



© CC Коллектив авторов, 2019
УДК 616.831-091.934-036.12-08
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-9-19

Р. А. Гапешин*, Е. Р. Баранцевич, Д. И. Руденко, О. В. Посохина, Т. Р. Стучевская

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 14.12.18 г.; принята к печати 21.05.19 г.

Резюме

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — это клинически гетерогенная иммуноопосредованная периферическая нейропатия, имеющая прогрессирующее или рецидивирующее-ремиттирующее течение. Общая встречаемость ХВДП составляет около 1 – 8,9/100 000. В настоящее время для лечения ХВДП используют три основных вида терапии — глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины и плазмаферез. При неэффективности или недостаточном эффекте данных видов лечения также применяют цитостатики, моноклональные антитела и другие препараты. В данной статье приводятся современные данные о применении основных методов лечения в терапии ХВДП, о механизмах их действия, показаниях к использованию того или иного препарата, а также преимуществах и недостатках каждого из них.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез, лечение, электронейромиография, аутоиммунное заболевание

Для цитирования: Гапешин Р. А., Баранцевич Е. Р., Руденко Д. И., Посохина О. В., Стучевская Т. Р. Современные представления о лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (обзор литературы). Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2019;26(1):9 – 19. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-9-19.

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

© CC Composite authors, 2019
UDC 616.831-091.934-036.12-08
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-9-19

**Roman A. Gapeshin*, Evgeny R. Barantsevich, Dmitry I. Rudenko,
Oksana V. Posokhina, Tima R. Stuchevskaya**

Pavlov University, Russia, St. Petersburg

AN UPDATE DATA ON THE TREATMENT OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY (review of literature)

Received 14.12.18; accepted 21.05.19

Summary

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a heterogeneous immune-mediated peripheral neuropathy with progressive or relapse-remitting course. Incidence of CIDP ranged between 1 and 8.9/100 000. Recently, most frequent therapies for CIDP treatment was glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange. In cases of ineffectiveness or lack of effectiveness, cytostatics, monoclonal antibodies and others could be used for CIDP treatment. In the article, authors presented an update data on the use of main methods for CIDP therapy, their mechanisms of action, indication for their use and advantages and disadvantages of each of them.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulin, plasma exchange, treatment, electroneuromyography, autoimmune disease

For citation: Gapeshin R. A., Barantsevich E. R., Rudenko D. I., Posokhina O. V., Stuchevskaya T. R. An update data on the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(1):9 – 19. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-9-19.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — это клинически гетерогенная иммуноопосредованная периферическая нейропатия, имеющая прогрессирующее или рецидивирующее-ремиттирующее течение [1, 2].

Распространенность ХВДП в мире неравномерна, достигая 0,8/100 000 в Японии, 1,32/100 000 в Англии, 3,5/100 000 в итальянском регионе Пьемонт, 5,87/100 000 в Ирландии и 8,9/100 000 в графстве Ольмстед, США. Общая встречаемость ХВДП составляет около 1–8,9/100 000. Ежегодная заболеваемость составляет от 0,5 до 1,6 человека на 100 000 взрослого населения [2–4].

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 людей. Средний возраст начала заболевания составляет 47,6 года. В детском возрасте хронические воспалительные полинейропатии встречаются значительно реже и составляют 0,48 случая на 100 000 населения [5].

В настоящее время для лечения ХВДП используют три основных вида терапии — кортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и плазмаферез (ПФ). Процент положительного ответа на терапию значительно различается как между видами лечения, так и в группе одной терапии, но в разных исследованиях: 40–60 % — для ВВИГ, 54–63 % — для кортикостероидов и 53–80 % — для ПФ, а от 1 до 20 % пациентов не отвечают ни на один из данных видов терапии [6].

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Глюкокортикостероиды (ГКС) — класс эндогенных стероидных гормонов, выделяемых корой надпочечников под контролем гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Эффективность ГКС связана с плейотропным эффектом глюкокортикоидного рецептора (ГКр) на различные сигнальные пути. За счет своей жирорастворимости ГКС способны проникать через клеточные мембраны и воздействовать на внутриклеточные ГКр. ГКС оказывают противовоспалительный эффект посредством как геномных, так и негеномных механизмов [7]. Геномный механизм характеризуется медленным развитием (более 15 мин), но также и замедленным затуханием эффекта, связанным с относительно длительными процессами транскрипции и трансляции матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). ГКС связываются с внутриклеточным цитозольным ГКр, формируя комплекс, транслоцируемый в ядро, где он изменяет транскрипцию различных ГКС-зависимых генов. Тем самым происходит увеличение выработки противовоспалительных и уменьшение выработки

провоспалительных цитокинов, а также снижение количества циркулирующих Т-лимфоцитов [7, 8]. Негеномный механизм обладает быстрым развитием эффекта (менее 15 мин) и не связан с изменениями транскрипции и трансляции. ГКС связывается с мембранным ГКр, и за счет быстрой передачи сигнала и межклеточных взаимодействий обеспечивается противовоспалительный эффект [7, 9]. Режимы дозирования ГКС подразделяются на низкодозный (эквивалентно менее 7,5 мг Преднизолона в сутки), среднедозный (эквивалентно 7,5–30 мг Преднизолона в сутки), высокодозный (эквивалентно 30–100 мг Преднизолона в сутки), сверхвысокодозный (эквивалентно более 100 мг Преднизолона в сутки) и пульс-терапию (более 250 мг Преднизолона в сутки на протяжении одного или нескольких дней). Первые три режима соотносятся с 50 %-м и менее, 50–100 %-м и 100 %-м насыщением цитозольных ГКр. Сверхвысокодозный режим и пульс-терапия позволяют усилить клинический эффект за счет активации и негеномного механизма [8].

