



© CC © Р. А. Гапешин, Е. Р. Баранцевич, А. А. Яковлев, 2018
УДК 616.833-002-031.14-092-039.3-074

Р. А. Гапешин^{1*}, Е. Р. Баранцевич¹, А. А. Яковлев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Резюме

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — это приобретенное прогрессирующее или рецидивирующе-ремиттирующее, иммуно-опосредованное заболевание периферической нервной системы. Клиническая картина заболевания включает в себя как классический вариант, проявляющийся в появлении симметричных нарушений как двигательных, так и чувствительных нервов, так и атипичные формы. Диагноз ХВДП ставится на основании клинической картины и данных электрофизиологического исследования. Специфических биомаркеров данного заболевания не существует. Дополнительными методами для подтверждения диагноза являются данные анализа спинно-мозговой жидкости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) нервных стволов и биопсии нерва. Несмотря на наличие международных критериев установления диагноза ХВДП, а также обилие инструментальных и лабораторных методов исследования, постановка правильного диагноза представляет значительные трудности. В данном обзоре рассмотрены современные представления о патогенезе, клинической диагностике, а также методах исследования, применяющихся для дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза ХВДП, и новые направления исследования в данной области.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, аутоиммунное заболевание, электронейромиография, демиелинизация, спинно-мозговая жидкость, магнитно-резонансная томография

Гапешин Р. А., Баранцевич Е. Р., Яковлев А. А. Патогенез, особенности клинической картины и лабораторной диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(3):14–24. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-3-14-24.

* Автор для связи: Роман Андреевич Гапешин, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, д. 6-8. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

© CC © R. A. Gapeshin, E. R. Barantsevich, A. A. Yakovlev, 2018
UDC 616.833-002-031.14-092-039.3-074

Roman A. Gapeshin^{1*}, Evgeny R. Barantsevich¹, Alexey A. Yakovlev^{1,2}

¹ Pavlov University, Russia, St. Petersburg

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov», Russia, St. Petersburg

PATHOGENESIS, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY

Summary

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an acquired progressive or relapse-remitting immune-mediated disease of peripheral nervous system. CIDP has typical and atypical variants. Typical variant includes development of symmetric motor and sensory nerve fibers functions abnormalities. The diagnosis of CIDP reveals on clinical presentation and electrophysiological data. There aren't any biomarkers of such disease. Cerebrospinal fluid analysis, magnetic resonance tomography of peripheral nerves and nerve biopsy may be additional methods to confirm the diagnosis. Instead of international criteria of CIDP diagnosis and large variety of laboratory and instrumental methods, there are many difficulties to make the appropriate diagnosis. This review discusses current concepts of pathogenesis, clinical diagnostics and laboratory and instrumental methods used for differential diagnosis and confirmation of the diagnosis of CIDP and new areas in CIDP research.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, autoimmune disorder, electroneuromyography, demyelination, cerebrospinal fluid, magnetic resonance tomography

Gapeshin R. A., Barantsevich E. R., Yakovlev A. A. Pathogenesis, clinical and laboratory features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2018;25(3):14–24. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-3-14-24.

* Corresponding author: Roman A. Gapeshin, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — это клинически гетерогенное, прогрессирующее или рецидивирующе-ремиттирующее, иммуно-опосредованное заболевание периферической нервной системы [1].

Распространенность хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий в мире неравномерна, достигая 0,8/100 000 в Японии, 1,32/100 000 в Англии, 3,5/100 000 в итальянском регионе Пьемонт и 8,9/100 000 в графстве Ольмстед, США. Общая заболеваемость ХВДП составляет около 1–8,9/100 000. Ежегодная заболеваемость составляет от 0,5 до 1,6 человека на 100 000 населения [2].

В России, по данным МЕД-ИНФО 2011–2015 гг., распространенность ХВДП составляет от 1,24 до 1,9 случая на 100 000 населения. ХВДП может встречаться в любом возрасте с тенденцией к увеличению заболеваемости среди пожилых. Средний возраст начала заболевания составляет 47,6 года. В детском возрасте хронические воспалительные полинейропатии встречается значительно реже и составляют 0,48 случая на 100 000 населения [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХВДП

По данным разных авторов, у 10–30 % пациентов ХВДП манифестации заболевания предшествовали инфекционные заболевания, вакцинация, травмы или хирургические операции [2]. Однако хроническое течение и отсроченное появление симптомов может препятствовать четкому определению триггерных факторов [4].

По данным отечественных и зарубежных авторов, при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) на нейротропные вирусы семейства *Herpesviridae* у пациентов с ХВДП в 45 % случаях верифицирована хроническая вирусная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), в 4,5 % случаев — цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и инфекция, вызванная вирусом Эпштейн — Барра (ВЭБ), в 13,6 % случаях выявлено сочетание ВПГ-1 и ВЭБ, и в 9 % — сочетание ЦМВ и ВЭБ. Подчеркивается особая роль ВЭБ в реализации аутоиммунного процесса [5].

При ХВДП дисфункция или нарушение иммунологической толерантности приводит к аутоиммунным клеточным и гуморальным реакциям против миелиновой оболочки и аксона. После активации во вторичных органах иммунной системы CD4- и CD8-Т-лимфоциты, активированные против миелиновой оболочки, мигрируют через гематоэнцефалический и/или гематонервный барьеры, приводя к миграции макрофагов, В-лимфоцитов и антител в вещество нервной системы [6]. Т-реактивные лимфоциты вызывают усиление проницаемости гематонервного барьера, позволяя

циркулирующим антителам к миелину проникнуть в эндоневрий и вызвать сегментарную и мультифокальную демиелинизацию [7]. Активированные Т-клетки секретируют провоспалительные цитокины, такие как TNF α , интерферон- γ , il-2, усиливают фагоцитоз макрофагами и выброс ими медиаторов воспаления — оксида азота, металлопротеиназ и активных форм кислорода, а также запускают продукцию антител В-клетками [8]. Экспрессия Fc γ IIb-рецептора на В-клетках снижена. Данный рецептор индуцирует сигнал, предотвращающий трансформацию В-клеток в клетки памяти. У мышей, нокаутных по данному типу рецептора, в опытах развивались аутоиммунные заболевания [9].

Японские ученые M. Verru et al. [10] в своем исследовании обнаружили у небольшой части пациентов с ХВДП аутоантитела к винкулину, белку клеточной адгезии. Более ранними исследованиями была показана роль винкулина как молекулы адгезии шванновских клеток [10, 11]. В данном испытании M. Verru et al. [10] обнаружили его на миелиновой оболочке и в области перехватов на седалищном нерве лабораторных мышей. Таким образом, винкулин формирует соединения между шванновскими клетками и аксономной и внутренним пространством мезаксона, и нарушение данного взаимоотношения может приводить к процессу демиелинизации.

