

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
Кафедра неврологии и нейрохирургии

М.М. Селицкий

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2021

УДК 616.833-031.14-036.12-002-07-08(075.9)

ББК 56.12я73

С 29

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение» от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

Авторы:

Селицкий М.М., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГУО
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Ходулев В.И., врач функциональной диагностики отделения
функциональной диагностики ГУ «РНПЦ неврологии и
нейрохирургии», доктор медицинских наук, доцент

Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской
реабилитации и психиатрии УО «Гомельский государственный
медицинский университет»

Селицкий, М.М.

С 29

Хроническая воспалительная демиелинизирующая
полиневропатия: диагностика и лечение: учеб.- метод. пособие
/ М.М. Селицкий. – Минск: БелМАПО, 2021. – 41 с.

ISBN 978-985-584-616-2

В учебно-методическом пособии изложены современные представления об
этиологии и патогенезе, особенностях клинических проявлений, диагностики и лечения
хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Неврология»;
повышения квалификации врачей-неврологов, врачей функциональной диагностики, врачей
общей практики.

УДК 616.833-031.14-036.12-002-07-08(075.9)
ББК 56.12я73

ISBN 978-985-584-616-2

© Селицкий М.М., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Эпидемиологические особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии.....	6
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХВДП.....	7
Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе ХВДП.....	7
Роль гуморального звена иммунитета в патогенезе ХВДП.....	9
Фактор активации В-клеток и его роль в патогенезе ХВДП.....	10
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХВДП.....	12
Классификация ХВДП.....	12
ДИАГНОСТИКА ХВДП.....	15
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВДП.....	20
Мигательный рефлекс: физиология и его роль в диагностике патологии черепных нервов.....	25
Вспомогательные критерии диагностики ХВДП.....	27
ЛЕЧЕНИЕ ХВДП.....	31
Кортикостероиды.....	31
Иммуноглобулин человеческий нормальный.....	32
Плазмаферез.....	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	36
Тест для проверки уровня знаний.....	37
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	39

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BAFF	– фактор активации В-клеток (B-cell activation factor)
ВВИГ	– внутривенный иммуноглобулин
ВГН	– верхняя граница нормы
МР	– мигательный рефлекс
МРТ	– магнитно–резонансная томография
НГН	– нижняя граница нормы
oXВДП	– хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом
ПДЧН	– потенциал действия чувствительного нерва
ПКИГ	– иммуноглобулин для подкожного введения
ПНС	– периферическая нервная система
СГБ	– синдром Гийена – Барре
СМЖ	– спинномозговая жидкость
СПИ	– скорость проведения импульса
ХВДП	– хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
ЦНС	– центральная нервная система
ЧН	– черепные нервы
ЭНМГ	– электронейромиография

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия является одной из частых форм хронических иммуноопосредованных полиневропатий, распространенность которой значительно варьируется, в зависимости от региона. ХВДП относится к прогрессирующим заболеваниям периферической нервной системы, которое приводит к стойким двигательным, чувствительным и вегетативным нарушениям. Именно факт постепенного неуклонного прогрессирования заболевания приводит к существенному ограничению жизнедеятельности, утрате трудоспособности и профпригодности и, как следствие, к социальной дезадаптации пациентов. Уже через год от начала заболевания многие пациенты имеют черты частичной или стойкой утраты трудоспособности.

В совокупности стойкие двигательные и сенсорные нарушения, характерные для типичной формы ХВДП, приводят к формированию эмоциональных нарушений у пациентов. Тревога и депрессия являются неотъемлемыми симптомами ХВДП и приводят к психологическим проблемам на разных стадиях заболевания.

На сегодняшний день этиология и патогенез ХВДП остаются окончательно не изученными. В целом, картина по изучению иммунопатогенеза ХВДП представляется разрозненной, данные, получаемые исследователями, часто носят противоречивый характер, исследования и методики не являются стандартизированными, отсутствие общепринятых клинических критериев диагностики, особенно атипичных форм, приводит к различным интерпретациям получаемых результатов.

Исходя из анализа данных международных исследований, можно сделать вывод, что до сих пор не разработано облигатных патогномичных электрофизиологических критериев, которые бы позволяли дифференцировать разные виды демиелинизирующих полиневропатий.