Чаще всего используется режим дозирования Метилпреднизолона 60 мг внутрь с последующим уменьшением дозы на 5 мг в неделю до достижения минимальной дозы, предупреждающей рецидив. В среднем улучшение наступает в течение 2 месяцев, но варьирует от нескольких недель до 6 месяцев [10]. Однако у ежедневной терапии ГКС больше вероятность развития побочных эффектов, таких как гиперликемия, гипертензия, ожирение и т. д., чем при пульс-терапии. Альтернативной схемой является пульс-терапия 40 мг Дексаметазона внутрь ежедневно в течение 4 дней однократно [11] или в начале каждого месяца в течение 6 месяцев [12]. По данным I. N. van Schaik et al. [12], данная схема сопоставима по эффективности со стандартной схемой назначения Метилпреднизолона. S. A. Muley et al. [13] в своем испытании применяли пульс-терапию Метилпреднизолоном в дозе 500 мг внутрь раз в месяц в течение 3 месяцев в последующей коррекцией дозировки на 50–100 мг каждые 3 месяца. Также применяется терапия кортикостероидами внутривенно. Стартовой является доза в 2 г в течение 2–4 дней [11]. Существуют несколько режимов такой терапии: 2000 мг Метилпреднизолона в течение 4 дней каждые 4 недели или 1000 мг в сутки в течение 3–10 дней подряд, затем 1000 мг в день еженедельно с последующим снижением дозы на протяжении от 2 месяцев до 5 лет. U. T. Vogt et al. [14] наблюдали в течение 10 лет за группой пациентов с ХВДП, получавших пульс-терапию Метилпреднизолоном внутривенно на протяжении 5 лет. Ими было показано, что у пациентов, давших ответ на данную терапию в течение 1 года, в дальнейшем положительный эффект увеличивался, а побочные эффекты были краткосрочными. После 5-летнего курса терапии

у 60 % больных наблюдалась стойкая ремиссия, тогда как у 40 % возникал рецидив, требовавший дополнительной терапии Метилпреднизолоном, Циклофосфамидом или ВВИГ.

По данным ретроспективного исследования G. G. A. van Lieverloo et al. [15], различий в эффективности разных схем применения ГКС — Преднизолон ежедневно внутрь, пульс-терапия Дексаметазоном внутрь и пульс-терапия Метилпреднизолоном внутривенно — не наблюдается. Это касается как степени ответа на терапию, так и частоты рецидивов, времени до рецидива. Однако побочные эффекты наблюдались в основном в группе с ежедневным приемом ГКС. При терапии кортикостероидами пациенты должны получать препараты кальция и витамина D, а также регулярно отслеживать уровни артериального давления, глюкозы и электролитов.

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Препараты ВВИГ, изготавливаемые из плазмы, полученной суммарно из более чем 10 000 экземпляров донорской крови и плазмы, состоят из различного количества IgG с широким диапазоном идиотипических и антиидиотипических свойств, способных нейтрализовывать патологические аутоантитела и предотвращать их взаимодействие с аутоантигеном [16, 17]. ВВИГ содержит более 95 % IgG, менее 2,5 % IgA, а также меньшие доли иных компонентов, как CD4, CD8, молекулы HLA и факторы свертывания крови [10]. Молекула IgG состоит из 2 функциональных доменов: антигенсвязывающего фрагмента (Fab) и константного кристаллизуемого фрагмента (Fc). Fab-зависимый механизм действия ВВИГ включает в себя блокаду межклеточных взаимодействий посредством связывания с поверхностными клеточными рецепторами и нейтрализацию цитокинов, активированных компонентов комплемента и аутоантител с помощью антиидиотипических антител [17]. Также Fab-фрагменты IVIG способны связывать и нейтрализовать анти-ДНК, АТ к Ах-рецептору, АТ к тиреоглобулину и АТ к GM1 [16]. Fc-зависимые эффекты включают в себя конкурентную блокаду иммунных комплексов, связывающихся с низкоафинными Fc γ -рецепторами на клетках — эффекторах врожденного иммунитета и В-клетках, а также уменьшение времени полужизни молекул аутоантител посредством взаимодействия с неонатальным Fc-рецептором [17].

Стартовая терапия ВВИГ начинается с 2 г/кг массы тела в течение 1–5 дней с последующей поддерживающей терапией 0,5–1 г/кг массы каждые 3 недели. Данный режим был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) и Европейской федерацией неврологических сообществ (European Federation

of Neurological Societies, EFNS). Однако не прописан алгоритм уменьшения дозы ВВИГ, имеется только указание, что коррекция дозы и кратности введения производится в зависимости от ответа пациента на терапию [10, 18, 19]. Важным прогностическим фактором в отношении плохого ответа на терапию ВВИГ является наличие аксонального поражения нервов по данным электронейрографии (ЭНМГ). Более выраженное снижение амплитуды М-ответа и большая степень мышечных атрофий ассоциированы с худшим ответом на терапию, тогда как исходный уровень скорости проведения и дистальной латентности не оказывает влияния на эффективность ВВИГ [10, 20]. Сопутствующие изменения лабораторных показателей, такие как повышение уровня креатинфосфокиназы, не влияют на клиническое течение, а также эффективность и выбор дозы ВВИГ [21].

Первым крупным мультицентровым рандомизированным двойным слепым перекрестным плацебоконтролируемым исследованием эффективности ВВИГ было ICE Study (Immunoglobulin intravenous 10 % caprylate-chromotography purified CIDP efficacy). Пациенты получали ВВИГ в стартовой дозе 2 г/кг массы тела в течение 2–4 дней и затем в дозе 1 г/кг каждые 3 недели в течение 24 недель. После оценки состояния на 24-й неделе пациенты, ответившие на терапию, перегруппировывались в новые группы, и исследование продолжалось еще 24 недели. В ходе ICE была показана эффективность ВВИГ в краткосрочном (24 недели) и долгосрочном (48 недель) периодах по сравнению с плацебо. Эффективность оценивали по шкалам INCAT, MRS, ISS, частоте рецидивов на фоне терапии. В ходе первого этапа испытания не было зафиксировано увеличения амплитуды М-ответа в наиболее пораженных нервных волокнах [22]. По данным P. Magda et al. [23], рутинное ЭНМГ может не зафиксировать клинически значимые изменения в ремиелинизации и регенерации аксонов при наличии далеко зашедшего поражения нервов [23]. Пациенты в испытании ICE, реагирующие на терапию ВВИГ, отвечали на терапию в течение 6 первых недель после ее начала, т. е. после 1–2 курсов ВВИГ. Причем у пациентов, имевших большой неврологический дефицит на момент старта лечения, быстрее отмечалось объективное улучшение состояния, по сравнению с больными с менее выраженным дефицитом. Также N. Latov et al. [24] было показано, что увеличение силы сжатия кисти доминантной руки предшествует увеличению количества баллов по шкале INCAT.