Нейрофасцин-155 относится к L1-семейству адгезионных молекул, расположенных паранодально терминальным завиткам миелина в перехватах Ранвье и ассоциированных с аксональными адгезионными молекулами контрактин-1 (CNTN1) и контрактин-ассоциированным белком-1 (Caspr1). Данный тройной комплекс гликопротеинов необходим для быстрой передачи импульсов по миелинизированным аксонам. J. Devaux et al. [12] исследовали сыворотку крови 533 пациентов с ХВДП, а также больных острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ОВДП) и рассеянным склерозом и здоровых людей на предмет Ig4-антител к NF-155. У 48 пациентов с ХВДП были выявлены антитела к NF-155, из которых 38 были Ig4. Группа анти-NF-155 пациентов была достоверно моложе (средний возраст — 30 лет), имела симптомы сенсорной атаксии, тремора и худший терапевтический ответ на последующее лечение с применением внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). У 3 пациентов с Ig4-anti-NF-155 были обнаружены очаги демиелинизации и в центральной нервной системе (ЦНС).

CNTN1 и Caspr1 являются аксональными белками, формирующими перегородчатые аксоглиальные соединения в паранодальных завитках миелиновой оболочки. Их отсутствие, по данным исследований на нокаутных мышях, ведет к дезорганизации калиевых каналов, отслойке миелина в области перехватов и снижению скорости

проведения по нервному волокну. Исследователи L. Querol et al. [13] обнаружили антитела к данным белкам в крови 3 из 46 пациентов с ХВДП при отсутствии этих антител в группе пациентов с ОВДП, болезнью моторного нейрона и контрольной группе здоровых пациентов. Данные больные страдали преимущественно моторной формой ХВДП, имели острый денервационный процесс и сниженные амплитуды СМАР по данным электронейромиографии (ЭНМГ), а также плохой ответ на терапию ВВИГ.

Ганглиозиды — это мембранные гликолипиды, расположенные преимущественно в области перехватов Ранвье, параузловых петель и адаксональной мембраны шванновских клеток, междуузловой аксолеммы. Ткань аксона содержит большее количество ганглиозидов, чем миелина. Моторные и сенсорные волокна содержат разные типы ганглиозидов [8, 14]. Их функции до конца не изучены, но предполагается их участие в стабилизации и поддержании нейронально-глиальных связей в параузловых областях и обеспечении работы ионных каналов области перехватов [15]. При ХВДП антитела к ганглиозидам встречаются нечасто [8], но антитела к ганглиозидам, находящимся на миелиновом оболочке, такие как LM-1 и LM-1-содержащие комплексы, периодически выявляются и при ХВДП, и ОВДП [16].

ФОРМЫ ХВДП И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Классическая форма ХВДП характеризуется наличием симметричной слабости в проксимальных и дистальных группах мышц, нарастающей в течение 2 и более месяцев. С данной симптоматикой ассоциированы нарушения чувствительности, отсутствие или снижение сухожильных рефлексов, повышение уровня белка в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) и признаки демиелинизации по данным ЭНМГ и биопсии нерва [17]. Данная форма встречается примерно в 50 % случаев [18].

Также среди форм ХВДП выделяют атипичные варианты: сенсорная, моторная, хроническая иммунная сенсорная полирадикулопатия, дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия (DADS), мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная нейропатия (MADSAM), фокальная, ХВДП с острым началом [18].

По данным исследования Y. Cao et al. [19], постуральный и интенционный тремор встречается у 80 % пациентов с ХВДП, что достоверно чаще, чем при других нервно-мышечных заболеваниях (35 %). Тремор низкоамплитудный, преимущественно затрагивающий дистальные части верхних конечностей и более выраженный, чем в группе иных нервно-мышечных заболеваний. Тремора головы и нижних конечностей в исследовании отмечено не было.

Нарушения вибрационной чувствительности присутствуют у большей части пациентов с ХВДП. По данным A. Abraham et al. [20], больший порог вибрационной чувствительности у больных ХВДП ассоциирован с большей выраженностью нарушений по данным клинического обследования и ЭНМГ, а также с худшим ответом на терапию.

Черепные нервы вовлекаются в процесс, по разным данным, в 3–15 % случаев. Описаны случаи отека диска зрительного нерва, птоза, слабости мимической мускулатуры у больных ХВДП [21]. N. Al-Bustani et al. [22] описали пациентку, у которой ХВДП манифестировала и на протяжении 20 лет клинически протекала в виде рецидивирующего пареза правого отводящего нерва, отвечавшего на терапию ВВИГ.

Поражение вегетативной нервной системы нечасто встречается при ХВДП и обычно проявляется в виде симптомов нарушения функции тазовых органов. Проявления чаще всего незначительны и, как правило, связаны с дисфункциями симпатической судомоторной и кардиовагальной систем, а также периодическим вовлечением адренергической системы. Наиболее часто симптомы имеют дистальное распределение с вовлечением постганглионарных волокон. Нарушения вегетативной нервной системы не связаны с тяжестью сопутствующей соматической патологии [23].

ХВДП И КОМОРБИДНОСТЬ

L. Y. Liu et al. [24] описали случай сочетания ХВДП с маниакальной симптоматикой, начавшейся за год до появления признаков полинейропатии и регрессировавшей на фоне терапии глюкокортикоидными препаратами (ГКС).

Разные авторы по-разному оценивают сочетание ХВДП и сахарного диабета: одни говорят о строгой корреляции, другие — об отсутствии связи. Возможное объяснение ассоциации данных патологий заключается в том, что антигены периферической нервной системы, вследствие повреждающего действия хронической гипергликемии, обнажаются и становятся мишенью для иммунной системы [25].

ХВДП может возникнуть на фоне системной красной волчанки, как до ее дебюта, во время, так и после установления диагноза. В литературе описаны клинические случаи сочетания ХВДП и системной красной волчанки (СКВ) среди людей разных возрастов [26, 27]. По данным E. R. Vina et al. [26], проанализировавших истории болезней пациентов, находившихся на лечении в ревматологическом центре с диагнозом СКВ, за 10-летний период, из всех пациентов у 4 развилась ХВДП, и у 2 были отмечены полинейропатии, не подходящие под критерии ХВДП. Пациенты с установленным диагнозом ХВДП имели хороший ответ на терапию ВВИГ, тогда как у остальных 2 пациентов улуч-

шение наступило только после проведения курса плазмафереза по окончании неэффективного лечения ВВИГ [26]. При неэффективности ГКС, ВВИГ и плазмафереза описано успешное применение и иммуносупрессивных препаратов [27].

