

**ГРИШИНА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

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

3.1.24. Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»**

**Научный консультант:** Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук  
**Пирадов Михаил Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Никитин Сергей Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой генетики неврологических болезней Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;

**Литвиненко Игорь Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

**Зиновьева Ольга Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

**Защита диссертации состоится** « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук**

**Кузнецова Полина Игоревна**

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

К хроническим дизиммунным нейропатиям (ХДН) относят варианты хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (ХВДП), парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии (ПДП) и мультифокальную моторную нейропатию (ММН) (Gwathmey K.G. et al., 2020) – гетерогенные по клинической картине и патофизиологическим механизмам развития иммуно-опосредованные нейропатии. До сих пор в России регистр пациентов с ХДН не создан, а пациенты с данной патологией испытывают значительные трудности в своевременном получении различных видов патогенетической терапии.

В течение последних нескольких лет за рубежом активно обсуждают причины неверной диагностики ХДН (Allen J.A. et al., 2018; Broers M.C. et al., 2021; Chaudhary U.J. et al., 2021), однако в российской популяции до сих пор подробный систематический анализ причин ошибочной диагностики ХДП проведен не был.

Актуальными являются попытки дифференцировать ХВДП и ПДП на этапе клиничко-нейрофизиологического обследования. Ранее проведенные исследования в этой области недостаточно точны ввиду неоднородной выборки анализируемых пациентов (Gorson K.C. et al., 1997; Alkhawajah N.M. et al., 2014), в этой связи выявление клиничко-параклинических особенностей не-IgM-ПДП в сравнении с ХВДП в настоящее время остается актуальным.

Дифференциальная диагностика мультифокального варианта ХВДП (мХВДП) и ММН и построена на клиничко-параклинической оценке сенсорных нарушений, однако в ряде случаев различить рассматриваемые ХДН бывает затруднительно (Van den Bergh P.Y. et al., 2010). В этой связи поиск дополнительных дифференциальных маркёров, позволяющих уточнить диагноз, представляется крайне актуальным.

До сих пор продолжаются исследования по поиску дифференциально-диагностических черт между ХВДП с острым началом (оХВДП) и синдромом Гийена-Барре (СГБ), которые в остром периоде заболевания неразличимы (Van den Bergh P.Y., 2021; Van Doorn P.A. et al., 2023). В России подобные исследования не проводились, а накопленный за прошедшие 20 лет опыт ФГБНУ НЦН позволяет провести такой анализ.

Многообразие фенотипических вариантов и однонаправленность нейрофизиологических изменений при ХВДП и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС) (Wong E., 2018; Xie Y., 2021), а также разные терапевтические подходы, обуславливают необходимость определения более четких маркёров, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе до проведения молекулярно-генетического обследования.

При изучении многолетнего течения ХДН зарубежные коллеги демонстрируют в целом благоприятный профиль рассматриваемых заболеваний при условии проведения адекватной патогенетической терапии (Sghirlanzoni A. et al., 2000; Kuwabara S. et al., 2006, 2015; Al-Zuhairy A. et al., 2020). В России подобных исследований не

проводилось, однако результаты такого 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 последние годы опубликовано несколько работ, посвященных данной проблеме, результаты коллег весьма противоречивы (Sghirlanzoni A. et al., 2000; Al-Zuhairy A. et al., 2019; Grüter T. et al., 2020). 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 нейропатий 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»; третий-шестой этапы 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 клиничко-параклинических данных пациентов рассматриваемых групп сравнения; седьмой этап работы включал ретроспективный анализ данных и одномоментное (поперечное) клиничко-параклиническое исследование пациентов с диагнозом «ХВДП» (n=45) и «ММН» (n=28), болеющих более 5 лет; восьмой этап работы заключался в определении клиничческих прогностических факторов течения ХВДП.

Клиничческие 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.

#### **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 клиничко-параклиническим данным не представляется возможным. Единственным методом, который позволит уточнить диагноз, является электрофорез белков сыворотки с иммунофиксацией.
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 клиничко-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 и апробация 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.

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 ФГБНУ НЦН от 24 апреля 2024 года (протокол №3).

Материалы диссертации с 2018 по 2024 гг. были представлены на 5 региональных, 24 всероссийских и 13 международных мероприятиях, в том числе: на международной конференции «Современные методы диагностики и лечения наследственных нервно-мышечных заболеваний» (Москва, 19.01.2021; 18.01.2022; 17.01.2023; 16.01.2024); на конференции с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 28.02.-02.03.2019; 27-29.02.2020; 17-20.02.2021; 10-12.02.2022; 08-10.02.2023; 19-21.02.2024); на всероссийской конференции «Функциональная диагностика» (Москва, 16-18.09.2020; 25-27.05.2021; 25.05.2022; 31.05.2023; 29.05.2024); на всероссийской конференции «Нейрофорум» (Москва, 29-30.06.2021; 22-23.06.2023) и др.

### **Внедрение результатов исследования**

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.

## **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.

## **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.

## **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.

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в ФГБНУ "Научный центр неврологии" (г. Москва) в период с 2018 по 2023 год. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №10-2/23 от 27.12.2023 г.).

### *2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов.*

Проанализированы данные 530 пациентов: 320 больных с хроническими дизиммунными нейропатиями, 150 – с ошибочно установленным диагнозом «ХВДП» и 60 – с другими нейропатиями (35 – с синдромом Гийена-Барре; 25 – с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления).

*Критерии включения в исследование:* возраст более 18 лет; направительный диагноз «ХВДП»; достоверный диагноз «ХВДП», «ПДП» и «ММН» (согласно диагностическим критериям EAN/PNS 2021 и EFNS/PNS 2010 соответственно); достоверный диагноз «СГБ» (согласно диагностическим критериям EAN/PNS 2023); верифицированный молекулярно-генетическим методом диагноз «ННСПС»; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии невключения в исследование:* возраст менее 18 лет; острые и хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; наличие противопоказаний к проведению ЭНМГ-исследования; отказ от участия в исследовании.