Клиническая гетерогенность ХВДП, отсутствие специфических критериев заболевания, а также наличие множества атипичных форм приводят к значительным затруднениям при диагностике и, как следствие, к несвоевременному назначению терапии.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия – одна из форм аутоиммунной полиневропатии, характеризующаяся медленно прогрессирующими двигательными и чувствительными нарушениями в конечностях и (или) поражением краниальных нервов, достигающими максимума более чем за 8 недель. Долгое время заболевание рассматривали как хронический вариант синдрома Гийена – Барре (СГБ), а в отдельную

нозологическую форму эта патология выделена относительно недавно. Так, в 1975 году Dyck P.J. [с соавт.] первыми предложили термин хроническая воспалительная полирадикулоневропатия.

«Хроническая» – означает, что заболевание имеет длительный курс течения, а симптоматика может неуклонно прогрессировать и рецидивировать. Для установления диагноза хронической полиневропатии должно пройти более 8 недель от момента появления первых симптомов.

«Воспалительная» – подразумевает "воспаление" как основной механизм повреждения периферических нервов вследствие нарушения комплексной работы иммунной системы, поэтому данное заболевание также можно назвать «аутоиммунным».

«Демиелинизирующая» – характеризует тип повреждения периферических нервов, при котором преимущественно страдает миелиновая оболочка нерва.

«Полирадикулоневропатия» – означает, что патологический процесс вовлечено более одного нерва, а также корешки спинного мозга и стволы сплетений.

Эпидемиологические особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии

Недавний обзор результатов эпидемиологических исследований ХВДП, проведенный российскими исследователями в 2015 году, показал, что ХВДП является одной из частых форм хронических иммуноопосредованных полиневропатий. Согласно приведенным в нем данным распространенность ХВДП значительно варьируется в зависимости от региона и составляет 1–25,5 на 100 000 населения. В частности, распространенность ХВДП в Азиатско-Тихоокеанском регионе (на примере Японии) составляет 1,61 на 100 000 населения, в Европе – 4,18 на 100 000 населения (на основе исследований проведенных в Англии, Италии, Норвегии), в Австралии – 1–1,9 на 100 000 населения, в США – 8,9 на 100 000 населения, в России (на примере Красноярского края) – 25,5 на 100 000 населения. По данным Chiò A. [и соавт.] (Италия) заболеваемость среди мужчин примерно в 2 раза выше, чем среди женщин. На сегодняшний день представлены противоречивые данные о возрасте начала заболевания. Так, согласно Laughlin R. [и соавт.] (США), средний возраст дебюта ХВДП составляет 58 лет. В исследовании Mahdi-Rogers M. [и соавт.] (Англия) показали, что возраст начала заболевания составляет 70-79 лет. В свою очередь, Левин О.С. (Россия) указывает на возраст дебюта болезни от 45 до 55 лет. На долю

ХВДП приходится 5% в структуре всех полиневропатий и более 20% полиневропатий с неустановленной этиологией.

Вероятно, разнородность данных эпидемиологических исследований связана с отсутствием достоверных общепринятых международных критериев диагностики заболевания, низкой верификацией атипичных форм заболевания, климатогеографическими условиями, а также различными подходами к выбору дизайна исследования.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХВДП

На сегодняшний день этиология ХВДП не установлена. Вирусная, бактериальная инфекция, введение вакцин, сывороток, стресс, переохлаждение играют роль пускового фактора развития заболевания только у 20% пациентов.

Патогенез ХВДП остается окончательно не изученным. В течение последних трех десятилетий исследования аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы концентрировались преимущественно на роли Т-клеточного звена иммунитета. Вклад активированных В-клеток в эти расстройства традиционно рассматривался как вторичная реакция вследствие нарушения Т-клеточной толерантности. Согласно основной патогенетической теории развития ХВДП считается, что заболевание вызвано аномальной иммунной реакцией с участием аутореактивных Т-клеток и В-клеток, макрофагов, воспалительных цитокинов и хемокинов. Предполагается, что основной мишенью аутоиммунных реакций при ХВДП служат ганглиозиды и гликолипиды, являющиеся компонентами миелиновой оболочки, выполняющей в нерве структурную и транспортную функции.