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ХВДП

Обязательные клинические критерии для постановки диагноза ХВДП: 1) прогрессирующая слабость проксимальных и дистальных отделов рук и ног в течение не менее 2 месяцев или внезапная слабость по типу острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (синдром Гийена – Барре) с последующим ремиттирующим или прогрессирующим течением (в течение более 2 месяцев); 2) утрата или значимое снижение сухожильных рефлексов; 3) ответ на специфическую терапию – объективное клиническое улучшение в ответ на специфическую терапию [28].

Лабораторные и инструментальные исследования при ХВДП включают оценку данных ЭНМГ, исследования СМЖ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) корешков спинного мозга с введением контрастного вещества, биопсию икрожного нерва.

По данным экспертного совета EFNS/PNS, диагноз ХВДП следует предположить у любого пациента с прогрессирующей симметричной или асимметричной полирадикулонейропатией с рецидивирующе-ремиттирующим или прогрессирующим на протяжении 2 и более месяцев течением, особенно если она сопровождается нарушением чувствительности, проксимальной мышечной слабостью, арефлеклексией без атрофий или избирательным нарушением вибрационной чувствительности или мышечно-суставного чувства [29].

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

1) увеличение дистальной латентности М-ответа на $\geq 50\%$ выше верхней границы нормы в 2 нервах (исключить карпальный туннельный синдром), или

2) снижение скорости распространения возбуждения на 30% ниже нижней границы нормы в 2 нервах, или

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

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

5) частичный блок проведения: падение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на 50% и более, если ам-

плитуда дистального М-ответа составляет $\geq 80\%$ от нижней границы нормы – в 2 нервах или в 1 нерве, плюс, по крайней мере, еще 1 признак демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве, или

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

7) длительность дистального М-ответа (интервал между началом первого негативного пика до возвращения последнего негативного пика к изолинии) увеличена, по крайней мере, в 1 нерве (для *n. medianus* $\geq 6,6$ мс, *n. ulnaris* $\geq 6,7$ мс, *n. peroneus* $\geq 7,6$ мс, *n. tibialis* $\geq 8,8$ мс), плюс, по крайней мере, еще 1 признак демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве [28, 29].

Для постановки вероятного диагноза ХВДП требуется наличие, по крайней мере, одного из нижеперечисленных признаков: падение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на $\geq 30\%$ (исключая *n. tibialis*), если амплитуда негативного пика дистального М-ответа составляет $\geq 20\%$ от нижней границы нормы – в 2 нервах или в 1 нерве, плюс, по крайней мере, еще 1 признак демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве [28, 29].

Для постановки возможного диагноза ХВДП требуется, как минимум, выполнение одного пункта из критериев достоверного ХВДП, но лишь в 1 нерве [28, 29].

Существует около 15 различных критериев диагностики ХВДП, как правило, различающихся электрофизиологическими данными, необходимыми для постановки диагноза [30]. С. L. Koski et al. [31] разработали критерии, позволяющие установить диагноз ХВДП без наличия данных ЭНМГ. По их данным, пациенту с хронической полинейропатией, прогрессирующей более 8 недель, при отсутствии генетических причин и парапротеина в крови может быть установлен диагноз ХВДП, если: 1) не менее 75% исследованных нервов имеют суммарный потенциал действия (СМАР) и (или) патологические дистальные латентности в более чем 50% нервов (DL), или нарушенная скорость проведения (CL) по моторным волокнам более 50% нервов, или нарушенная латентность F-волны (FL) в более чем 50% нервов, или 2) имеется симметричное появление моторных симптомов и симметричной слабости во всех 4 конечностях при наличии проксимальной слабости, как минимум, в 1 из конечностей.

Критерии EFNS/PNS, по данным исследования A. Breiner et al. [30], имеют наибольшую чувствительность ($73,2\%$) и специфичность ($90,8\%$) для диагностики ХВДП, по сравнению с иными критериями.

По данным ретроспективного исследования J. A. Allen et al. [32], 47% из 59 пациентов с диаг-

нозом ХВДП не подходят под критерии EFNS/PNS. При дальнейшем обследовании данным больным выставлялись диагнозы диабетической полинейропатии, мультифокальной моторной полинейропатии, бокового амиотрофического склероза и т. д. 44 % из неверно диагностированных пациентов подходили по клиническим критериям атипичной формы ХВДП. Лишь 14,8 % из группы с неХВДП удовлетворяли электрофизиологическим критериям ХВДП. Белково-клеточная диссоциация в СМЖ обнаруживалась у 50 % таких больных (у пациентов с ХВДП в 90 %), тогда как количество белка в СМЖ достоверно выше было у пациентов с достоверным диагнозом ХВДП. J. A. Allen et al. [33] также провели еще один ретроспективный анализ историй болезни пациентов с диагнозом ХВДП, находившихся на лечении в ряде клиник США. Лишь 11 % случаев ХВДП были достоверно подтверждены данными из истории болезни. Остальные 49 и 40 % являлись иными нозологиями или были расценены как неясные случаи. Причинами таких результатов, по мнению авторов, стали неполное описание неврологического статуса, некорректно выполненные или некорректно расцененные электрофизиологические данные или отсутствие дополнительных методов исследования для подтверждения диагноза.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У большинства пациентов с ХВДП (84 %), по крайней мере, 1 лабораторный показатель крови находится вне нормальных значений [25].

По данным A. Abraham et al. [25], проводивших ретроспективное исследование 79 пациентов с ХВДП, у 29 % выявлялась парапротеинемия, повышение уровня гликированного гемоглобина в 28 % и увеличение уровня КФК в 27 %.

Возможным объяснением повышения уровня КФК является нарушение целостности мышечной мембраны вследствие острого или хронического денервационного процесса, особенно при вовлечении проксимальных групп мышц как при ОВДП, ХВДП и болезнях моторного нейрона [25].

У пациентов с ХВДП, по данным A. Abraham et al. [25], в 19 % случаев выявлялась анемия легкой степени, а в 17 % — увеличение СОЭ и АНЦА, в 11 % — повышение антинуклеарных антител.

По данным A. Abraham et al. [25], у 11 % пациентов с ХВДП уровень тиреотропного гормона и РФ был повышен.