Работа проведена в несколько этапов:

1. *в рамках первого этапа исследования* проведен ретроспективный и проспективный набор пациентов с ХДН, в результате чего был сформирован Регистр пациентов с рассматриваемыми нейропатиями;
2. *в ходе второго этапа исследования* проведен проспективный и ретроспективный анализ клиничко-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, перечень нозологий, с которыми путают ХВДП;
3. *третьей-шестой этапы 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 клиничко-параклинических данных пациентов рассматриваемых групп сравнения;
4. *седьмой этап работы* включал ретроспективный анализ данных и одномоментное (поперечное) клиничко-параклиническое исследование пациентов с диагнозом «ХВДП» (n=45) и «ММН» (n=28), болеющих более 5 лет;
5. *восьмой этап работы* заключался в определении прогностических факторов течения ХВДП.

## ***2.2. Методы клинического обследования.***

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен анализ документов: амбулаторных карт, выписок, анамнестических данных, уточнение спектра сопутствующей патологии, длительности и особенностей течения заболевания, результатов обследований, проведенных ранее. Пациентам, включенным в исследование, проведен анализ жалоб, результата общего и неврологического осмотра с оценкой двигательной, чувствительной, координаторной и рефлекторной сфер, в том числе по международным шкалам: Neuropathy Impairment Score (NIS), Medical Research Council Scale for Muscle Strength sum score (MRC), Inflammatory Rasch-built Overall Disability scale (IRODS); Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT); Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRI). Дополнительно пациентам, включенным в третий этап исследования, проводился анализ симптомов по шкале оценки и определения степени атаксии (Scale for the assessment and rating of ataxia; SARA) и визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ); пациентам, включенным в четвертый этап исследования - анализ субъективных сенсорных ощущений по шкале общей оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Total Symptom Score – 9), оценка качества жизни по шкале Rasch-built overall disability scale for MMN (MMN-RODS); пациентам, включенным в пятый этап исследования - оценка по шкале Guillain-Barre syndrome disability score (GBSds); пациентам, включенным в седьмой этап исследования - определялся статус активности болезни согласно CIDP disease activity status.

## ***2.3. Методы лабораторного обследования.***

В рамках уточнения причин хронической полинейропатии, а также проведения дифференциального диагноза с ХДН-подобными нейропатиями, пациентам, включенным в исследование, по клинико-анамнестическим показаниям проводились общий и развернутый биохимический анализ венозной крови, гликированный гемоглобин, анализ крови на уровни витаминов В12 и В9, гомоцистеин; ревматологический скрининг; электрофорез белков сыворотки с иммунофиксацией (М-градиент), исследование спинномозговой жидкости; молекулярно-генетическое исследование и др.

## ***2.4. Методы нейрофизиологического обследования.***

Нейрофизиологическое обследование проводилось всем пациентам. Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) выполнялась с использованием четырехканального миографа Keypoint Clinical System (Medtronic, Дания) по стандартной методике (Stålberg E. et al, 2019; Kimura J., 2013) при температуре поверхности тела не менее 33С°. Анализировались общепринятые параметры исследования моторных и сенсорных волокон. За нормативные значения анализируемых параметров принимались нормы, рекомендованные D.Preston и B.Shapiro (2020) и Kimura J. (2013). Объем ЭНМГ-исследования определялся задачами того или иного этапа работы.

Игольчатая электромиография (ЭМГ) выполнялась одноразовым концентрическим игольчатым электродом по стандартной методике (Stålberg E. et al, 2019; Kimura J., 2013) с использованием четырехканального миографа Keypoint Clinical System (Medtronic, Дания). Обследование проводилось пациентам, включенным во второй этап работы (анализ ошибок диагностики ХДН) с целью проведения дифференциального диагноза, а также больным седьмого этапа исследования (оценка данных пациентов с ХДН в отдаленном анамнезе) для уточнения степени денервационно-реиннервационных изменений в мышцах. В первом случае объем обследования определялся результатом неврологического осмотра, во втором – исследовалась передняя большеберцовая мышца с одной стороны. Оценивались общепринятые параметры, за нормативные значения принимались нормы, рекомендованные Б.М. Гехт с соав. (1997) и Stålberg E. et al. (2019).

### ***2.5. Методы нейровизуализационного обследования.***

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось 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 по общепринятым правилам; а также паттерн интраневральных изменений по классификации Padua L. et al (2014). В зависимости от задачи того или иного этапа работы УЗИ периферических нервов выполнялось по сокращенному (High Resolution Ultrasound (HRUS); Goedee H.S. et al., 2016-2021) или расширенному (Ultrasound pattern sums core (UPSS); Grimm A. et al., 2015) протоколу обследования. За нормативные значения ППС исследуемых невральных структур принимались параметры, представленные в работах Kerasnoudis A. et al., Goede H.S. et al. и Grimm A. et.al.

МРТ сплетений, МРТ головного и спинного мозга выполнялось пациентам с целью дифференциальной диагностики. Исследование проводилось без введения контрастного вещества на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл и включало стандартные режимы, в том числе STIR.

### ***2.6. Анализ прогностических факторов течения ХВДП.***

Первым этапом в группе пациентов с анамнезом 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  $p < 0,05$ .

## 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Регистр пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями.

В ходе многолетнего ретро- и проспективного набора пациентов с ХДН к 31 декабря 2023 года в Регистр включено 320 больных (табл. 1). В регистр включались пациенты с достоверным диагнозом, имеющие полную информацию по заболеванию в информационной системе ФГБНУ НЦН «Медialog».

**Таблица 1** – Демографические данные пациентов с ХДН, включенных в регистр.

Характеристика	ХВДП	ПДП	ММН	Всего
Кол-во человек, n (%)	180 (56)	79 (25)	61 (19)	320
Женщины : Мужчины, n (%)	80 : 100 (44 : 56)	29 : 50 (37 : 63)	24 : 37 (39 : 61)	133 : 187 (41 : 59)
Возраст на 2023 год, лет	52 [42; 62]	62 [54; 68]	50 [42; 58]	54 [44; 63]
Me [LQ; UQ], минимум-максимум	19 - 84	19 - 83	31 - 69	19 - 84
Катамнез болезни на 2023 год, лет (Me [LQ; UQ])	5 [3; 9]	3 [3; 5]	11 [7; 14]	5 [3; 10]

Более половины пациентов в регистре составили больные с ХВДП (180/320, 56%), у большинства из них верифицирован типичный вариант болезни (111/180; 62%), у трети – мультифокальный (59/180; 33%), в единичных случаях – другие варианты (10/180; 5%). У 22 пациентов с ХВДП (12%), вошедших в регистр, отмечался острый дебют заболевания.