Общая концепция патогенеза ХВДП формулируется следующим образом: секреция провоспалительных цитокинов активированными макрофагами и Т-лимфоцитами приводит к повышенной проницаемости гематоневрального барьера, через который проникают иммунокомпетентные клетки и аутоантитела. Инфильтрация миелина макрофагами и Т-лимфоцитами, а также патогенное действие аутоантител приводит к сегментарному разрушению миелина периферического нерва.

Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе ХВДП

Параллельно с изучением экспериментальных моделей полиневритов у животных, многими учеными проводятся исследования по изучению Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с ХВДП. На сегодняшний день

сформирован значительный объем данных результатов исследований, свидетельствующих о неоспоримой роли Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+) в патогенезе ХВДП. Основной областью исследований в патогенезе аутоиммунных заболеваний являются CD4+ Т-лимфоциты, но и CD8+ Т-лимфоциты могут играть патогенную роль в развитии и прогрессировании ХВДП.

Так, Csurches P.A. [и соавт.] продемонстрировали увеличение числа Т-хелперов I и II типа и повышенные уровни вырабатываемых ими цитокинов (интерферона-гамма и интерлейкина-5) в периферической крови у пациентов с ХВДП. Schneider-Hohendorf T. [и соавт.] показали наличие однотипных активированных моноклональных CD8+ Т-лимфоцитов одновременно в крови и в инфильтрате периферического нерва при ХВДП. В исследовании Супоневой Н.А. [с соавт.] продемонстрированы особенности иммунных реакций при ХВДП. Выявлено снижение числа клеток с фенотипом CD8+ и количества натуральных киллеров, что может способствовать развитию и (или) прогрессированию аутоиммунного процесса. Кроме того, у пациентов с ХВДП показано значимое снижение уровней иммуноглобулинов классов IgG и IgA.

В одном из исследований изучалось влияние внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) на иммунный статус пациентов с ХВДП. В исследовании было показано, что при длительном лечении ВВИГ уменьшается аутореактивность Т-лимфоцитов (CD8+ и CD4+) к периферическим миелиновым антигенам (P2, PMP22).

Несмотря на общепринятую концепцию, что антигеном при ХВДП выступают белки миелиновой оболочки (P0, P1, P2 и периферический миелиновый белок PMP-22), публикуются противоречивые результаты исследований. Так, английские ученые в 2009 году в своем исследовании не смогли найти подтверждение того, что пептиды белков миелина являются мишенью аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов. В свою очередь, Meyer Zu Horste G. [и соавт.] в ходе своего исследования пришли к выводу, что наряду с главными антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками и макрофагами) при аутоиммунном воспалении Шванновские клетки также презентуют молекулы антигена на своей мембране, что имеет большое значение для развития воспалительных невропатий.

Актуальным сегодня является исследование СМЖ на наличие различных иммунных биомаркеров. На сегодняшний день высказано предположение, что обнаруженные дендритные клетки в СМЖ у пациентов с ХВДП и СГБ могут выполнять функцию захвата антигенов, высвобождаемых из воспалившихся спинномозговых корешков с последующим переносом их

в локальные лимфатические узлы, где могут активироваться наивные Т- и В-клетки. Кроме того, при исследовании СМЖ у пациентов с ХВДП выявлены повышенные уровни хемокинов, таких как макрофагальный белок воспаления (MIP 3beta) – хемоаттрактант для зрелых дендритных клеток – и интерферон-гаммаиндуцированный белок-10 (IP-10) – хемоаттрактант для натуральных киллеров и Т-лимфоцитов. Также в СМЖ выявлено повышение хемокинов, относящихся к подсемейству CXС (CXCL9, CXCL10), биологический эффект которых также заключается в хемотаксисе Т-лимфоцитов.

Роль гуморального звена иммунитета в патогенезе ХВДП

В последнее время в патогенезе ХВДП значительная роль отводится гуморальному звену иммунного ответа при участии В-лимфоцитов. Доказательством роли В-клеток в патогенезе ХВДП является осаждение иммуноглобулинов и комплемента на периферических нервах, а также наличие комплемент связанных антител против миелин-ассоциированного гликопротеина (Anti-MAG) и ганглиозидов.

