книгу			
2) принимать пищу			
3) чистить зубы			
4) помыть верхнюю часть тела			
5) пользоваться туалетом			
6) сделать бутерброд			
7) надеть одежду на верхнюю часть тела			
8) помыть нижнюю часть тела			
9) передвинуть стул			

10) повернуть ключ в замке			
11) сходить к врачу			
12) принять душ			
13) помыть посуду			
14) сходить в магазин			
15) поймать предмет (например, мяч)			
16) наклониться и поднять предмет			
17) подняться на один лестничный пролет			
18) ездить в общественном транспорте			
19) ходить и обходить препятствия			
20) пройти по улице расстояние до 1 км			
21) перенести и положить тяжелый предмет			
22) танцевать			
23) находиться в положении стоя несколько часов			
24) бегать			

Сумма баллов:

6. Шкала общей нетрудоспособности Раша для мультифокальной моторной нейропатии MMN-RODS [267].

MMN-RODS состоит из 25 заданий, которые оцениваются 0 (не может выполнить), 1 (может выполнить, но с трудом) или 2 (может выполнить без затруднений) за каждое задание, что дает общую оценку от 0 до 50.

№	Можете ли вы:	Не в состоянии выполнить	Могу выполнить, но с трудом	Выполняю без трудностей
		0	1	2
1	Читать газету (перелистывать страницы)?			
2	Самостоятельно употреблять пищу?			
3	Набрать телефонный номер?			
4	Открыть и закрыть дверь?			
5	Почистить зубы?			
6	Выпить стакан воды?			
7	Повернуть ключ в замке?			
8	Пользоваться столовыми приборами (ножом, вилкой)?			
9	Помыть водой свое лицо, шею, руки			
10	Помыть ноги?			
11	Надеть футболку, свитер, куртку?			
12	Побриться/сделать эпиляцию?			
13	Убрать за собой в туалете?			
14	Застегнуть молнию на брюках?			
15	Заполнить анкету?			
16	Снять деньги в банкомате?			
17	Работать за компьютером?			
18	Пылесосить?			
19	Одеть штаны?			
20	Наблюдать за объектом (мячом)?			
21	Нарезать овощи ломтиками?			
22	Перебирать мелкие предметы (монеты)?			
23	Завязать шнурки?			
24	Подстричь ногти?			
25	Принести кофе, чай на подносе?			

Сумма баллов:

7. Опросник для пациентов с хронической приобретенной полинейропатией - Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRI) [113].

Инструкция для пациента: отметьте, насколько каждое из утверждений, приведенных ниже, соответствуют вашему состоянию (например, в последние несколько недель).

Утверждение	Не соответствует	Частично соответствует	Полностью соответствует
	0	1	2
1. Проявления нейропатии негативно влияют на мою жизнь			
2. Мне мешает боль, связанная с нейропатией			
3. Меня беспокоит шаткость и неустойчивость при ходьбе, связанная с нейропатией			
4. Из-за проявлений нейропатии мне трудно одеваться			
5. Проявления нейропатии мешают мне спать			
6. Проявления нейропатии ограничивают мою трудоспособность (включая работу на дому)			

7. Проявления нейропатии мешают мне пользоваться транспортом			
8. Из-за проявлений нейропатии я завишу от окружающих			
9. Из-за нейропатии я чувствую себя подавленным			
10. Из-за нейропатии я падаю			
11. Я постоянно думаю о нейропатии			
12. Из-за нейропатии я не могу заниматься всеми видами досуга, которыми хочу заниматься			
13. Из-за нейропатии я чувствую себя измотанным			
14. Из-за нейропатии у меня проблемы с приёмом пищи			
15. Из-за нейропатии я не могу выполнять все домашние дела			

Общий балл _____