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. 1).



*Анализ некорректной диагностики ХВДП на этапе сбора анамнеза.*

Ошибки диагностики ХВДП на этапе сбора анамнеза были отмечены в 65% случаев (n=98/150) (рис. 2).



**Рисунок 2** – Спектр ошибок диагностики ХВДП на этапе сбора анамнеза (n, чел.).

*Анализ некорректной диагностики ХВДП на этапе неврологического осмотра.*

Ошибки диагностики ХВДП на этапе неврологического осмотра были отмечены более чем в трети случаев (n=58/150; 39%). Наиболее частыми (50-100%) нехарактерными для ХВДП симптомами, которые не были учтены неврологами при постановке диагноза, оказались: отсутствие парезов 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.

*Анализ некорректной диагностики ХВДП на этапе ЭНМГ-исследования.*

Из 150 пациентов ЭНМГ-исследование не было выполнено у 7 (5%). 36 из 143 пациентов (25%) предоставили только заключение без основного протокола с графическим изображением кривых. Лишь у 12 из 107 пациентов (8%) ЭНМГ-исследование было проведено в достаточном объеме и методически верно. 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 (рис. 3).



**Рисунок 3** – Методические ошибки ЭНМГ-исследования, отмеченные в протоколах у пациентов с неверно установленным диагнозом «ХВДП» (n).

Таким образом, на всех диагностических этапах до обращения в ФГБНУ НЦН определены основные причины некорректной верификации диагноза «ХВДП». Отмечено, что неверное проведение и интерпретация результатов ЭНМГ-исследования, приводит к ошибочному суждению о диагнозе в подавляющем большинстве случаев (92%).

### **3.3. Сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с ХВДП и не-IgM-парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями.**

Проведен анализ данных клинического и параклинического обследования 30 пациентов с ХВДП (1 группа), 30 пациентов с не-IgM-ПДП-МГНЗ (2 группа) и 20 пациентов с не-IgM-ПДП-ЛПЗ (3 группа) (табл. 2). Пациенты 1 группы в дебюте заболевания оказались значимо моложе по сравнению с больными 2-3 групп ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2** – Клинико-эпидемиологическая характеристика включенных в данный этап исследования пациентов.

<b>Характеристика</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>	<b>3 группа</b>	<b>p</b>
Количество пациентов, n	30	30	20	-
Женщины : Мужчины, 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]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,72$

В группе пациентов с не-IgM-ПДП-МГНЗ значимо чаще выявлялась секреция IgG-каппа ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных с не-IgM-ПДП-ЛПЗ - IgG-лямбда ( $p > 0,05$ ). Значимых различий по уровню секреции парапротеина в 2 и 3 группах не отмечено.

#### *Сравнительный анализ клинических данных.*

Частота жалоб на нейропатический болевой синдром во 2 и 3 группах оказалась значимо выше, чем в 1 группе ( $p = 0,0034$ ). В структуре клинической картины неврологических нарушений у пациентов 1-3 групп во всех случаях определялась полиневритическая симптоматика, при этом сравнительный анализ выраженности нарушений в период манифестации болезни по шкалам NIS, MRC, INCAT и IRODS не выявил значимых различий (табл. 3).

**Таблица 3** – Сравнительный анализ выраженности неврологических нарушений у пациентов 1-3 групп (суммарный балл; Me [LQ; UQ]).

<b>Шкалы</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>	<b>3 группа</b>	<b>p</b>
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]	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,5$

У пациентов 3 группы суммарный балл по шкале выраженности сенситивной атаксии SARA оказался значимо выше по сравнению с больными 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ). Вегетативные нарушения не выявлялись ни у одного пациента 1-3 групп. Трофические нарушения не были отмечены у пациентов 1 группы, тогда как во 2 и 3 группах регистрировались соответственно в 30 и 50% случаев ( $p < 0,05$ ).

*Сравнительный анализ нейрофизиологических параметров.*

У всех пациентов 1-3 групп ( $n=80$ ) выявлялся генерализованный, сенсо-моторный невралный уровень поражения первично демиелинизирующего характера, отмечалось соответствие электродиагностическим критериям ХВДП (EAN/PNS 2021). Количественный анализ результатов ЭНМГ-исследования моторных волокон периферических нервов у пациентов 1-3 групп не продемонстрировал значимых различий по величинам латентностей и амплитуд дМ-ответов, а также СПм ( $p > 0,05$ ). При этом у пациентов 1 группы (ХВДП) по сравнению с больными 2-3 групп (не-IgM-ПДП) при исследовании моторных волокон нервов рук значимо чаще регистрировались БП и дисперсия М-ответов ( $p < 0,05$ ); а при исследовании двигательных нервов ног - значимо реже отмечалась невозбудимость моторных волокон ( $p < 0,05$ ). Количественный анализ результатов ЭНМГ-исследования сенсорных волокон периферических нервов у пациентов 1-3 групп не продемонстрировал значимых различий по основным анализируемым параметрам ( $p > 0,05$ ).

*Сравнительный анализ сонографических параметров.*

При УЗ-исследовании по протоколу H.S. Goedee во всех группах в половине случаев выявлялось характерное для ХВДП увеличение ППС срединного нерва и стволов плечевых сплетений, однако статистической разницы между группами отмечено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

**Таблица 4** – Сравнительный анализ результатов УЗ-исследования периферических нервов по протоколу Goedee H.S. у пациентов 1 - 3 групп.