До сих пор исследователи не пришли к единому мнению, что первично в патогенезе аутоиммунных полиневропатий – Т-клеточная или В-клеточная регуляция аутоиммунного ответа? На экспериментальной модели мышей со спонтанной аутоиммунной полинейропатией (САП) был показан положительный эффект применения моноклонального антитела против CD19+. Авторы обнаружили прямую связь между снижением количества В-лимфоцитов и уменьшением клинических проявлений заболевания. На этом основании, был сделан вывод, что именно В-лимфоциты являются основополагающим звеном патогенеза САП.

Исследования на экспериментальных моделях животных и на людях показали подгруппу В-клеток, которые ведут себя как иммуно-регуляторные клетки, являясь источником ингибирующих цитокинов, таких как интерлейкин-10 (ИЛ-10) и трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-beta). Способность В-клеток отрицательно регулировать клеточные иммунные ответы и воспаление была описана сравнительно недавно. На животной модели у мышей Yoshizaki A. [и соавт.] (США) продемонстрировали влияние особого подтипа В-лимфоцитов (В10) на аутоиммунную реактивность, способных экспрессировать ингибиторный цитокин интерлейкин-10. Активная пролиферация и созревание В10-лимфоцитов осуществляется при участии Т-лимфоцитов через родственные связи CD40-рецептора, находящегося на поверхности В-клетки и интерлейкина-21. Увеличение пула В10-лимфоцитов у мышей приводит к значительному уменьшению симптомов экспериментального аутоиммунного

заболевания. В свою очередь, израильские исследователи выявили у человека наличие аналогичных В-регуляторных лимфоцитов, способных подавлять пролиферацию CD4 (+) Т-лимфоцитов.

Исследования аутоантител при ХВДП получили новый импульс, когда были описаны антитела против белков узла Ранвье. Антитела изотипа IgG4, направленные против паранодальных белков контактина-1 (CNTN1) и нейрофасцина-155 (NF155), определяют специфические подтипы ХВДП и имеют диагностическое и прогностическое значение.

В целом картина по изучению иммунопатогенеза ХВДП представляется разрозненной, данные? получаемые у исследователей часто носят противоречивый характер, исследования и методики не являются стандартизированными. Отсутствие общепринятых клинических критериев диагностики, особенно атипичных форм, приводит к различным интерпретациям получаемых результатов.

Фактор активации В-клеток и его роль в патогенезе ХВДП

Важным фактором, контролирующим рост, выживание, дифференцировку и созревание аутореактивных В-клеток, является **фактор активации В-клеток** (BAFF – B-cell activation factor), называемый также В-лимфоцитарный стимулятор (BLyS – B-lymphocyte stimulator). BAFF – это цитокин, относящийся к семейству фактора некроза опухоли α (ФНО α). По структуре BAFF представляет собой трансмембранный белок II типа и в определенных условиях может переходить в растворимую форму путем протеолиза. Миелоидные клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги и миелоидного происхождения дендритные клетки) являются основными продуцентами BAFF. Рецепторами для sBAFF служат BCMA (B-cell maturation antigen – В-клеточный антиген созревания), TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor – трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина) и BAFF-R (рецептор BAFF, BR3), которые экспрессируются на мембране В-клеток, плазматических клеток и отдельных субпопуляций Т-клеток. Причем экспрессия и секреция BAFF может усиливаться за счет активности провоспалительных цитокинов.

Неактивированные моноциты экспрессируют низкий уровень BAFF. Интерферон-гамма, интерферон-альфа и интерлейкин-10 повышают экспрессию BAFF на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Поэтому сигналы как от врожденного, так и от приобретенного иммунного ответа могут регулировать уровень BAFF на миелоидных клетках.

По данным исследований *in vitro*, BAFF является сильным костимулятором активации В-клеток, индуцирующим пролиферацию,

дифференцировку, выживание плазматических клеток и переключение синтеза IgG. При избыточной экспрессии BAFF защищает В-клетки от апоптоза, тем самым способствуя аутоиммунитету и развитию злокачественных новообразований. Поскольку BAFF является одним из важнейших и мощных факторов для выживания и роста В-клеток, как нормальные, так и аутореактивные В-клетки конкурируют за свободный BAFF. Показано, что уровень BAFF регулирует порог выживаемости В-клеток. Аутореактивные В-клетки не конкурентоспособны для выживания, и они в большей степени зависят от BAFF. Повышенные уровни BAFF способствуют выживанию и созреванию аутореактивных В-клеток, таким образом нарушая иммунную ауто толерантность.