В ходе мультицентрового открытого исследования S. Kuwabara et al. [25] были получены данные, что после индукционной терапии ВВИГ (2 г/кг) и при поддерживающей терапии (1 г/кг) каждые 3 недели клиническая ремиссия на момент 52-й недели лечения достигается примерно у 69 %



Рис. 1. Алгоритм по оптимизации дозирования и кратности применения ВВИГ по М. Р. Lunn et al. [19]
Fig. 1. Algorithm of optimal dosing and frequency of IVIG use by M. P. Lunn et al. [19]

больных ХВДП. Поддерживающую терапию ВВИГ возможно проводить и вне лечебных учреждений, на дому, при условии выполнения инфузий ВВИГ сертифицированным средним медицинским персоналом и под контролем врача. Эффективность и безопасность терапии, по данным Н. D. Katzberg et al. [26], не отличается от проведения инфузий в больнице.

По данным исследования применения ВВИГ при ХВДП [27], было показано, что пациенты с низким уровнем увеличения концентрации IgG при терапии IVIG восстанавливались дольше по сравнению с пациентами, у которых изменение уровня IgG было больше [16]. Исследование, проведенное С. Ritter et al. [28], говорит о том, что уровень димеров IgG после лечения ХВДП ВВИГ выше, чем до лечения. Низкий уровень IgG после проведения курса ВВИГ ассоциирован с плохой переносимостью ВВИГ. По данным А. Grimm et al. [29], пациенты, получавшие курсы ВВИГ в течение длительного времени, имеют, по данным ультразвукового исследования, более гомогенное увеличение толщины нервных волокон и в большем количестве нервов, по сравнению с пациентами с только что диагностированной ХВДП и не получавшими специфической терапии.

Исследователями S. Vucic et al. [30] был проведен анализ эффективности длительной терапии ВВИГ путем оценки нейрофизиологических показателей. 11 пациентов с ХВДП получали в среднем 1,4 г/кг массы тела ВВИГ в течение 5 дней каждые 4 недели в течение в среднем 3,6 года. Такое длительное применение ВВИГ выразилось в улучшении амплитуды М-ответа, уменьшении блоков проведения и уменьшении спонтанной активности. Тем самым можно сказать, что ВВИГ запускают и ремиелинизацию, и реиннервацию у пациентов с ХВДП. Но, несмотря на улучшение нейрофизиологических показателей, пациенты остались зависимыми от терапии ВВИГ, так как новые блоки проведения возникали в других участках нервов, параллельно с исчезновением первоначальных блоков, пусть и в меньшем количестве.

М. Р. Lunn et al. [19] предложили свой алгоритм по оптимизации дозирования и кратности введения ВВИГ (рис. 1). Терапия начинается с дозы в 2 г/кг в течение 5 дней. Через 6 недель при неполном регрессе симптоматики проводится 2-й курс. Далее планируется следующий курс ВВИГ, однако не проводится, пока у пациента не возникнет субъективное ухудшение состояния, подтвержденное и объективным осмотром. Для стабилизации состояния пациента проводится 2 курса ВВИГ 2 г/кг, но с определенным ранее интервалом (временем между предыдущим курсом и данным обострением). После чего каждый последующий курс проводится со снижением дозы ВВИГ на 20 % до ухудшения состояния, чтобы определить поддерживающую дозу. В исследовании М. Р. Lunn et al. [19] средний

интервал между курсами ВВИГ составил 4,3 недели (от 0,5 до 10 недель), а средний поддерживающий режим терапии — 1,4 г/кг. Данный алгоритм позволил не только индивидуализировать лечение, но и сократить расходы на медикаменты и пребывание пациента в медучреждении.

Наиболее частыми побочными эффектами при использовании ВВИГ являются головная боль (4%), лихорадка (2,4%) и повышение артериального давления, частота которых значимо не отличается от плацебо [22].

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Стандартный терапевтический плазмаферез заключается в удалении или уменьшении концентрации нежелательных веществ в плазме крови и включает в себя сепарацию плазмы и клеток крови и замещение выводимой плазмы коллоидными растворами [31]. По данным исследования A. Tombak et al. [32], замещение плазмы пациента 5%-м раствором альбумина или гидроксипроксиэтилкрахмала имеет сравнимую эффективность, но при использовании раствора гидроксипроксиэтилкрахмала достигается лучшее соотношение «затраты — эффективность». Цельная кровь забирается у пациента через венозный доступ и пропускается через экстракорпоральный контур аппарата, в котором находится сепаратор плазмы. Сепаратор является фильтром, позволяющим проходить через него плазме и оставлять за пределами форменные элементы крови (ФЭК), которые возвращаются в организм пациента. Нежелательными веществами могут быть как излишние продукты обмена организма, так и патологические антитела, играющие роль во многих неврологических заболеваниях [31]. Обычный курс ПФ удаляет порядка 70–90% IgG. Эффект обмена плазмы достигается за счет удаления не только антител, но и компонентов комплемента. ПФ при ХВДП оказывает быстрый эффект в отношении неврологического статуса больного и улучшения скорости проведения импульса по пораженным нервам. Однако после прекращения курса возможно быстрое ухудшение состояния пациента [10].