Уровень исследования Норма ППС	1 группа n=20	2 группа n=15	3 группа n=13	p
Срединный нерв, предплечье $N < 10 \text{ мм}^2$ (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 $N < 13 \text{ мм}^2$ (Me [LQ; UQ])	14 [11; 16]	13 [10; 15]	14 [10; 16]	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,9$ $p_{2-3} = 0,6$
Верхних ствол плечевого сплетения; $N < 8 \text{ мм}^2$ (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; $N < 8 \text{ мм}^2$ (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; $N < 8 \text{ мм}^2$ (Me [LQ; UQ])	11 [9; 12]	10 [8; 11]	12 [9; 14]	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} = 0,3$

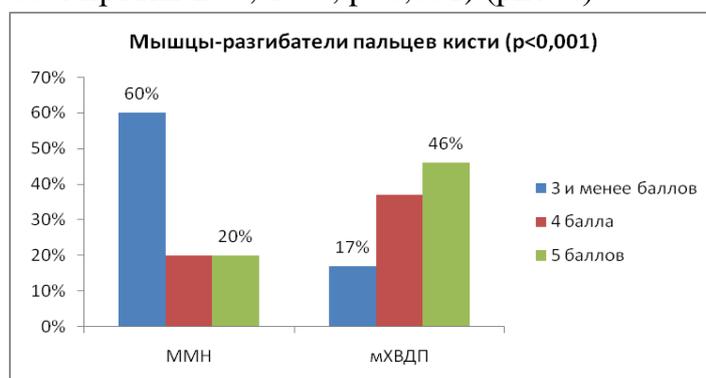
Таким образом, несмотря на наличие тех или иных отличительных черт, анализ клинического фенотипа, нейрофизиологических и сонографических изменений у пациентов с ХВДП и не-IgM-ПДП не показал высокоспецифических различий.

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

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

#### *Клинико-нейрофизиологическая характеристика двигательных нарушений.*

Все включенные в данный этап исследования пациенты предъявляли жалобы на двигательные нарушения ( $n=65$ ; 100%). Усиление мышечной слабости при низкой температуре воздуха («холодовой» парез) был характерен для пациентов 1 группы ( $n=23$ , 77% против  $n=5$ , 14%;  $p < 0,001$ ). Анализ распределения парезов мышц дистальных отделов верхних конечностей по шкале MRC показал, что у пациентов с ММН парез  $\leq 3$  баллов значительно чаще выявлялся в мышцах-разгибателях кистей/пальцев ( $n=18$ ; 60% против  $n=6$ ; 17%;  $p < 0,001$ ) (рис. 4).



**Рисунок 4** – Выраженность пареза мышц-разгибателей пальцев кистей у пациентов с мультифокальной моторной нейропатией и мХВДП.

При сопоставлении параметров ЭНМГ-исследования моторных волокон нервов рук у пациентов с ММН и мХВДП были получены данные, не позволяющие дифференцировать рассматриваемые ХДН.

#### *Клинико-нейрофизиологическая характеристика сенсорных нарушений.*

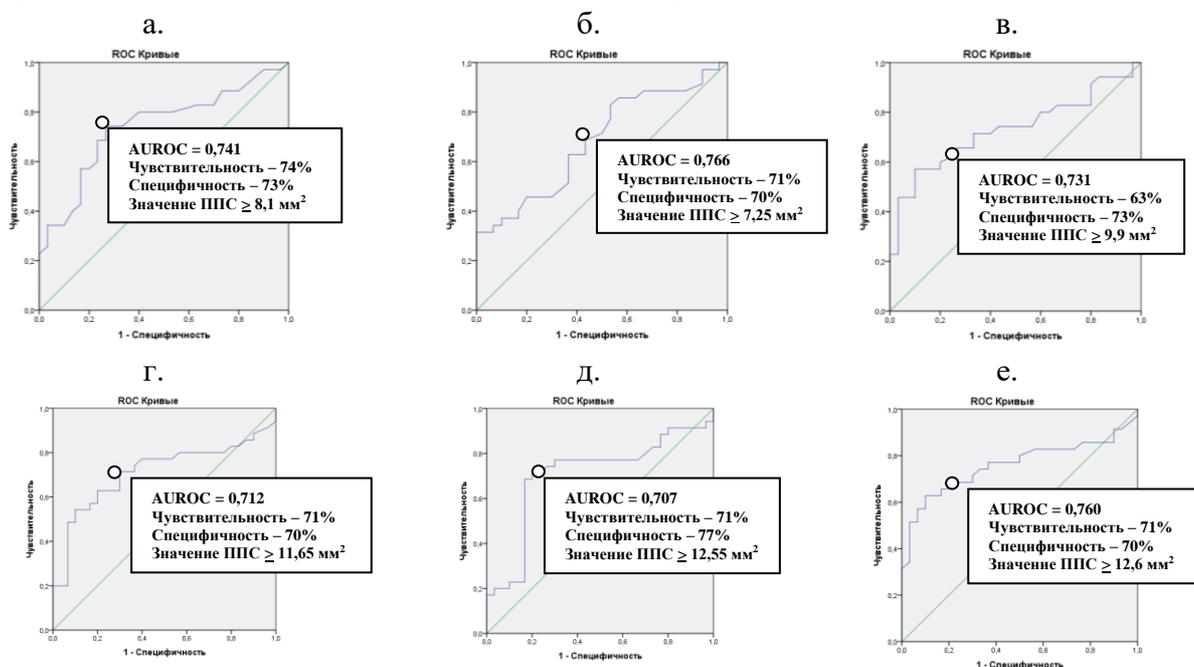
В ходе сравнительного анализа субъективных сенсорных нарушений по шкале NTSS-9 у пациентов 2 группы по сравнению с 1 был отмечен значимо больший суммарный балл (0 [0; 2] и 6,3 [3; 9];  $p < 0,001$ ).