В 2013 году Vic S. [и соавт.] показали, что уровни BAFF в сыворотке крови повышены у больных с ХВДП, а лечение ВВИГ привело к значительному снижению уровня сывороточного BAFF. *In vitro* показано, что ВВИГ ингибирует BAFF в моноцитах. В дальнейшем в 2014 году Ritter C. [и соавт.] в своем исследовании подтвердили повышенный уровень BAFF в сыворотке крови при ХВДП у большей части пациентов (23 человека). Кроме того, была выявлена прямая связь между уровнем BAFF в сыворотке крови и степенью тяжести клинических проявлений заболевания.

В ходе выполненного научного исследования на кафедре неврологии и нейрохирургии БелМАПО в 2014-2017 годах было установлено, что:

1. Уровень цитокина BAFF в сыворотке крови у пациентов с ХВДП статистически выше, чем у пациентов группы контроля.

2. Уровень цитокина BAFF сыворотки крови обратно пропорционален степени и распространенности двигательных нарушений при ХВДП.

3. Уровень цитокина BAFF в сыворотке крови более 289,0 пг/мл является диагностически значимым критерием, позволяющим дифференцировать пациентов основной группы от пациентов группы контроля.

4. Уровень цитокина BAFF в СМЖ более 57,9 пг/мл является диагностически значимым критерием, позволяющим дифференцировать пациентов основной группы от пациентов группы контроля.

5. Уровень цитокина BAFF сыворотки крови более 602,7 пг/мл является диагностически значимым критерием для выявления пациентов в активной фазе заболевания.

Таким образом, определение уровней BAFF у пациентов с ХВДП в сыворотке крови и СМЖ является важным этапом для диагностики заболевания, определения его активности и, как следствие, назначения своевременного патогенетического лечения.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХВДП

Классификация ХВДП

По этиологии:

- ✓ Первичная (идиопатическая)
- ✓ Вторичная (на фоне заболеваний с возможным поражением периферических нервов: злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани и крови, инфекции и др.)

По течению:

- ✓ Прогрессирующее течение (неуклонное или ступенеобразное прогрессирование симптомов)
- ✓ Рецидивирующее течение
- ✓ Стационарное течение
- ✓ С острым или подострым началом (встречается редко)

По клиническим проявлениям:

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

✓ Атипичные формы ХВДП:

- преимущественно дистальная симметричная форма – сенсорные и двигательные нарушения локализуются только в дистальных отделах конечностей (дистальная приобретенная симметричная демиелинизирующая полиневропатия);

- асимметричная форма – сенсорные и двигательные нарушения асимметричны или локализуются в области иннервации отдельных нервов (мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная невропатия, синдром Льюиса — Самнера);

- парепаретическая форма (с преимущественным вовлечением нижних конечностей);

- фокальная форма – сенсорные и двигательные нарушения локализуются в области иннервации плечевого или пояснично-крестцового сплетения, или одного и более периферических нервов в одной верхней или нижней конечности);

- моторная форма – исключительно двигательные нарушения;

- сенсорная форма – исключительно чувствительные нарушения (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию).

Основным клиническим отличием ХВДП является динамика прогрессирования неврологической симптоматики. Прогрессирование двигательных и/или чувствительных нарушений при ХВДП происходит медленно, на протяжении нескольких месяцев (более 8 недель). Течение заболевания у трети пациентов имеет монофазный медленно прогрессирующий характер, примерно у такой же части больных отмечается ступенеобразное прогрессирование, а в 12-47% случаев, по данным разных авторов, имеет место рецидивирующее течение. При этом тип течения может меняться, так рецидивирующее течение на ранних этапах может со временем перейти в медленно нарастающее прогрессирование.