Активная форма витамина D имеет иммуномодулирующие свойства, что отражается в увеличении количества регуляторных Т-клеток. Данные клетки, экспрессирующие CD4, CD25 и транскрипционный фактор семейства Forkhead P3, предположительно, предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний. B. Prietl et al. [34] по-

казали, что получение витамина D ведет к увеличению числа регуляторных Т-клеток среди здоровых лиц. По данным исследования K. Elf et al. [35], у лиц, страдающих первичными иммуноопосредованными полинейропатиями, такими как ОВДП, ХВДП, БАС, достоверно снижен уровень витамина D.

Дополнительным критерием, подтверждающим наличие ХВДП, является белково-клеточная диссоциация в спинно-мозговой жидкости. Вследствие воспалительной природы заболевания многими авторами проводится поиск биомаркеров среди спектра известных цитокинов, часть из которых, возможно, участвует в реализации патогенеза ХВДП. S. Bonin et al. [36] исследовали ликвор пациентов с ХВДП, рассеянным склерозом и другими неврологическими заболеваниями на наличие 47 цитокинов. Ими были выявлены повышенные уровни SDF-1- α и SCGF- β среди больных ХВДП, чего не наблюдалось в группах с рассеянным склерозом и иными неврологическими заболеваниями. На основании данного исследования авторы делают вывод о разном паттерне воспалительной реакции при центральной и периферической демиелинизации. H. Tuman et al. [37] в своем исследовании обнаружили 11 белков, концентрация которых в СМЖ достоверно отличалась у пациентов с ХВДП от контрольной группы здоровых лиц, перенесших люмбальную пункцию для исключения субарахноидального кровоизлияния при отсутствии структурных, воспалительных и геморрагических очагов. Концентрация 10 белков — 2 изоформы трансферрина, предшественник α -1 кислого гликопротеина-1, аполипопротеин-а4, 2 изоформы гаптоглобина, транстиретин, ретинолсвязывающий белок и 2 изоформы проаполипопротеина — были существенно выше в группе ХВДП, тогда как количество интегрин-1- β было значительно ниже по сравнению с контролем. Группа исследователей M. Rentzos et al. [38] определили, что концентрация цитокина il-12 в СМЖ достоверно выше при ХВДП, чем при невоспалительных заболеваниях нервной системы, при том что количество данного цитокина в крови не имеет существенного различия между группами. По мнению авторов, это свидетельствует об интранейральной продукции il-12-активированными Т-лимфоцитами после прохождения ими нарушенного гематонервного барьера [38].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В литературе описаны клинические случаи поражения зрительных нервов при ХВДП и развития рассеянного склероза после лечения ХВДП [39]. По данным A. Cortese et al. [40], около 36 % пациентов с постинфекционными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС имеют признаки вовлечения в

процесс периферической нервной системы (ПНС). По данным ретроспективного анализа, около 11 % пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС/ПНС имеют сочетание процесса в ЦНС и ПНС. У 46 % из них очаги на снимках МРТ удовлетворяли критериям МакДональда по распределению в пространстве [40]. В исследовании С. Bouchard et al. [41] у 5 % пациентов выявлялись симптоматические очаги в ЦНС. Т. E. Feasby et al. [42] оценили наличие поражения ЦНС у пациентов с ХВДП. Из 17 исследованных пациентов у 10 МРТ головного мозга патологии не выявила, у 2 на МРТ были выявлены единичные субкортикальные очаги, у 7 были обнаружены множественные очаги (из которых у одного очаги были расценены как постишемические, у второго — 2 малых субкортикальных очага). У этих 5 пациентов очаги были преимущественно субкортикальные, перивентрикулярных очагов выявлено не было (критериям РС не подходили). Лишь у 1 пациента клинически было подозрение на рассеянный склероз, однако МРТ головного и спинного мозга у данного больного патологических изменений не выявила [42].

В исследовании М. Lauga et al. [43] не было обнаружено очагов демиелинизации в ЦНС, однако авторами было показано уменьшение диаметра спинного мозга на уровне шейного отдела у всех пациентов с ХВДП, что расценивается как атрофические изменения. На базе Центра рассеянного склероза в Греции были отобраны 12 историй болезни пациентов с ХВДП, которым было проведено полное МРТ-исследование спинного и головного мозга с контрастным усилением гадолинием. По данным, полученным Р. Ioannidis et al. [44], у таких пациентов не было обнаружено очагов демиелинизации в головном мозге, однако у 2 пациентов обнаруживали симптоматические очаги в области грудного отдела спинного мозга.

МРТ нервов является важным инструментом для диагностики периферических нейропатий и степени поражения нервов, благодаря способности визуализировать мягкие ткани. Утолщенные нервные волокна могут в редких случаях быть обнаружены при пальпаторном осмотре пациента [45]. При ХВДП обычно визуализируется увеличение нервных стволов, шейного, плечевого, поясничного, крестцового сплетений с усилением сигнала на T2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от жировой ткани и сосудов [46, 47]. К. Shibuya et al. [46] провели МР-исследование нервных стволов шейного отдела позвоночника и верхних конечностей у пациентов с классической формой ХВДП и MADSAM с последующей 3D-реконструкцией изображений. Ими было показано, что большинство (82 %) больных классической ХВДП и $1/3$ MADSAM имеют симметричные увеличенные в объеме нервные стволы, тогда как $2/3$ больных MADSAM имеют множественные

веретеновидные участки гипертрофии нервных стволов [46]. По данным исследования Р. Lozezon et al. [48], МРТ нервных сплетений в 44 % способна подтвердить диагноз ХВДП при ее атипичной клинической и электрофизиологической картине. По данным Т. Lichtenstein et al. [49], поперечный размер седалищного нерва на уровне бедра у пациентов с ХВДП выше, чем в контрольной группе здоровых лиц. Подобные данные были также получены в ряде других исследований [47, 50].

На МРТ в режиме DTI (диффузно-тензорные изображения) также обнаруживаются особенности, характерные для ХВДП. Показатель фракционной анизотропии оказался ниже, чем в норме [49]. Похожий результат был получен С. Mathys et al. [51], которые также установили корреляцию между уровнем фракционной анизотропии и величиной СМАР.

С помощью технологии фракционирования жировой ткани на основе протонной плотности можно оценить степень жирового перерождения мышц. Уровень внутримышечного жира при ХВДП существенно выше, чем у здоровых лиц. Данные изменения не зависят от длительности заболевания и проводимой терапии ВВИГ [49].

Типичная патогистологическая картина включает в себя демиелинизированные аксоны, эндоневральный и субпериневральный отек, а также наличие фагоцитирующих миелин макрофагов вместе с ремиелинизирующими волокнами [8, 52]. N. Üçeyler et al. [53] показали, что при воспалительных полинейропатиях (ХВДП, на фоне васкулита и т. п.) величина эндоневрального отека существенно выше в 1-й год заболевания, с прогрессирующим снижением с течением времени. При невоспалительных полинейропатиях данный показатель существенно не меняется [53].