ПДСН при исследовании верхних конечностей регистрировались у всех пациентов 1 группы, и у подавляющего большинства больных 2 группы (80%). Средние величины амплитуд ПДСН, регистрируемых при исследовании рук, оказались значимо ниже у пациентов 2 группы: амплитуда ПДСН срединного нерва справа/слева в 1 группе составила 22,8 мкВ [15,4; 27,1] и 30 мкВ [16,4; 38,9]; во второй - 7,3 мкВ [3,4; 14,6] и 10,7 мкВ [3; 20,5] ( $p < 0,001$ ); амплитуда ПДСН локтевого нерва справа/слева в 1 группе составила 16,8 мкВ [11,6; 27,4] и 19,9 мкВ [12,5; 31,2]; во второй - 4,7 мкВ [1,3; 11,3] и 4,2 мкВ [0; 12,4] ( $p < 0,001$ ); амплитуда ПДСН лучевого нерва справа/слева в 1 группе составила 20,5 мкВ [14,2; 29,6] и 22 мкВ [15,5; 29,3], во

второй - 8,9 мкВ [3,9; 14,2] и 9,4 мкВ [5,2; 17,3] ( $p < 0,001$ ). В трети случаев ( $n=10/30$ ; 33%) у пациентов 1 группы (ММН) было отмечено снижение амплитуд ПДСН ниже нормативных значений ( $< 15$  мкВ), средняя длительность заболевания у данной категории больных составила 13 лет [10,0; 16,0].

#### Сравнительный анализ сонографических изменений.

У пациентов 1 группы (ММН) по сравнению с 2 (мХВДП) значения средней величины ППС срединного нерва с одной из сторон оказались значимо ниже при исследовании нерва на уровне нижней (6,6 [5,8; 8,5] и 9,3 [7,8; 11,1];  $p=0,001$ ) и верхней (6,3 [5,2; 7,4] и 8,7 [6,7; 13,2];  $p < 0,001$ ) трети предплечья, на уровне локтевого сгиба (8,1 [6,9; 10,1] и 12,2 [7,9; 16,6];  $p=0,001$ ), нижней (10,7 [8,6; 12,3] и 14,3 [11,3; 23];  $p=0,003$ ) и верхней (11,1 [9,8; 12,4] и 14,7 [12,1; 20,4];  $p=0,004$ ) трети плеча и с двух сторон в подмышечной области (справа 12,0 [10,2; 15,3] и 17,1 [12,3; 26,7];  $p=0,004$ ; слева 10,3 [9,1; 13,1] и 16,6 [11,1; 22,2];  $p < 0,001$ ). С помощью ROC-анализа установлены пороговые величины ППС срединного нерва, имеющие значимость в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП (рис. 5).



**Рисунок 5** – ROC-анализ значимости величины ППС срединного нерва на разных уровнях исследования в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП.

*Примечание:* 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.

У пациентов 2 группы по сравнению с 1 значения средней величины диаметров спинномозговых нервов и ППС стволов плечевых сплетений с одной из сторон оказались значимо больше: ППС среднего ствола ПлСп 10,2 [8,4; 15,9] и 16,7 [11,7; 29,1] ( $p=0,009$ ), ППС нижнего ствола 13,2 [9,9; 15,3] и 17,5 [11,7; 26,5] ( $p=0,004$ ).

Таким образом, в ходе сравнительного анализа впервые определены дополнительные клинические и сонографические маркёры, позволяющие дифференцировать ММН и мХВДП.

### 3.5. Острый дебют ХВДП: гетерогенность клинико-нейрофизиологической картины, дифференциальный диагноз с синдромом Гийена-Барре.

В данный этап исследования был включен 31 пациент с диагнозом «оХВДП» (1 группа) и 35 - с синдромом Гийена-Барре (2 группа) (табл. 5).

**Таблица 5** – Демографическая характеристика пациентов, вошедших в данный этап исследования.

Характеристика	1 группа	2 группа
Количество человек, n	31	35
Мужчины : Женщины, n	13 : 18	15 : 20
Возраст в остром периоде, годы; Me [LQ; UQ]	29 [23; 49]	34 [27; 48]

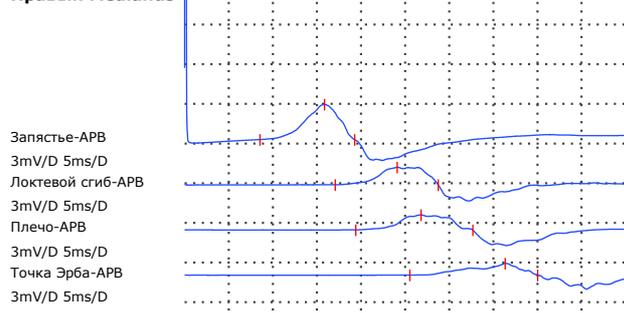
#### Гетерогенность нейрофизиологической картины при оХВДП.

Анализ результатов ЭНМГ-обследования пациентов 1 группы (n=31) в остром периоде показал, что у 14 человек (45%) регистрировался генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения первично демиелинизирующего характера, имелось соответствие нейрофизиологическим критериям ОВДП (рис. 6). Эти пациенты были распределены в подгруппу «ОВДП-подобный дебют оХВДП» (подгруппа 1А).

#### Исследование моторных волокон срединного нерва справа

А.

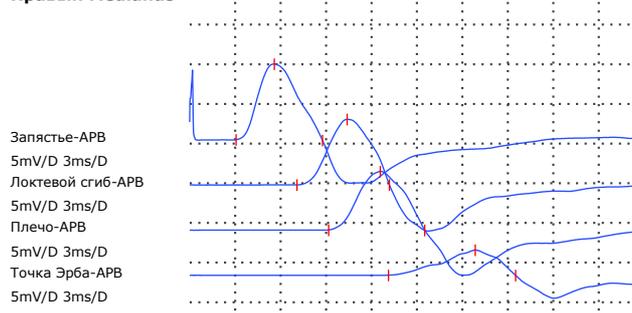
Правый Medianus



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

Б.

Правый Medianus

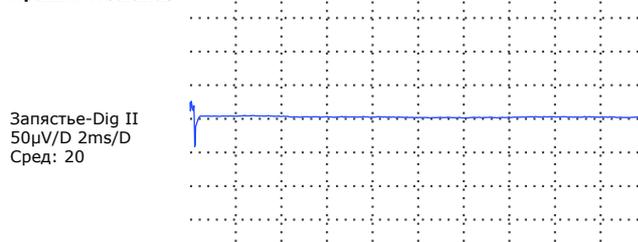


Латентность дМ-ответа - 3,0 мс (N<3,5)  
Амплитуда дМ-ответа - 9,5 мВ (N>5)  
БП в точке Эрба - 50%  
СПм на уровне предплечья – 57 м/с, локтевого сгиба – 66 м/с, плеча – 68 м/с (N>50)

#### Исследование сенсорных волокон срединного нерва справа

А.