Период предвестников ХВДП может составлять от 6 до 10 месяцев, когда появляются непостоянные сенсорные нарушения в конечностях, чаще в виде онемения, парестезий, крампи, которые после ночного сна, выходных, отпуска могут улучшаться. У части больных заболевание начинается с медленно прогрессирующей слабости и утомляемости в дистальных или проксимальных отделах ног, иногда с атаксии.

Период развития параличей при ХВДП характеризуется нарастанием симметричной слабости, как в дистальных, так и в проксимальных отделах ног и/или рук. Выраженная слабость не всегда сопровождается пропорциональной атрофией мышц. Снижается мышечный тонус. Как правило, слабость мышц конечностей симметрична, распространяется по восходящему типу. По мере прогрессирования болезни нарушается мелкая моторика рук и возникают связанные с ней сложности с самообслуживанием. Пациенты постепенно теряют способность писать, передвигаться на большие расстояния, начинают использовать вспомогательные средства (трость, ходунки, кресло-каталка), нуждаются в посторонней помощи.

Сухожильно-периостальные рефлексy в конечностях угасают, наиболее часто выявляется отсутствие ахилловых рефлексy.

Болезненность нервных стволов и симптомы корешкового натяжения встречаются у половины больных. Чувствительные

нарушения встречаются почти у всех больных, редко отмечается чисто моторная форма. Расстройства чувствительности носят полиневритический характер в форме "перчаток" и "носков", в большей степени может страдать глубокая чувствительность с развитием сенситивной атаксии. У пациентов с выраженными чувствительными нарушениями может наблюдаться постурально-кинетический тремор рук.

В ряде случаев в симптомокомплекс ХВДП входит нейропатический болевой синдром. Пациенты отмечают болезненные парестезии, чувство жжения, «ползание мурашек» в дистальных отделах рук и ног. Эти жалобы меняются по своей интенсивности в течение дня и, как правило, усиливаются вечером и ночью.

На высоте развития заболевания могут появляться симптомы поражения черепных нервов, чаще лицевого, глазодвигательного и бульбарных. Для ХВДП не характерны тазовые нарушения, редко встречаются пирамидные симптомы – симптом Бабинского, гиперрефлексия. Более часто на МРТ выявляются немые очаги демиелинизации.

Известно, что полиневритический синдром является не только клинической картиной различных полиневропатий как отдельных нозологических форм, но и составляющей частью синдрома комплекса большого числа неврологических заболеваний. Поэтому диагноз ХВДП устанавливается методом исключения. Дифференциально-диагностический ряд включает различные заболевания (EFNS/PNS, 2010):

- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- нейроборрелиоз;
- лимфома;
- остеосклеротическая миелома, POEMS-синдром;
- синдром Кроу–Фуказа, болезнь Кастлемана;
- моноклональная гаммапатия неопределенного значения;
- хронический активный гепатит, гепатит С;
- воспалительные заболевания кишечника;
- болезни соединительной ткани (волчанка, васкулиты и др.);
- трансплантация костного мозга и органов;
- демиелинизация центральной нервной системы;
- нефротический синдром;
- сахарный диабет;
- наследственная нейропатия;
- тиреотоксикоз.

ДИАГНОСТИКА ХВДП

Несмотря на множество научных публикаций за последние 10-15 лет, посвященных ХВДП, диагностика этой нозологии часто оказывается сложной из-за клинической гетерогенности заболевания, многоочаговости поражения, отсутствия общепринятых критериев диагностики. Большинство специалистов в области заболеваний ПНС пришли к консенсусному мнению, что ХВДП следует подозревать во всех случаях прогрессирующей симметричной или асимметричной полирадикулоневропатии, характеризующейся рецидивирующим или прогрессирующим течением на протяжении более 2 месяцев.

Диагностика полиневритического синдрома традиционно основывается на данных ЭНМГ и клинической картины, для которой характерны симптомы множественного поражения периферических нервов. При этом ЭНМГ позволяет объективизировать жалобы пациента, определяя степень, уровень и характер поражения периферических нервов.

Для того чтобы установить ту или иную нозологическую форму полиневропатии, необходимо, чтобы имеющиеся клинические симптомы, инструментальные данные и лабораторные показатели соответствовали критериям диагностики конкретного заболевания.