Американским обществом по применению афереза (American Society for Apheresis, ASFA) были разработаны категории по применению ПФ для различных заболеваний с учетом данных доказательной медицины. В первую категорию входят заболевания, для которых ПФ является терапией первой линии либо самостоятельно, либо в комбинации с другими видами лечения. Эффективность применения ПФ в данном случае подтверждена исследованиями класса доказательности А. К данной категории относится и ХВДП. Во вторую категорию включены заболевания, где ПФ является терапией второй линии. Третья категория представляет те заболевания, для которых эффективность

использования ПФ и схемы его применения еще не разработаны или требуют проведения дополнительных исследований. В четвертую категорию входят те болезни, при которых использование ПФ в исследованиях высокого класса доказательности показало себя неэффективным или приводящим к ухудшению состояния пациента. В таком случае для применения ПФ требуется разрешение этического комитета [33].

Всего было проведено 2 рандомизированных плацебоконтролируемых исследования эффективности ПФ при ХВДП. В исследовании P. J. Dyck et al. [34] после 3-недельного курса ПФ отмечалось статистически значимое объективное улучшение у 33% пациентов по сравнению с плацебо [34]. Исследование A. F. Hahn et al. [35] показало эффективность у 80% пациентов после проведения 10 процедур ПФ в течение 4 недель. Однако авторы отметили, что у 60% пациентов, имевших эффект от ПФ, произошло обострение в течение 7–14 дней после прекращения процедур ПФ. ПФ оказывает наилучший эффект при ХВДП при отсутствии аксонального поражения по данным ЭНМГ и при раннем начале терапии. A. F. Hahn et al. [35] рекомендуют проводить 2–3 процедуры ПФ в неделю до достижения эффекта с последующим постепенным уменьшением частоты процедур. Добавление к терапии ГКС или цитостатиков позволяет увеличить безрецидивный период и уменьшить неврологический дефицит. Эффективность ПФ также была подтверждена опытом работы различных центров по всему миру [36, 37].

ВЫБОР ТЕРАПИИ

В отдельных странах по-разному подходят к выбору терапии. Так, в Италии ВВИГ используют для быстро прогрессирующей ХВДП (без четкого определения быстро прогрессирующей ХВДП), а в Нидерландах с 2013 г. в качестве терапии первой линии используют комбинацию ВВИГ и Метилпреднизолона [15]. В стандарте специализированной медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1537н [38], к лечебным мероприятиям при ХВДП относятся ГКС, ПФ, ВВИГ, цитостатики и моноклональные антитела, а также симптоматическая терапия.

В отношении больных, отвечающих на терапию, рекомендуемая стратегия — это сохранение поддерживающей терапии первой линии до достижения максимального эффекта и затем постепенное снижение дозировки лекарств до минимально возможной эффективной дозы. При отмене поддерживающей терапии частота рецидивов заболевания в течение 6 месяцев после прекращения лечения достаточно высока: 45% при терапии

ВВИГ и 50 % при терапии кортикостероидами [6]. В исследовании E. Nobile-Orazio et al. [39] была показана примерно одинаковая частота рецидивов, около 76,9 и 85,7 %, после прекращения терапии как ВВИГ, так и кортикостероидами внутривенно соответственно, но средний срок между отменой лечения и рецидивом в группе пациентов, использовавших пульс-терапию кортикостероидами, был значимо выше (14 месяцев), чем у пациентов на ВВИГ-терапии (4,5 месяца) [39]. Около 40–65 % пациентов постоянно нуждаются в поддерживающей терапии и становятся зависимыми от нее на длительный срок [6, 40].

По данным K. Viala et al. [40], лишь 18 % пациентов имеют монофазное течение ХВДП, у которых лечение может быть прекращено в течение 6 месяцев, тогда как лишь у 29 % больных возможно прекратить специфическую терапию после 15 месяцев. При ретроспективном анализе 5-летнего наблюдения за пациентами с ХВДП S. Kuwabara et al. [25] получили данные, что в течение 5 лет после прекращения терапии 26 % пациентов находились в полной ремиссии, 34 % — в неполной ремиссии, тогда как 39 % по-прежнему требовали проведения иммунной терапии. По данным исследования P. E. Doneddu et al. [41], пациенты с атипичными формами ХВДП, такими как DADS и синдром Льюис — Самнер, имеют худший ответ на специфическую терапию, чем пациенты с типичной ХВДП.

M. Rabin et al. [42] провели сравнение между группами пациентов, успешно прекративших специфическую терапию, как минимум, на 18 месяцев без рецидива, и пациентами, зависимыми от терапии. Было показано, что среди пациентов 1-й группы чаще встречалось острое начало ХВДП, чем во 2-й группе, а также в 1-й группе был меньше промежуток времени между дебютом заболевания и началом специфической терапии, тогда как пациенты 2-й группы чаще имели мультифокальный вариант поражения нервов. Для пациентов 1-й группы наиболее эффективной терапией были кортикостероиды (42 %), тогда как для 2-й группы — ВВИГ (79 %). Пациенты 2-й группы лучше отвечали на терапию ВВИГ (74 %), чем пациенты 1-й группы (30 %), в качестве как первой линии, так и второй линии терапии (93 и 60 % соответственно). 93 % пациентов из 2-й группы были резистентны к терапии ГКС, тогда как в 1-й группе — лишь 40 %. Но при отсутствии деления на группы ответ на терапию ВВИГ и ГКС статистически значимо не отличался. В краткосрочной перспективе (6 недель) эффективность ВВИГ находится на одном уровне с таковой при ПФ [43].

R. Press et al. [7] предложили следующую схему назначения ВВИГ и ГКС внутривенно. В их концепции выбор осуществляется с учетом клинического эффекта, оцениваемого по шкалам INCAT и ONLS, а также переносимости вариантов лечения (рис. 2).