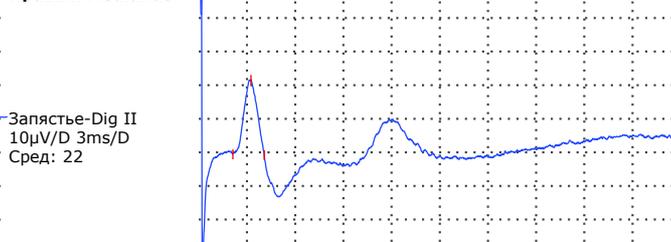
Правый Medianus



ПДСН не зарегистрирован

Б.

Правый Medianus



Латентность ПДСН - 2,13 мс (N<3,0)  
Амплитуда ПДСН - 22,5 мкВ (N>15)  
СПс на уровне кисти – 65 м/с (N>50)

**Рисунок 6** – Пример нейрофизиологических изменений у пациентов с оХВДП в подгруппах 1А (А) и 1Б (Б).

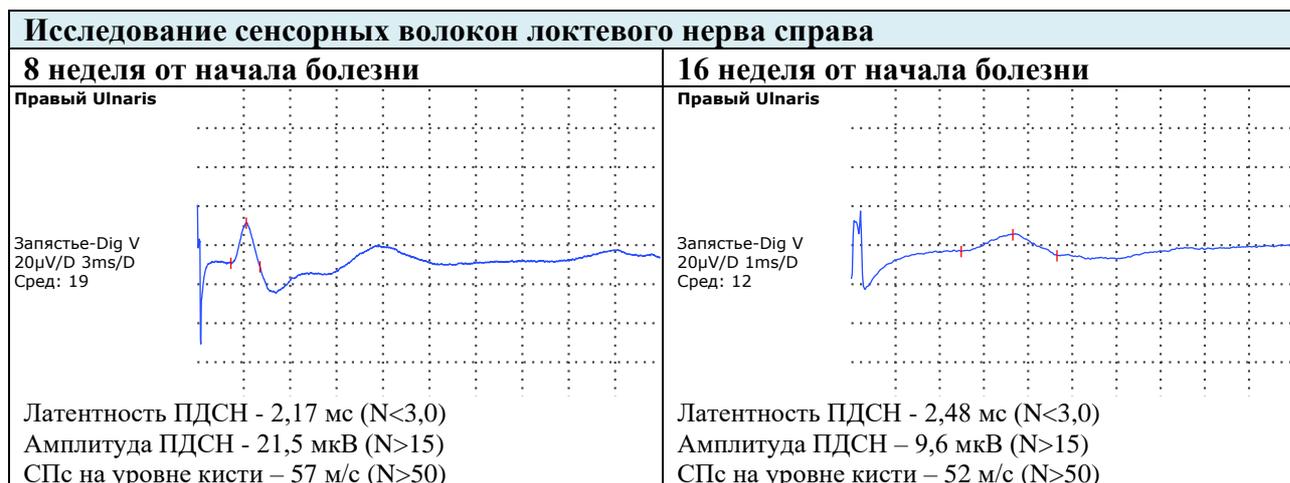
*Примечание:* дМ-ответ – дистальный моторный ответ, СПм и СПс – скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам соответственно; ПДСН – потенциал действия сенсорного нерва; N – нормативное значение.

У остальных 17 человек (55%) в остром периоде наблюдался иной характер поражения: регистрировались БП по моторным волокнам длинных нервов рук и ног в местах, нетипичных для невралной компрессии, при полной интактности сенсорных нервных волокон; картина соответствовала нейрофизиологическим критериям ОМАН с БП (рис. 6). Данные пациенты были распределены в подгруппу с «ОМАН с БП-подобным дебютом оХВДП» (подгруппа 1Б).

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. При сравнительном количественном анализе 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 значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в остром периоде пациенты с оХВДП по своей электрофизиологической картине не отличались от тех форм СГБ, которым они были подобны.

При повторных исследованиях в динамике у пациентов подгруппы 1А существенных изменений не отмечено; напротив, у пациентов подгруппы 1Б показана трансформация картины во всех случаях – первичное соответствие критериям ОМАН с БП менялось, развивались достоверные признаки генерализованного сенсо-моторного невралного поражения демиелинизирующего характера, соответствующего электродиагностическим критериям ХВДП (рис. 7). Подобные изменения нейрофизиологической картины отмечались в подгруппе 1Б на сроке болезни от 2 до 12 недель (Me = 28 дней [20; 35]).

Первичный диагноз - ОМАН с БП	В динамике диагноз изменен на оХВДП
<b>Исследование моторных волокон локтевого нерва справа</b>	
<b>8 неделя от начала болезни</b>	<b>16 неделя от начала болезни</b>
<p><b>Правый Ulnaris</b></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&lt;3,0) Амплитуда дМ-ответа - 5,3 мВ (N&gt;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&gt;50)</p>	<p><b>Правый Ulnaris</b></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&lt;3,0) Амплитуда дМ-ответа - 3,5 мВ (N&gt;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&gt;50)</p>



**Рисунок 7** – Пример трансформации нейрофизиологической картины в динамике у пациента с оХВДП подгруппы 1Б.

#### *Гетерогенность клинико-anamnestических данных при оХВДП.*

Гендерных и возрастных различий при сравнительном анализе подгрупп пациентов 1А и 2А, 1Б и 2Б выявлено не было. 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%). Ни у одного пациента с ОМАН с БП (подгруппа 2Б) вовлечения черепных нервов и дыхательных нарушений отмечено не было. У ряда больных подгрупп 1Б и 2Б наблюдалась асимметрия двигательных нарушений (41 и 42% соответственно) и сохранность сухожильных рефлексов (6 и 26% соответственно). 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.

Отдельного внимания заслуживает анализ паттерна двигательных нарушений у пациентов с оХВДП в подгруппе 1Б, у которых 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.