Для диагностики ХВДП используются различные международные критерии, которые периодически меняются и дополняются (А.Н. Ropper [et al.], 1991; criteria of the American Academy of Neurology – AAN, 1991; G. Walton [et al.], 1994; INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) – criteria, 2001; Saperstein Criteria, 2001; EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society) – criteria, 2010), что указывает на их недостаточную достоверность.

На сегодняшний день наибольшее распространение получили три группы критериев диагностики ХВДП: 1) критерии, предложенные рабочей группой Европейской Федерации Неврологических Сообществ/Европейского Общества по изучению ПНС (EFNS/PNS, 2010), 2) критерии диагностики Американской академии неврологии (AAN, 1991) и 3) критерии группы по изучению причин и лечения воспалительных невропатий (INCAT, 2001).

Критерии EFNS/PNS, 2010 включают три раздела: клинические критерии, электродиагностические критерии и признаки, поддерживающие диагноз. В таблице 1 представлены клинические критерии диагностики ХВДП, которые включают признаки для типичной и атипичных форм заболевания, а также критерии, исключающие диагноз.

Таблица 1. – Клинические критерии диагностики ХВДП (EFNS/PNS, 2010)

Варианты	Критерии
Типичная ХВДП	<ul style="list-style-type: none"> • хроническая прогрессирующая или рецидивирующая симметричная проксимальная и дистальная слабость во всех конечностях • нарушения чувствительности во всех конечностях • отсутствие или значительное снижение рефлексов во всех конечностях • развитие симптомов в течение более 2 месяцев • возможное поражение черепных нервов
Атипичная ХВДП (рассматривается в рамках ХВДП, но с различными особенностями)	<p>Подразумевает выделение одной из нижеперечисленных форм, остальные характеристики соответствуют типичной ХВДП (сухожильные рефлексы в непораженных конечностях могут быть нормальными):</p> <ul style="list-style-type: none"> • преимущественно дистальная форма • асимметричная форма • фокальная форма • изолированная двигательная форма • изолированная сенсорная форма
Критерии, исключающие ХВДП:	<ul style="list-style-type: none"> • существенные нарушения работы сфинктеров; • наличие болезни Лайма, дифтерии; прием лекарственных препаратов или токсических веществ, способных вызвать невропатию; • наследственная демиелинизирующая невропатия; • мультифокальная моторная невропатия; • IgM-моноклональная гаммопатия с высоким титром антител к миелинассоциированному гликопротеину; • другие причины демиелинизирующей невропатии, включая ROEMS-синдром, остеосклеротическую миелому, диабетическую и недиабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексопатию, лимфому или амилоидоз.

Клинические критерии диагностики EFNS/PNS, 2010 подразумевают наличие сенсомоторного дефицита во всех четырех конечностях для постановки диагноза типичной формы ХВДП вне зависимости от стадии заболевания. Для верификации фокальной формы, которая относится к атипичному варианту течения, необходимо вовлечение одной конечности в результате поражения плечевого или пояснично-крестцового сплетения, или одного и более периферических нервов на одной конечности. Таким образом,

наличие у пациента парапареза не относится ни к одному из предложенных вариантов ХВДП.

В свою очередь, согласно критериям диагностики ААН, 1991 и INCAT, 2001, для выставления диагноза типичной формы ХВДП достаточно наличие характерной клинической картины более чем в одной конечности без учета симметричности процесса (Таб. 2). В результате остается нерешенным вопрос: наличие у пациента парапареза – это типичное или атипичное течение заболевания? Возможно, это только стадия развития заболевания и данная клиническая картина не является формой ХВДП.

Таблица 2. Клинические критерии диагностики ХВДП ААН, 1991 и INCAT, 2001.

Клинические признаки	Критерии ААН	Критерии INCAT
Клиническое течение	Сенсомоторный дефицит с вовлечением более чем одной конечности	Прогрессирующий или рецидивирующий сенсомоторный дефицит с вовлечением более чем одной конечности
Продолжительность (месяцы)	2 и более месяцев	Более 2 месяцев
Рефлексы	Снижены или отсутствуют	Снижены или отсутствуют

В настоящее время многими исследователями поднимается вопрос о наличии других атипичных форм ХВДП, таких как ХВДП с острым началом (оХВДП) и ХВДП с поражением ЦНС. Их нозологическая принадлежность и подходы к терапии дискутируются.