Неэффективность специфической терапии может быть связана с неправильно установленным диагнозом ХВДП. По данным исследования A. Kaplan et al. [44], при ретроспективном анализе пациентов, у которых терапия ВВИГ оказалась неэффективна, в 54 % случаев диагноз ХВДП был поставлен неправильно. У остальной половины пациентов A. Kaplan et al. выполняли инфузии ВВИГ не через 3 недели, а раз в 2 недели, тем самым ими был достигнут положительный эффект в части случаев. А при неэффективности и данной схемы к терапии добавлялись ГКС, ПФ, цитостатики.

Стоимость применения ГКС у пациентов с ХВДП гораздо ниже, чем при лечении ВВИГ. Так, в Италии годовая средняя стоимость применения ВВИГ у пациента находится в пределах от 30 000 до 80 000 Евро, тогда как использование пероральных или внутривенных стероидов не достигает 1000 Евро [11]. В юго-восточной Англии ежегодные затраты на терапию пациента с ХВДП ВВИГ составляют 49 430 фунтов, тогда как лечение, в которое не входит ВВИГ, обходится в 9046 фунтов [45]. В перерасчете на годы жизни с учетом ее качества (QALY) терапия ВВИГ обходится гораздо дороже терапии ГКС. К примеру, в Канаде стоимость 1 г ВВИГ — 59,19 доллара, что составляет примерно стоимость курса ГКС [46].

ОСТАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Около 20 % пациентов не отвечают на терапию ГКС, ВВИГ и ПФ, а также на смену терапии на другую из первой линии. Иммуносупрессивные препараты добавляются к лечению для снижения потребности в поддерживающей терапии или используются у пациентов, не отвечающих на данные три вида терапии. Однако на данный момент не существует рекомендаций по выбору лекарственного препарата данной группы [6].

По данным мультицентрового ретроспективного исследования D. Socito et al. [47], примерно у четверти пациентов, не отвечавших на терапию первой линии, имеется положительный эффект от иммуномодулирующей терапии. К данным препаратам относятся Метотрексат, Азатиоприн, Циклофосфамид, Ритуксимаб, интерфероны и др.

По данным систематического обзора иммуномодулирующей терапии ХВДП, проведенного M. Mahdi-Rogers et al. [48], лишь для Азатиоприна, Интерферона-бэпта и Метотрексата проводились рандомизированные исследования. Однако ни одно из данных 4 исследований не показало значимой эффективности данных препаратов. В остальных случаях проводились лишь наблюдательные исследования или описания отдельных клинических случаев.

Ритуксимаб — препарат моноклональных CD20 + -антител, используемый при лечении ряда аутоиммунных и хронических лимфопролифе-

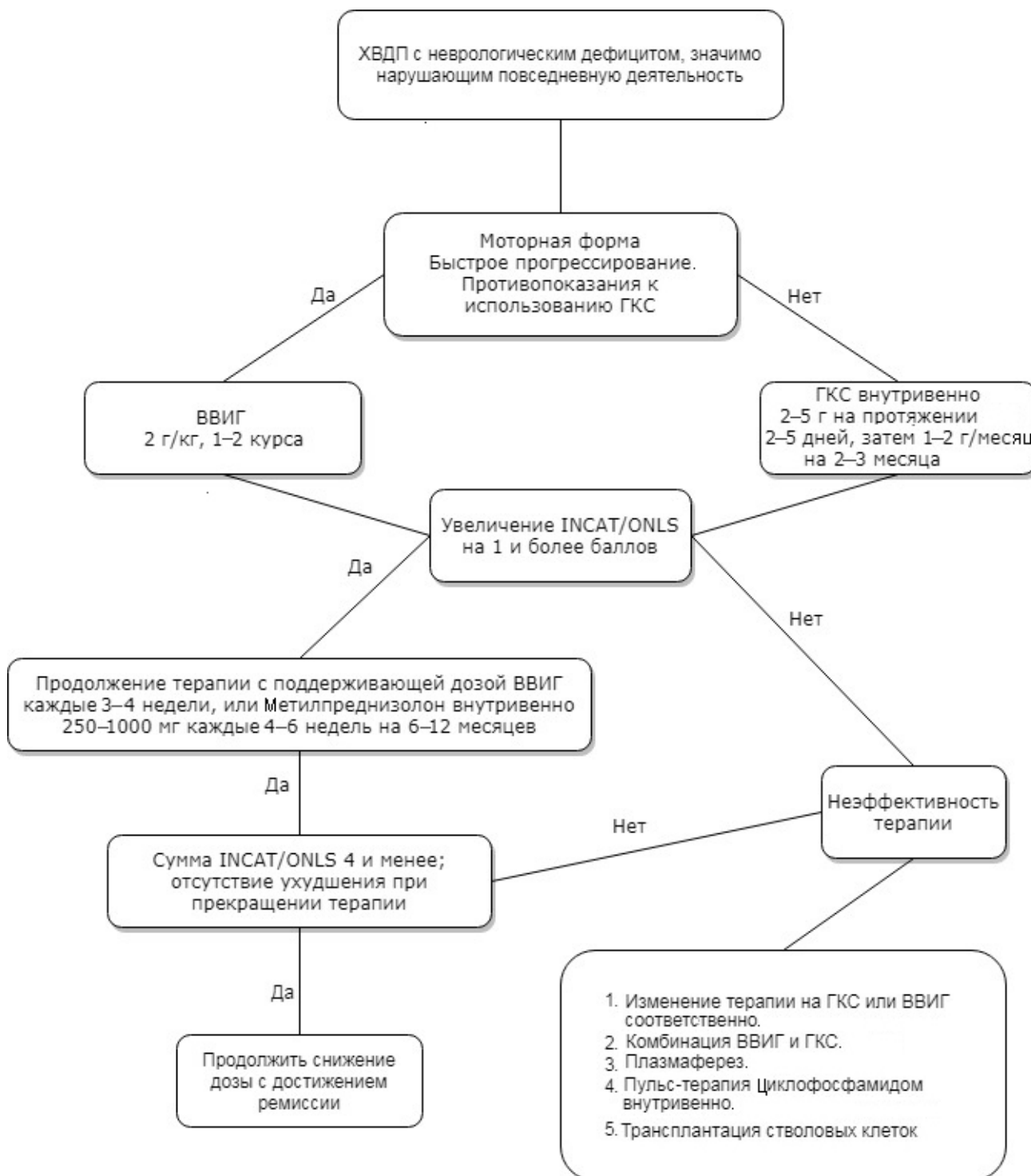


Рис. 2. Алгоритм выбора терапии по R. Press et al. [7]