Таким образом, показана клиническая и нейрофизиологическая гетерогенность, которая является доказательством полиморфизма механизмов дизиммунного поражения периферических нервов при оХВДП. Повторное ЭНМГ-исследование в динамике у пациентов с СГБ атипичного течения помогает заподозрить оХВДП.

### 3.6. Сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с ХВДП и наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления.

В данный этап исследования было включено 25 пациентов с ННСПС и 25 – с ХВДП (табл. 6). Пациенты с ННСПС в дебюте болезни оказались значимо моложе больных с манифестацией ХВДП ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 6** – Клинико-эпидемиологическая характеристика включенных в данный этап исследование пациентов.

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

С помощью ROC-анализа установлено - возраст пациента в дебюте заболевания  $\leq 33$  лет свидетельствует в пользу ННСПС (AUROC=0,728; специфичность 72%, чувствительность - 60%).

#### *Сравнительный анализ нейрофизиологических данных.*

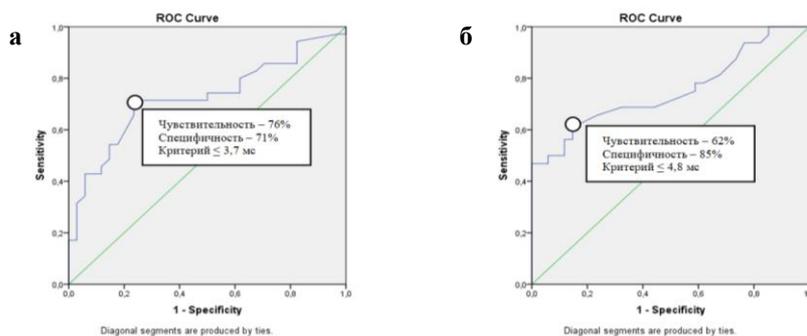
Во всех случаях у пациентов с ННСПС при ЭНМГ-исследовании была верифицирована электрофизиологическая картина множественных туннельных мононейропатий. При этом в 18 случаях (72%) отмечалась клинико-нейрофизиологическая диссоциация, когда симптоматика не коррелировала с ЭНМГ-изменениями. При ЭНМГ-обследовании пациентов с ХВДП во всех случаях было получено соответствие электродиагностическим критериям заболевания (EAN/PNS 2021), данные исследования коррелировали с результатом неврологического осмотра.

В ходе сравнительного 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* значимо ниже, чем при ХВДП (табл. 7).

**Таблица 7** – Сравнительный количественный анализ величин латентностей дМ-ответов (мс) с мышц кистей и стоп у пациентов с ННСПС и ХВДП (Me [LQ; UQ]).

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

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 (рис. 8).



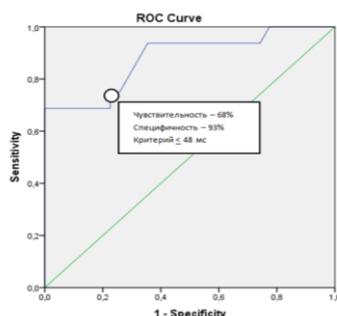
**Рисунок 8** – Значимость величин латентностей дМ-ответов с т.АДМ (а) и с т.АН (б) в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП.

В ходе сравнительного 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 (например, с т.АРВ - 6,7 мВ [6,0; 8,2] и 3,4 мВ [2,2; 5,1];  $p=0,00005$ ; с т.АН - 7,4 мВ [5,0; 12,0] и 1,29 мВ [0,58; 3];  $p=0,0000000015$ ).

У пациентов с ННСПС величина СПм по моторным волокнам локтевого нерва на уровне локтевого сустава оказалась значимо меньше, чем при ХВДП ( $p<0,05$ ). С помощью ROC-анализа установлено - значение величины СПм по моторным волокнам локтевого нерва на уровне локтевого сустава  $\leq 37,5$  м/с свидетельствует в пользу ННСПС (AUROC=0,821; специфичность - 73%, чувствительность - 71%).

Анализ локализации и степени 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 ( $n=0/34$ ); БП по локтевому нерву на уровне предплечья характерен для ХВДП ( $n=19/25$ ; 76%), на уровне локтевого сустава - для ННСПС ( $n=11/15$ ; 73%).

У пациентов с ННСПС по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти СПс оказалась значимо меньше, чем у пациентов с ХВДП - 37,8 м/с [33; 42] против 55 м/с [43; 55] ( $p=0,000003$ ) (рис. 9). В остальных случаях значимых различий выявлено не было.



**Рисунок 9** – Значимость величины СПс по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП.

Таким образом, впервые определены дополнительные клинические и нейрофизиологические маркёры, позволяющие дифференцировать ХВДП и ННСПС до проведения молекулярно-генетического обследования.

### 3.7. Ретроспективный анализ многолетнего течения хронических дизиммунных нейропатий.

#### *Ретроспективный анализ многолетнего течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.*

В данный этап исследования включено 45 пациентов с ХВДП, с длительностью болезни более 5 лет: 24 женщины (53%) и 21 мужчина (47%); медиана возраста на момент включения в исследование - 50 [37; 58] лет, медиана продолжительности заболевания – 10 [7; 14] лет. Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита у пациентов с ХВДП в дебюте заболевания (ретроспективный анализ) и в отдаленном катамнезе (оценка при включении в исследование) показал, что на фоне патогенетической терапии отмечается значимый регресс нарушений (табл. 8).

**Таблица 8** – Выраженность неврологических нарушений у пациентов с ХВДП в дебюте и в отдаленном катамнезе заболевания (суммарный балл, Me [LQ; UQ]).

Шкала	Оценка в дебюте болезни	Оценка в отдаленном катамнезе болезни	<i>p</i>
NIS	56 [35; 94]	21 [13; 46]	<b>0,001</b>
MRC	54 [46; 58]	60 [54; 60]	<b>0,008</b>
INCAT	3 [2; 5]	1 [0; 3]	<b>0,006</b>

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 четвертый пациент (n=8; 18%) – нестабильное активное течение заболевания (CDAS 5). При включении в исследование у 33% пациентов с ХВДП в отдаленном катамнезе очаговая неврологическая симптоматика не выявлялась. Лишь 8% (n=4) больных при ходьбе нуждались в поддержке или опоре. Пациентов не способных ходить и использующих инвалидное кресло не было.