Ультразвуковое исследование нервов и сплетений позволяет оценивать состояние нервных волокон при полинейропатиях, являясь доступным и быстрым методом диагностики. Н. S. Goedee et al. [54] по результатам своей работы отметили, что увеличение площади сечения срединного нерва в области плеча более 13 мм^2 , в области предплечья — более 10 мм^2 , а также любого пучка плечевого сплетения более 8 мм^2 являются признаком хронических воспалительных полинейропатий с 99 %-й специфичностью.

А. Kerasnoudis et al. [55] предложили для использования балльную оценку ультразвуковых параметров Бохум (Bochum ultrasound score) для дополнительной дифференциальной диагностики ХВДП от иных видов полинейропатий. Шкала состоит из 4 регионов в поперечнике: локтевой нерв в области канала Гийона, локтевой нерв в области плеча, лучевой нерв в области канала лучевого нерва, икроножный нерв между головками икроножной мышцы. Заполнение шкалы осуществляется

по следующим правилам: пациент получает 1 балл, если обнаруживается увеличение нерва больше референсных значений в какой-либо области; если у пациента обнаруживается увеличение одного и того же нерва, но с двух сторон, то ему все равно выставляется 1 балл. Таким образом, минимальное количество баллов – 0, а максимально возможное – 4. Авторами было показано, что у пациентов с ХВДП число баллов в среднем 2 и более, тогда как у больных мультифокальной моторной нейропатией и MADSAM – менее 2. Чувствительность метода – 80 %, а специфичность – 87,5 %.

Исследователи из Японии К. Ohyama et al. [56] применили КТ для оценки мышечной атрофии у пациентов с достоверным диагнозом ХВДП. Ими были обнаружены признаки умеренной и тяжелой атрофии примерно в трети случаев. У данных пациентов более вовлечены в процесс были мышцы нижних конечностей, в особенности мышцы – сгибатели стопы, и такие больные имели худший прогноз по восстановлению функций.

Корнеальная конфокальная микроскопия является быстрой неинвазивной методикой с высоким разрешением, позволяющей визуализировать суббазальные нервные сплетения роговицы. Данные сплетения состоят из разветвлений малых А-дельта- и С-волокон, входящих в систему иннервации тройничного нерва [57]. Этот метод позволяет количественно оценивать потерю аксонов при различных периферических нейропатиях. Современные конфокальные микроскопы способны оценивать такие параметры, как длина нервных волокон и их ветвей, их плотность, присутствие клеточных инфильтратов, а также клеточный состав с учетом наличия связи между клетками и нервами [58]. Исследователи С. Schneider et al. [57] оценили состояние суббазальных сплетений роговицы у 16 пациентов с ХВДП, в сравнении со здоровыми лицами. Ими были получены данные, что у пациентов с ХВДП количество нервных волокон, их ветвистость и длина достоверно ниже, чем в контрольной группе, тогда как извитость нервов существенно выше [57]. М. Stettner et al. [58] исследовали применение конфокальной микроскопии роговицы на 88 пациентах с ХВДП в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Они также показали, что длина и плотность нервных волокон и ветвей достоверно ниже у больных ХВДП. Число клеточных скопления дендритных и недендритных клеток в исследуемой группе также было существенно выше. Число дендритных клеток, контактирующих с нервами, существенно выше у пациентов с длительностью заболевания менее 1 года, после 1 года их число ниже, однако с течением времени их число постепенно возрастает. У пациентов с преимущественно двигательными нарушениями число дендритных клеток выше, чем у лиц с преимущественно чувствительными

расстройствами. Длина и плотность нервных волокон значительно ниже у пациентов с наличием нейропатической боли, чем без нее. Параметры конфокальной микроскопии не зависят от выраженности нейропатии по шкале INCAT.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия является редким аутоиммунным заболеванием, поражающим периферическую нервную систему. Несмотря на прогресс, достигнутый за последние десятилетия в изучении причин возникновения и механизма развития заболевания, этиология и патогенез остаются предметом исследований. Существуют международные критерии установления диагноза ХВДП, однако в клинической практике, в связи с наличием большого количества клинических форм, установление диагноза представляет значительные сложности. В дальнейшем необходимы новые исследования по изучению ХВДП и разработке новых методов диагностики и лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bril V., Blanchette C. M., Noone J. M. et al. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *J. Diabetes Complications*. – 2016. – № 30 (7). – P. 1401–1407. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007> (дата обращения 10.10.2018).
2. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go Clinical Presentation: One or More // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2014. – № 13. – P. 2–13.
3. Турсынов Н. И., Григолашвили М. А., Илюшина М. Ю. и др. Современные аспекты диагностики и лечения хронических демиелинизирующих полинейропатий // *Нейрохир. и неврол. Казахстана*. – 2016. – № 3 (44). – P. 38–45.
4. Schafflick D., Kieseier B. C., Wiendl H. et al. Novel pathomechanisms in inflammatory neuropathies // *Journ. of Neuroinflammation*. – 2017. – № 14(1). – P. 1–17.
5. Попова Т. Е., Шнайдер Н. А., Петрова М. М. и др. Диагностика постуральных нарушений у пациентов с сенсорными хроническими полинейропатиями: пилот. исслед. // *Сибир. мед. обозр.* – 2015. – № 3. – С. 42–47.
6. Melzer N., Meuth S. G. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Common and divergent current and future strategies // *Clin. Exp. Immunol.* – 2014. – № 175 (3). – P. 359–372.
7. Intra-neural activated t cells cause focal breakdown of the blood-nerve barrier / J. M. Spies, K. W. Westland, J. G. Bonner, J. D. Pollard // *Brain*. – 1995. – № 118 (4). – P. 857–868.
8. Svahn J., Antoine J. C., Camdessanché J. P. Pathophysiology and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2014. – № 170 (12). – P. 808–817.