Fig. 2. Treatment selection scheme by R. Press et al. [7]

ративных заболеваний, применяется при ХВДП, однако проспективных контролируемых исследований терапии ХВДП данным препаратом до сих пор не было [6]. T. Roux et al. [6] провели ретроспективное одноцентровое исследование 28 пациентов, получавших терапию Ритуксимабом на фоне применения первой линии терапии. Инфузии Ритуксимаба добавлялись к лечению, если: а) у пациента было сопутствующее гематологиче-

ское или аутоиммунное заболевание, требующее терапии Ритуксимабом; б) отсутствовал или был незначительным ответ на терапию первой линии; в) пациент оставался зависимым от терапии первой линии. У 75 % пациентов отмечалось улучшение состояния в течение в среднем 6 месяцев после терапии Ритуксимабом. Меньшая продолжительность заболевания была ассоциирована с лучшим клиническим исходом, а пациенты с типичной

формой ХВДП лучше отвечали на терапию, чем больные сенсорной формой. Побочных эффектов отмечено не было. P. Velardo et al. [49] также описали свой положительный опыт применения Ритуксимаба у пациентов, рефрактерных к терапии первой линии.

На экспериментальной модели аутоиммунного нейрита была успешно показана возможность применения у пациентов с ХВДП модулятора рецептора сфингозин-1-фосфата, финголимода, применяемого для лечения пациентов с рассеянным склерозом [50]. Проводилось двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебоконтролируемое исследование FORCIDP Trial на пациентах, ранее получавших терапию ВВИГ, ГКС или ПФ. Исследователями было показано, что эффективность Финголимода в дозировке 0,5 мг в сутки не отличается от плацебо [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХВДП является аутоиммунным заболеванием, требующим постоянного наблюдения и коррекции терапии при необходимости. К первой линии терапии относятся ГКС, ПФ и ВВИГ, эффективность которых была доказана рядом мультицентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Но до сих пор четко не определены показания к выбору между данными методами лечения, а также режимы дозирования и кратности применения. При их неэффективности возможно использование других иммуномодулирующих агентов, применение которых не регламентировано, так как не проводилось исследований, доказавших их эффективность. Таким образом, в настоящее время для лечения ХВДП возможно использовать разные типы препаратов и методов терапии, выбор которых осуществляется с учетом состояния пациента, возможностей медицинского учреждения, а также особенностей самой ХВДП.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of

animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

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. – Vol. 30, № 7. – P. 1401–1407. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007>.
2. Laughlin R. S., Dyck P. J., Melton L. J. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73, № 1. – P. 39–45.
3. Lefter S., Hardiman O., Ryan A. M. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, № 3. – P. 304–313.
4. 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.
5. Турсынов Н. И., Григолашвили М. А., Илюшина М. Ю. и др. Современные аспекты диагностики и лечения хронических демиелинизирующих полинейропатий // *Нейрохир. и неврол. Казахстана*. – 2016. – Т. 3. № 44. – С. 38–45.
6. Roux T., Debs R., Maisonobe T. et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with associated diseases // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2018. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12287>.
7. Press R., Hiew F. L., Rajabally Y. A. Steroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Evidence base and clinical practice // *Acta Neurol Scand.* – 2016. – Vol. 133, № 4. – P. 228–238.
8. Czock D., Keller F., Rasche F. M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids // *Clin. Pharmacokinet.* – 2005. – Vol. 44, № 1. – P. 61–98.
9. Strehl C., Buttgereit F. Optimized glucocorticoid therapy: Teaching old drugs new tricks // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 380, № 1–2. – P. 232–240. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.026>.
10. Kleyma I., Brannagan T. H. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2015. – Vol. 15, № 7.
11. Comparing treatment options for chronic inflammatory neuropathies and choosing the right treatment plan / E. Nobile-Orazio, F. Gallia, F. Terenghi, M. Bianco // *Expert Rev. Neurother.* – 2017. – Vol. 17, № 8. – P. 755–765. Doi: <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1340832>.
12. van Schaik I. N., Eftimov F., van Doorn P. A. et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 245–253.
13. Muley S. A., Kelkar P., Parry G. J. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy With Pulsed Oral Steroids // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65, № 11. – P. 1460–1464. Doi: [10.1001/archneur.65.11.1460](https://doi.org/10.1001/archneur.65.11.1460).
14. Börü Ü. T., Erdoğan H., Alp R. et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high dose intravenous methylprednisolone monthly for five years: 10-Year follow up // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2014. – № 118. – P. 89–93.
15. van Lieferloo G. G. A., Peric S., Doneddu P. E. et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone // *J. Neu-*