У подавляющего большинства пациентов с ХВДП (82%) в отдаленном катамнезе болезни (> 5 лет) после проведенной патогенетической терапии сохраняются нейрофизиологические признаки генерализованного невралного уровня поражения, соответствующие электродиагностическим критериям EAN/PNS (2021). Нормализация параметров исследования периферических нервов отмечена лишь в четверти случаев (18%), что коррелировало со статусом болезни по CDAS 1А.

#### *Ретроспективный анализ многолетнего течения мультифокальной моторной нейропатии.*

28 пациентов с ММН 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.

Медиана периода от момента дебюта заболевания до постановки диагноза составила 5,5 [2; 10] лет, задержка в инициации лечения - 6 [4; 10] лет. На момент включения в исследование 20 пациентов (71%) получали ВВИТ, у каждого второго пациента отмечалось нарушение режима введения ВВИГ или несоблюдение адекватной дозировки.

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 ( $p > 0,05$ ) (табл. 9). На поздних сроках болезни у подавляющего большинства сохранялась стойкая инвалидизация.

**Таблица 9** – Выраженность неврологических нарушений у пациентов с ММН в дебюте и в отдаленном катамнезе заболевания (суммарный балл, Me [LQ; UQ]).

Шкала	Оценка в дебюте болезни	Оценка в отдаленном катамнезе болезни	<i>p</i>
MRC	50 [46; 53]	53 [49; 56]	0,08
INCAT (оценка функции рук)	3,3 [3; 4]	3 [2; 3]	0,1

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%).

Ни у одного пациента с ММН, не смотря на проводимую патогенетическую терапию в отдаленном катамнезе заболевания, нормализации параметров исследования моторных волокон нервов рук отмечено не было. 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.

В отдаленном катамнезе у пациентов с ММН, у которых регистрировался дМ-ответ, сохранялись 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). 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 амплитуд ПДСН срединных нервов менее 15 мкВ было отмечено в 36% случаев (10/28), локтевых нервов - у половины пациентов (14/28; 50%).

Таким образом, охарактеризованы клиничко-нейрофизиологические особенности отдаленного катамнеза ХВДП и ММН, которые демонстрируют специфику многолетнего течения ХДН в российской популяции.

### 3.8. Прогностические факторы течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Первым этапом в группе пациентов с катамнезом болезни более 5 лет (n=45), ретроспективно проанализировано влияние варианта (типичный и мультифокальный) и типа дебюта болезни (острый или хронический) на течение заболевания.

Показано, что пациенты с мХВДП в отличие от тХВДП имеют более медленную скорость прогрессирования, значимо большее время от дебюта неврологических нарушений до установления диагноза и соответственно начала патогенетической терапии (p<0,05) (табл. 10).

**Таблица 10** – Эпидемиологические и анамнестические данные пациентов с ХВДП с катамнезом заболевания более 5 лет с учетом варианта болезни.

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

Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита у пациентов с тХВДП и мХВДП в отдаленном катамнезе показал, что у пациентов с мХВДП нарушения значимо более выражены (p<0,05) (табл. 11).

**Таблица 11** – Сравнительный анализ степени неврологических нарушений у пациентов с тХВДП и мХВДП в отдаленном катамнезе (Ме [LQ; UQ]).

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

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) показала, что неврологические нарушения у пациентов с оХВДП на поздних сроках болезни значимо менее выражены по сравнению с больными с хХВДП (табл. 12).

**Таблица 12** – Сравнительный анализ степени неврологических нарушений у пациентов с оХВДП и хХВДП в отдаленном катамнезе (Ме [LQ; UQ]).

Шкала	оХВДП	хХВДП	p
NIS	14 [6; 20]	30,5 [20; 66]	<b>&lt;0,001</b>
MRC	60 [60; 60]	58 [49; 60]	<b>0,012</b>
INCAT	0 [0; 1]	2 [0; 4]	<b>0,003</b>

Таким образом, показано, что острый дебют и типичный вариант болезни являются благоприятными клиническими факторами прогноза течения заболевания.

Вторым этапом, согласно статусу активности заболевания CDAS, общая выборка пациентов с ХВДП (n=85) была разделена на 2 группы: основную группу составили пациенты со статусом  $\geq 3$  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%). Были проанализированы анамнестические данные пациентов основной группы и группы сравнения (табл. 13).

**Таблица 13** – 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]	<b>0,002</b>
Острый характер дебюта заболевания, чел. (n, %)	17 (28)	15 (63)	<b>0,006</b>
Период от дебюта заболевания до начала терапии, мес.; Me [LQ; UQ]	5 [2; 12]	2 [1; 3]	<b>0,008</b>

Отмечено, что пациенты основной группы ( $\geq 3$  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 ( $p < 0,05$ ).

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  $\leq 32$  лет (AUROC = 0,713, 95% ДИ 0,624-0,807; чувствительность 80%, специфичность 67%). 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%).

Таким образом, показано высокая вероятность благоприятного течения ХВДП при дебюте болезни в возрасте пациента  $\leq 32$  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.

## 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 ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

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. [K2]
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. [K1]
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. [K2]
4. **Гришина, Д.А.** Мультифокальная моторная невропатия: клиничко-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. [K1]
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. [K2]
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. [K1]
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. [K1]
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. [K2]
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. [K2]
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 невропатии» (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.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП	–	блок проведения
ВВИГ	–	внутривенный иммуноглобулин
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 с БП	–	острая моторная аксональная нейропатия с блоками проведения
оХВДП	–	хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия с острым дебютом
ПДП	–	парапротеинемическая демиелинизирующая полинейропатия
ПДСН	–	потенциал действия сенсорного нерва
ППС	–	площадь поперечного сечения
СГБ	–	синдром Гийена-Барре
СПм	–	скорость проведения по моторным волокнам
СПс	–	скорость проведения по сенсорным волокнам
тХВДП	–	типичный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии
ХДН	–	хронические дизиммунные нейропатии
ХВДП	–	хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия
хХВДП	–	хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия с типичным развитием нарушений в течение > 8 недель
ЭНМГ	–	стимуляционная электронеуромиография