9. Tackenberg B., Jelcic I., Baerenwaldt A. et al. Impaired inhibitory Fc receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2009. – № 106 (12). – P. 4788–4792. URL: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0807319106> (дата обращения 10.10.2018).
10. Verpu M., Sawai S., Satoh M. et al. Autoantibodies against vinculin in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // J. Neuroimmunol. – 2015. – № 287. – P. 9–15. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.07.012> (дата обращения 10.10.2018).
11. Weiner J. A., Fukushima N., Contos J. J. et al. Regulation of Schwann cell morphology and adhesion by receptor-mediated lysophosphatidic acid signaling // J. Neurosci. – 2001. – № 21 (18). – P. 7069–7078.
12. Devaux J., Yumako M., Yumako F. et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Neurology. – 2016. – № 86. – P. 800–887.
13. Querol L., Nogales-Gadea G., Rojas-Garcia R. et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Ann. Neurol. – 2013. – № 73 (3). – P. 370–380.
14. Ogawa-Goto K., Funamoto N., Ohta Y. et al. Myelin Gangliosides of Human Peripheral Nervous System: An Enrichment of GM1 in the Motor Nerve Myelin Isolated from Cauda Equina // J. Neurochem. – 1992. – № 59 (5). – P. 1844–1849.
15. Uncini A., Susuki K., Yuki N. Nodoparaneuropathy: Beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies // Clin. Neurophysiol. International Federation of Clinical Neurophysiology. – 2013. – № 124 (10). – P. 1928–1934. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.025> (дата обращения 10.10.2018).
16. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // M. Kuwahara, S. Suzuki, K. Takada, S. Kusunoki // J. Neuroimmunol. – 2011. – № 239 (1–2). – P. 87–90. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.08.016> (дата обращения 10.10.2018).
17. Vedeler C. A., Farbu E., Mellgren S. I. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) // Acta Neurol. Scand. – 2013. – № 127. – P. 48–51. URL: <http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12049> (дата обращения 10.10.2018).
18. Mathey E. K., Park S. B., Hughes R. A. C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2015. – № 86 (9). – P. 973–985. URL: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2014-309697> (дата обращения 10.10.2018).
19. Cao Y., Menon P., Ching-Fen Chang F. et al. Postural Tremor and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // Muscle & Nerve. – 2016. – № 55 (3). – P. 338–343. Doi: 10.1002/mus.25253.
20. Abraham A., Albulaihe H., Alabdali M. et al. Elevated vibration perception thresholds in CIDP patients indicate more severe neuropathy and lower treatment response rates // PLoS One. – 2015. – № 10 (11). – P. 1–9.
21. Hickman S. J., Allen J. A., Baisre A. et al. Neuro-ophthalmological complications of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Neuro-Ophthalmology. – 2013. – № 37 (4). – P. 146–156.
22. Al-Bustani N., Weiss M. D. Recurrent Isolated Sixth Nerve Palsy in Relapsing-Remitting Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // J. Clin. Neuromuscul. Dis. – 2015. – № 17 (1). – P. 18–21.
23. Figueroa J. J., Dyck P. J. B., Laughlin R. S. et al. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Neurology. – 2012. – № 78 (10). – P. 702–708. URL: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182494d66> (дата обращения 10.10.2018).
24. Liu L. Y., Mao W. C., Tai Y. M. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with manic symptoms // Aust. N. Z. J. Psychiatry. – 2017. – № 51 (6). – P. 641.
25. Abraham A., Albulaihe H., Alabdali M. et al. Frequent laboratory abnormalities in CIDP patients // Muscle and Nerve. – 2016. – № 53 (6). – P. 862–865.
26. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: Prognosis and outcome // E. R. Vina, A. J. Fang, D. J. Wallace, M. H. Weisman // Semin Arthritis Rheum. – 2005. – № 35 (3). – P. 175–184.
27. Zoilo M. A., Eduardo B., Enrique F. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a boy with systemic lupus erythematosus // Rheumatol. Int. – 2010. – № 30 (7). – P. 965–968. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536546> (дата обращения 10.10.2018).
28. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией / Союз педиатров России. – 2013. – № 1–12.
29. Van den Bergh P. Y. K., Hadden R. D. M., Bouche P. et al. 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 Peripher // Eur. J. Neurol. – 2010. – № 17 (3). – P. 356–63. URL: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x> (дата обращения 10.10.2018).
30. Breiner A., Brannagan T. H. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Muscle Nerve. – 2014. – № 50 (1). – P. 40–46. URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.24088> (дата обращения 10.10.2018).
31. Koski C. L., Baumgarten M., Magder L. S. et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // J. Neurol. Sci. – 2009. – № 277 (1–2). – P. 1–8. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.015> (дата обращения 10.10.2018).
32. Allen J. A., Lewis R. A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit // Neurology. – 2015. – № 85 (6). – P. 498–504.
33. Allen J. A., Gorson K. C., Gelinas D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Brain Behav. – 2018. – № 8 (3). – P. e00932. URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/brb3.932> (дата обращения 10.10.2018).
34. Prietl B., Pilz S., Wolf M. et al. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? // Isr. Med. Assoc. J. – 2010. – № 12. – P. 136–139.
35. Elf K., Askmark H., Nygren I. et al. Vitamin D deficiency in patients with primary immune-mediated peripheral neuropathies // J. Neurol. Sci. – 2014. – № 345 (1). – P. 184–188. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.040> (дата обращения 10.10.2018).
36. Bonin S., Zanotta N., Sartori A. et al. Cerebrospinal Fluid Cytokine Expression Profile in Multiple Sclerosis and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // Immunol. Invest. – 2018. – № 47 (2). – P. 135–145. URL: <https://doi.org/10.1080/08820139.2017.1405978> (дата обращения 10.10.2018).
37. Tumani H., Pfeifle M., Lehmensiek V. et al. Candidate biomarkers of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Proteome analysis of cerebrospinal fluid // J. Neuroimmunol. – 2009. – № 214 (1–2). – P. 109–112.
38. Rentzos M., Angeli A. V., Rombos A. et al. Proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid of CIDP patients // Neurol. Res. – 2012. – № 34 (9). – P. 842–846. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1743132812Y.00000000074> (дата обращения 10.10.2018).
39. Lin K. Y., Wang I. H., Jou J. R. et al. Bilateral optic neuritis related to chronic inflammatory demyelinating poly-