- rol. – 2018. – Vol. 265, № 9. – P. 2052–2059. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8948-y>.
16. Dalakas M. C. Potential biomarkers for monitoring therapeutic response in patients with CIDP // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2011. – № 16, Supple 1. – P. 63–67.
17. Lünemann J. D., Nimmerjahn F., Dalakas M. C. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy // *Nat. Rev. Neurol.* – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 80–89. Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneurol.2014.253> (дата обращения 12.05.2019).
18. 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 // *Eur. Federation of Neurological Societies and the Peripher. Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 356–363. Doi: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.
19. Lunn M. P., Ellis L., Hadden R. D. et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 33–37.
20. Iijima M., Yamamoto M., Hirayama M. et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64, № 8. – P. 1471–1475.
21. Finsterer J., Aliyev R. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy variant with creatine-kinase elevation and vanishing effect of immunoglobulins // *Am. J. Case Rep.* – 2017. – № 18. – P. 834–838.
22. Hughes R. A. C., Donofrio P., Bril V. et al. Intravenous immune globulin (10 % caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7, № 2. – P. 136–144.
23. Magda P., Latov N., Brannagan T. H. et al. Comparison of Electrodiagnostic Abnormalities and Criteria in a Cohort of Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // *Arch. Neurol.* – 2003. – Vol. 60, № 12. – P. 1755–1759.
24. Latov N., Deng C., Dalakas M. C. et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Arch. Neurol.* – 2010. – Vol. 67, № 7. – P. 802–827.
25. Kuwabara S., Misawa S., Mori M. et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A five year follow up of 38 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 77, № 1. – P. 66–70.
26. Katzberg H. D., Rasutis V., Bril V. Home IVIG for CIDP: a focus on patient centred care // *Can J. Neurol. Sci.* – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 384–388.
27. Kuitwaard K., Hahn A. F., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 86, № 12. – P. 1331–1336.
28. Ritter C., Bobylev I., Lehmann H. C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Change of serum IgG dimer levels during treatment with intravenous immunoglobulins // *J. Neuroinflammation.* – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 1–8. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-015-0361-1>.
29. Grimm A., Vittore D., Schubert V. et al. Ultrasound aspects in therapy-naïve CIDP compared to long-term treated CIDP // *J. Neurol.* – 2016. – Vol. 263, № 6. – P. 1074–1082.
30. Vucic S., Black K., Baldassari L. E. et al. Long-term effects of intravenous immunoglobulin in CIDP // *Clin. Neurophysiol.* – 2007. – Vol. 118, № 9. – P. 1980–1984.
31. Nakanishi T., Suzuki N., Kuragano T. et al. Current topics in therapeutic plasmapheresis // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 41–49.
32. Tombak A., Uçar M. A., Akdeniz A. et al. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Neurologic Disorders: Review of 63 Cases // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* – 2017. – № 33 (1). – P. 97–105.
33. Szczepiorkowski Z. M., Winters J. L., Bandarenko N. et al. Guidelines On the Use Of Therapeutic Apheresis In Clinical Practice-Evidence Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society of Apheresis // *Journ. of Cl. Apheresis.* – 2010. – № 25. – P. 83–177.
34. Dyck P. J., Daube J., O'Brian P. et al. Plasma Exchange in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // *The New Engl. Journ. of Med.* – 1986. – Vol. 314, № 8. – P. 461–465.
35. Hahn A. F., Bolton C. F., Pillay N. et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study // *Brain.* – 1996. – Vol. 119, № 4. – P. 1055–1066. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813270> (дата обращения 12.05.2019).
36. Sinanović O., Zukić S., Burina A. et al. Plasmapheresis in neurological disorders: six years experience from University Clinical center Tuzla // *F1000Research.* – 2017. – № 6. – P. 1234. URL: <https://f1000research.com/articles/6-1234/v1> (дата обращения 12.05.2019).
37. Vogl U., Leitner G., Dal-Bianco A. et al. Complete neurologic and cognitive recovery after plasmapheresis in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 128, № 9–10. – P. 384–386.
38. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1537н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии».
39. Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S. et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 86, № 7. – P. 729–734.
40. Viala K., Maisonobe T., Stojkovic T. et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 50–56.
41. Doneddu P. E., Cocito D., Manganelli F. et al. Atypical CIDP: Diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2018. – № 1. – P. 1–8.
42. Rabin M., Mutlu G., Stojkovic T. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 85, № 8. – P. 899–904.
43. Dyck P. J., Litchy W. J., Kratz K. M. et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Ann. Neurol.* – 1994. – Vol. 36, № 6. – P. 838–845. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=24370922> (дата обращения 12.05.2019).
44. Kaplan A., Brannagan T. H. Evaluation of patients with refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Muscle and Nerve.* – 2017. – Vol. 55, № 4. – P. 476–482.
45. Mahdi-Rogers M., Mccrone P., Hughes R. A. C. Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in southeast England // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 34–39.

46. Blackhouse G., Xie F., Gaebel K. et al. Cost-Utility of Intravenous Immunoglobulin (Ivlg) Compared With Corticosteroids for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Canada // *Value Heal.* – 2009. – Vol. 12, № 7. – P. A380–A381. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510748737> (дата обращения 12.05.2019).

47. Cocito D., Grimaldi S., Paolasso I. et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis // *Eur. J. Neurol.* – 2011. – № 18 (12). – P. 1417–1421.

48. Mahdi-Rogers M., Brassington R., Gunn A. A. et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. – № 5 (CD003280). Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003280.pub5>.

49. Velardo D., Riva N., Del Carro U. et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of four cases // *J. Neurol.* – 2017. – Vol. 264, № 5. – P. 1011–1014.

50. FTY720 ameliorates experimental autoimmune neuritis by inhibition of lymphocyte and monocyte infiltration into peripheral nerves / Z. Zhang, Z. Y. Zhang, U. Fauser, H. J. Schluesener // *Exp. Neurol.* – 2008. – Vol. 210, № 2. – P. 681–690.

51. Hughes R., Dalakas M. C., Merkies I. et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 8. – P. 689–698.

REFERENCES

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):1401–1407. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007>.

2. Laughlin R. S., Dyck P. J., Melton L. J. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology.* 2009;73(1):39–45.

3. Lefter S., Hardiman O., Ryan A.M. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology.* 2017;88(3):304–313.

4. 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;13:2–13.

5. Tursynov N. I., Grigolashvili M. A., Ilyushina N. Yu. et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic demyelinated polyneuropathies. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* 2016;3(44):38–45. (In Russ.).

6. Roux T., Debs R., Maisonobe T. et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with associated diseases. *J Peripher Nerv Syst.* 2018. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12287>.

7. Press R., Hiew F. L., Rajabally Y. A. Steroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Evidence base and clinical practice. *Acta Neurol Scand.* 2016;133(4):228–238.