- neuropathy // Taiwan J. Ophthalmol. – 2015. – № 5 (1). – P. 40–43. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjo.2014.04.002> (дата обращения 10.10.2018).
40. Cortese A., Franciotta D., Alfonsi E. et al. Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment // J. Neurol. Sci. – 2016. – № 363. – P. 182–187. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.022> (дата обращения 10.10.2018).
41. Bouchard C., Lacroix C., Planté V. et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Neurology. – 1999. – № 52 (3). – P. 498–503.
42. Feasby T. E. et al. Central lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // MRI study. – 1990. – № 40 (March). – P. 476–468.
43. Laura M., Leong W., Murray N. M. F. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI study of brain and spinal cord. Neurology. – 2005. – № 64 (5). – P. 914–916. URL: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.WNL.0000152842.11864.D0> (дата обращения 10.10.2018).
44. Ioannidis P., Parisis D., Karapanayiotides T. et al. Spinal cord involvement in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and MRI study // Acta Neurol. Belg. – 2015. – № 115 (2). – P. 141–145.
45. Grooters G. S., Tijssen C. C., Visser L. H. Remarkable hypertrophic hyperechogenic polyneuropathy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Clin. Neurophysiol. – 2013. – № 124 (7). – P. 1483–1484. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.002> (дата обращения 10.10.2018).
46. Shibuya K., Sugiyama A., Ito S. et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Ann. Neurol. – 2015. – № 77 (2). – P. 333–337. URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24314> (дата обращения 10.10.2018).
47. Kronlage M., Bäumer P., Pitarokoili K. et al. Large coverage MR neurography in CIDP: diagnostic accuracy and electrophysiological correlation // J. Neurol. – 2017. – № 264 (7). – P. 1434–1443.
48. Lozeron P., Lacour M. C., Vandendries C. et al. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies // J. Neurol. Sci. – 2016. – № 360. – P. 170–175. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.048> (дата обращения 10.10.2018).
49. Lichtenstein T., Sprenger A., Weiss K. et al. MRI biomarkers of proximal nerve injury in CIDP // Ann. Clin. Transl. Neurol. – 2018. – № 5 (1). – P. 19–28.
50. Sinclair C. D. J., Miranda M. A., Cowley P. et al. MRI shows increased sciatic nerve cross sectional area in inherited and inflammatory neuropathies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2011. – № 82 (11). – P. 1283–1286.
51. Mathys C., Aissa J., Zu Hörste G. M. et al. Peripheral Neuropathy: Assessment of Proximal Nerve Integrity By Diffusion Tensor Imaging // Muscle Nerve. – 2013. – № 48 (6). – P. 889–896. URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.23855> (дата обращения 10.10.2018).
52. Sommer C., Koch S., Lammens M. et al. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP // Neurology. – 2005. – № 65 (12). – P. 1924–1929.
53. Üçeyler N., Necula G., Wagemann E. et al. Endoneurial edema in sural nerve may indicate recent onset inflammatory neuropathy // Muscle and Nerve. – 2016. – № 53 (5). – P. 705–710.
54. Goedee H. S., Van Der Pol W. L., Van Asseldonk J. T. H. et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies // Neurology. – 2017. – № 88 (2). – P. 143–151.
55. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Gold R. et al. Bochum ultrasound score allows distinction of chronic inflammatory from multifocal acquired demyelinating polyneuropathies // J. Neurol. Sci. – 2015. – № 348 (1–2). – P. 211–215. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.010> (дата обращения 10.10.2018).
56. Ohyama K., Koike H., Katsuno M. et al. Muscle atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A computed tomography assessment // Eur. J. Neurol. – 2014. – № 21 (7). – P. 1002–1010.
57. Schneider C., Bucher F., Cursiefen C. et al. Corneal confocal microscopy detects small fiber damage in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) // J. Peripher Nerv. Syst. – 2014. – № 19 (4). – P. 322–327.
58. Stettner M., Hinrichs L., Guthoff R. et al. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Ann. Clin. Transl. Neurol. – 2016. – № 3 (2). – P. 88–100.

REFERENCES

1. Bril V, Blanchette CM, Noone JM, Runken MC, Gelinis D, Russell JW. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. The Authors; 2016;30(7):1401–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007>
2. Nobile-orazio E. 2013 PERIPHERAL NERVE SOCIETY MEETING PNS PRESIDENTIAL LECTURE Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants : where we are and where we should go Clinical Presentation : One or More. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;13:2–13.
3. Tursynov NI, Grigolashvili MA, Ilyushina NYu et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic demyelinated polyneuropathies. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2016;3(44):38–45. (In Russian)
4. Schafflick D, Kieseier BC, Wiendl H, Meyer zu Horste G. Novel pathomechanisms in inflammatory neuropathies. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1):1–17.
5. Popova TE, Shnyder NA, Petrova MM et al. Diagnosis of postural disorders in patients with sensory chronic polyneuropathies: a pilot research. *Siberian Medical Review*. 2015;3:42–7. (In Russian)
6. Melzer N, Meuth SG. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Common and divergent current and future strategies. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):359–72.
7. Spies JM, Westland KW, Bonner JG, Pollard JD. Intraneural activated t cells cause focal breakdown of the blood-nerve barrier. *Brain*. 1995;118(4):857–68.
8. Svahn J, Antoine JC, Camdessanché JP. Pathophysiology and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2014; 170(12):808–17.
9. Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, Oertel WH, Sommer N, Nimmerjahn F, et al. Impaired inhibitory Fc receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci*. 2009; 106(12):4788–92. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0807319106>
10. Beppu M, Sawai S, Satoh M, Mori M, Kazami T, Misawa S, et al. Autoantibodies against vinculin in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. Elsevier B.V.; 2015; 287:9–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.07.012>
11. Weiner J a, Fukushima N, Contos JJ, Scherer SS, Chun J. Regulation of Schwann cell morphology and adhesion by receptor-mediated lysophosphatidic acid signaling. *J Neurosci*. 2001;21(18):7069–78.
12. Devaux J, Yumako M, Yumako F, Takayuki I, Constance M, Maya B, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2016;86:800–7.

13. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2013;73(3):370–80.
14. Ogawa-Goto K, Funamoto N, Ohta Y, Abe T, Nagashima K. Myelin Gangliosides of Human Peripheral Nervous System: An Enrichment of GM1 in the Motor Nerve Myelin Isolated from Cauda Equina. *J Neurochem*. 1992;59(5):1844–9.
15. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparaneuropathy: Beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2013;124(10):1928–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.025>
16. Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, Kusunoki S. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. Elsevier B. V.; 2011;239(1–2):87–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.08.016>
17. Vedeler CA, Farbu E, Mellgren SI. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Acta Neurol Scand*. 2013;127:48–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12049>
18. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015; 86(9):973–85. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2014-309697>
19. Cao Y, Menon P, Ching-Fen Chang F, et al. Postural Tremor and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // *Muscle & Nerve*. –2016. –№ 55 (3). –P. 338–343. Doi: 10.1002/mus.25253.
20. Abraham A, Albulaihe H, Alabdali M, Qrimli M, Breiner A, Barnett C, et al. Elevated vibration perception thresholds in CIDP patients indicate more severe neuropathy and lower treatment response rates. *PLoS One*. 2015;10(11):1–9.
21. Hickman SJ, Allen JA, Baisre A, Batty R, Lari HB, Melen O, et al. Neuro-ophthalmological complications of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuro-Ophthalmology*. 2013;37(4):146–56.
22. Al-Bustani N, Weiss MD. Recurrent Isolated Sixth Nerve Palsy in Relapsing-Remitting Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2015;17(1):18–21.
23. Figueroa JJ, Dyck PJB, Laughlin RS, Mercado JA, Massie R, Sandroni P, et al. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2012;78(10):702–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182494d66>
24. Liu LY, Mao WC, Tai YM, Chang HA, Kao YC, Yeh C Bin, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with manic symptoms. *Aust NZ J Psychiatry*. 2017;51(6):641.
25. Abraham A, Albulaihe H, Alabdali M, Qrimli M, Breiner A, Barnett C, et al. Frequent laboratory abnormalities in CIDP patients. *Muscle and Nerve*. 2016;53(6):862–5.
26. Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, Weisman MH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: Prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(3):175–84.
27. Zoilo MA, Eduardo B, Enrique F, del Rocio MVM. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a boy with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2010;30(7):965–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536546>
28. Federal Clinical Recommendations for treatment children sufferinf from chronic demyelinating polyneuropathy. *Union of russian pediatrics*. 2013;1–12.
29. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. 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 Peripher. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>
30. Breiner A, Brannagan TH. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014;50(1):40–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.24088>
31. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. Elsevier B.V.; 2009; 277(1–2): 1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.015>
32. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85(6):498–504.
33. Allen JA, Gorson KC, Gelinas D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav* [Internet]. 2018;8(3):e00932. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/brb3.932>
34. Prietl B, Pilz S, Wolf M, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Graninger W, et al. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? *Isr Med Assoc J*. 2010;12(march):136–9.
35. Elf K, Askmark H, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with primary immune-mediated peripheral neuropathies. *J Neurol Sci*. Elsevier B.V.; 2014; 345(1):184–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.040>
36. Bonin S, Zanotta N, Sartori A, Bratina A, Manganotti P, Trevisan G, et al. Cerebrospinal Fluid Cytokine Expression Profile in Multiple Sclerosis and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Immunol Invest*. Taylor & Francis; 2018;47(2):135–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/08820139.2017.1405978>
37. Tumani H, Pfeifle M, Lehmsiek V, Rau D, Mogel H, Ludolph AC, et al. Candidate biomarkers of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Proteome analysis of cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol*. 2009;214(1–2):109–12.
38. Rentzos M, Angeli A V, Rombos A, Kyrozis A, Nikolaou C, Zouvelou V, et al. Proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid of CIDP patients. *Neurol Res*. 2012;34(9):842–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1743132812Y.0000000074>
39. Lin KY, Wang IH, Jou JR, Chu HJ, Wei W, Lee SH, et al. Bilateral optic neuritis related to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Taiwan J Ophthalmol*. Elsevier Taiwan LLC; 2015;5(1):40–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjo.2014.04.002>
40. Cortese A, Franciotta D, Alfonsi E, Visigalli N, Zardini E, Diamanti L, et al. Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment. *J Neurol Sci*. Elsevier B. V.; 2016; 363:182–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.022>
41. Bouchard C, Lacroix C, Planté V, Adams D, Chedru F, Guglielmi JM, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1999;52(3):498–503.
42. Feasby TE, al. et. Central lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: *An MRI study*. 1990; 40(March):476–8.
43. Laura M, Leong W, Murray NMF, Ingle G, Miszkiel KA, Altmann DR, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI study of brain and spinal cord. *Neurology*. 2005;64(5):914–6. Available from:

<http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.WNL.0000152842.11864.D0>

44. Ioannidis P, Parissis D, Karapanayiotides T, Maiovis P, Karacostas D, Grigoriadis N. Spinal cord involvement in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and MRI study. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(2):141–5.

45. Grooters GS, Tijssen CC, Visser LH. Remarkable hypertrophic hyperchogenic polyneuropathy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* International Federation of Clinical Neurophysiology; 2013;124(7):1483–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.002>

46. Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, Misawa S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol.* 2015;77(2):333–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24314>

47. Kronlage M, Bäumer P, Pitarokoili K, Schwarz D, Schwehr V, Godel T, et al. Large coverage MR neurography in CIDP: diagnostic accuracy and electrophysiological correlation. *J Neurol.* 2017;264(7):1434–43.

48. Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, Théaudin M, Cauquil C, Denier C, et al. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci.* Elsevier B.V.; 2016;360:170–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.048>

49. Lichtenstein T, Sprenger A, Weiss K, Slebocki K, Cervantes B, Karampinos D, et al. MRI biomarkers of proximal nerve injury in CIDP. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(1):19–28.

50. Sinclair CDJ, Miranda MA, Cowley P, Morrow JM, Davagnanam I, Mehta H, et al. MRI shows increased sciatic nerve cross sectional area in inherited and inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(11):1283–6.

51. Mathys C, Aissa J, Zu Hörste GM, Reichelt DC, Antoch G, Turowski B, et al. Peripheral Neuropathy: Asses-

ment of Proximal Nerve Integrity By Diffusion Tensor Imaging. *Muscle Nerve.* 2013;48(6):889–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.23855>

52. Sommer C, Koch S, Lammens M, Gabreels-Festen A, Stoll G, Toyka K V. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology.* 2005;65(12):1924–9.

53. Üçeyler N, Necula G, Wagemann E, Toyka K V, Sommer C. Endoneurial edema in sural nerve may indicate recent onset inflammatory neuropathy. *Muscle and Nerve.* 2016;53(5):705–10.

54. Goedee HS, Van Der Pol WL, Van Asseldonk JTH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJFE, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology.* 2017;88(2):143–51.

55. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Gold R, Yoon MS. Bochum ultrasound score allows distinction of chronic inflammatory from multifocal acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci.* Elsevier B.V.; 2015;348(1–2):211–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.010>

56. Ohyama K, Koike H, Katsuno M, Takahashi M, Hashimoto R, Kawagashira Y, et al. Muscle atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A computed tomography assessment. *Eur J Neurol.* 2014;21(7):1002–10.

57. Schneider C, Bucher F, Cursiefen C, Fink GR, Heindl LM, Lehmann HC. Corneal confocal microscopy detects small fiber damage in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Peripher Nerv Syst.* 2014; 19(4):322–7.

58. Stettner M, Hinrichs L, Guthoff R, Bairov S, Petropoulos IN, Warnke C, et al. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(2):88–100.

Дата поступления статьи 13.05.2018 г.

Дата публикации статьи 30.08.2018 г.