8. Czock D., Keller F., Rasche F. M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61–98.

9. Strehl C., Buttgerit F. Optimized glucocorticoid therapy: Teaching old drugs new tricks. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;380(1–2): 32–40. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.026>.

10. Kleyman I., Brannagan T.H. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(7).

11. Nobile-Orazio E., Gallia F., Terenghi F., Bianco M. Comparing treatment options for chronic inflammatory neuropathies and choosing the right treatment plan. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(8):755–765. Doi: <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1340832>.

12. Schaik I.N., Eftimov F., van Doorn P. A. et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(3):245–253.

13. Muley S. A., Kelkar P., Parry G. J. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy With Pulsed Oral Steroids. *Arch. Neurol.* 2008;65(11):1460–1464. Doi: 10.1001/archneur.65.11.1460

14. Börü Ü.T., Erdoğan H., Alp R. et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high dose intravenous methylprednisolone monthly for five years: 10-Year follow up. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 118:89–93.

15. Lieverloo G. G. A., Peric S., Doneddu P. E. et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol.* 2018;265(9):2052–2059. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8948-y>.

16. Dalakas M. C. Potential biomarkers for monitoring therapeutic response in patients with CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(Suppl. 1):63–67.

17. Lünemann J. D., Nimmerjahn F., Dalakas M. C. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(2):80–89. Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneurol.2014.253> (accessed 12.05.2019).

18. 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 [Internet].* 2010;17(3):356–363. Doi: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.

19. Lunn M. P., Ellis L., Hadden R. D. et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):33–37.

20. Iijima M., Yamamoto M., Hirayama M. et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. *Neurology.* 2005;64(8):1471–1475.

21. Finsterer J., Aliyev R. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy variant with creatine-kinase elevation and vanishing effect of immunoglobulins. *Am J Case Rep.* 2017;18:834–838.

22. Hughes R. A. C., Donofrio P., Bril V. et al. Intravenous immune globulin (10 % caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):136–144.

23. Magda P., Latov N., Brannagan T. H. et al. Comparison of Electrodiagnostic Abnormalities and Criteria in a Cohort of Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1755–1759.

24. Latov N., Deng C., Dalakas M. C. et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.* 2010;67(7):802–807.

25. Kuwabara S., Misawa S., Mori M. et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):66–70.

26. Katzberg H. D., Rasutis V., Bril V. Home IVIG for CIDP: a focus on patient centred care. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(3):384–388.
27. Kuitwaard K., Hahn A. F., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1331–1336.
28. Ritter C., Bobylev I., Lehmann H. C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Change of serum IgG dimer levels during treatment with intravenous immunoglobulins. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2015;12(1):1–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-015-0361-1> (accessed 12.05.2019).
29. Grimm A., Vittore D., Schubert V. et al. Ultrasound aspects in therapy-naïve CIDP compared to long-term treated CIDP. *J Neurol.* 2016;263(6):1074–1082.
30. Vucic S., Black K., Baldassari L. E. et al. Long-term effects of intravenous immunoglobulin in CIDP. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(9):1980–1984.
31. Nakanishi T., Suzuki N., Kuragano T. et al. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(1):41–49.
32. Tombak A., Uçar M.A., Akdeniz A. et al. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Neurologic Disorders: Review of 63 Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(1):97–105.
33. Szczepiorkowski Z. M., Winters J. L., Bandarenko N. et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society of Apheresis. *Journl of Clinical Apheresis.* 2010; (25):83–177.
34. Dyck P. J., Daube J., O'Brian P. et al. Plasma Exchange in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *The New England Journal of Medicine.* 1986;314(8):461–465.
35. Hahn A. F., Bolton C. F., Pillay N. et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996;119(4):1055–1066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813270> (accessed 12.05.2019).
36. Sinanović O., Zukić S., Burina A. et al. Plasmapheresis in neurological disorders: six years experience from University Clinical center Tuzla. *F1000Research* [Internet]. 2017;6:1234. Available at: <https://f1000research.com/articles/6-1234/v1> (accessed 12.05.2019).
37. Vogl U., Leitner G., Dal-Bianco A. et al. Complete neurologic and cognitive recovery after plasmapheresis in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(9–10):384–386.
38. Order of Ministry of Health of Russian Federation from 24.12.2012 no 1537n «About standart of specialized medical help to patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy confirmation». (In Russ.).
39. Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S. et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(7):729–734.
40. Viala K., Maisonobe T., Stojkovic T. et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(1):50–56.
41. Doneddu P. E., Cocito D., Manganelli F. et al. Atypical CIDP: Diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;1:1–8.
42. Rabin M., Mutlu G., Stojkovic T. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):899–904.
43. Dyck P. J., Litchy W. J., Kratz K. M. et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* [Internet]. 1994;36(6):838–845. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=24370922> (accessed 12.05.2019).
44. Kaplan A., Brannagan T.H. Evaluation of patients with refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle and Nerve.* 2017;55(4):476–482.
45. Mahdi-Rogers M., Mccrone P., Hughes R.A.C. Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):34–9.
46. Blackhouse G., Xie F., Gaebel K. et al. Cost-Utility of Intravenous Immunoglobulin (Ivlg) Compared With Corticosteroids for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Canada. *Value Heal* [Internet]. 2009;12(7):A380–A381. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510748737> (accessed 12.05.2019).
47. Cocito D., Grimaldi S., Paolasso I. et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol.* 2011;18(12):1417–1421.
48. Mahdi-Rogers M., Brassington R., Gunn A. A. et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;(5) (CD003280). Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003280.pub5>.
49. Velardo D., Riva N., Del Carro U. et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of four cases. *J Neurol.* 2017;264(5):1011–1044.
50. Zhang Z., Zhang Z. Y., Fauser U., Schluessener H. J. FTY720 ameliorates experimental autoimmune neuritis by inhibition of lymphocyte and monocyte infiltration into peripheral nerves. *Exp Neurol.* 2008;210(2):681–690.
51. Hughes R., Dalakas M. C., Merkies I. et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(8):689–698.