Наиболее схожим с оХВДП заболеванием по клинической картине и данным ЭНМГ является СГБ. На сегодняшний день их основной разграничительной чертой является только длительность прогрессирования неврологических симптомов. Так, для типичной формы ХВДП свойственно развитие симптоматики не менее 8 недель от начала заболевания, а для СГБ характерно прогрессирование симптомов не более чем в течение 4 недель (Таблица 3).

Однако в современной литературе описаны случаи клинического течения ХВДП, которое начиналось достаточно остро. Большинство авторов полагают, что подобная фенокопия представляет атипичную форму заболевания, которая названа оХВДП. По данным Ruts L. [и соавт.], частота

этой формы может достигать 16% от всех случаев ХВДП. С другой стороны, СГБ может протекать с рецидивами или иметь волнообразное изменение клинической картины на протяжении всего лечения, что сближает его с ХВДП. В свою очередь, Европейские рекомендации 2010 года подразумевают постановку диагноза оХВДП в случае наличия трех и более рецидивов.

Таблица 3. – Дифференциальная диагностика ХВДП и СГБ

Признаки	СГБ	ХВДП
1. Прогрессирующая мышечная слабость в ногах и/или руках	++	++
2. Вовлечение черепных нервов	++	+
3. Отсутствие или угасание сухожильных рефлексов	++	++
4. Длительность прогрессирования симптомов	< 4 нед	> 8 нед
5. Относительная симметричность поражения	++	++
6. Нарушение чувствительности по полиневритическому типу	++	++
7. Вегетативные нарушения	++	+
8. Белково-клеточная диссоциация	++	+
9. Дыхательные нарушения	++	±
10.ЭНМГ-признаки демиелинизации и/или аксонального повреждения	++	++

Вопрос дифференциальной диагностики оХВДП и СГБ обсуждается современным научным международным сообществом. В 2015 году японские авторы попытались выявить клинические особенности оХВДП, сравнив две группы пациентов (оХВДП и СГБ). Результатами работы показано, что пациенты с оХВДП имели более выраженные сенсорные нарушения, а развитие вегетативной и дыхательной недостаточности, нарушение функции лицевого нерва, предшествующее инфекционное заболевание были менее частыми. При этом различий в ЭНМГ-данных между двумя группами пациентов этими исследователями не было выявлено. Российскими авторами, напротив, описан клинический случай оХВДП, сопровождающийся дыхательной недостаточностью. При этом авторы описывают значительные трудности в дифференциальной диагностике и лечении молодой пациентки, которой первоначально был выставлен диагноз СГБ. Представив описание

трех случаев оХВДП, Anadani M. и Katirji B. делают вывод, что все случаи СГБ необходимо наблюдать в восстановительном периоде и выполнять контрольную ЭНМГ для своевременного изменения диагноза на оХВДП. Таким образом, на ранней стадии заболевания невозможно определенно сказать, с каким заболеванием невролог столкнулся – СГБ или оХВДП, и лишь тщательный мониторинг клинической картины и сроков прогрессирования заболевания позволяет дифференцировать эти две нозологические формы.

Вторая, наиболее обсуждаемая, атипичная форма ХВДП, которая не упомянута в критериях EFNS/PNS 2010, представляет собой патологический процесс, одновременно протекающий в миелине ЦНС и ПНС. По данным разных авторов, может вовлекаться миелин как головного мозга, так и спинного мозга. Считается, что клинические признаки поражения ЦНС при ХВДП встречаются в 20 % случаев, а с учетом инструментальных методов диагностики (очаги демиелинизации на МРТ, изменение зрительных вызванных потенциалов) показатель вовлеченности ЦНС значительно выше. Обсуждаются три потенциальных гипотезы одновременного вовлечения миелина ПНС и ЦНС:

1) наличие общей аутоиммунологической реактивности против миелиновых антигенов или эпитопов, присутствующих как в ЦНС, так и в ПНС;

2) на фоне иммуномодулирующего лечения (прим. В-интерферон) усиливается генерализация аутоиммунного процесса;

3) одновременное вовлечение миелина ПНС и ЦНС может быть случайным.

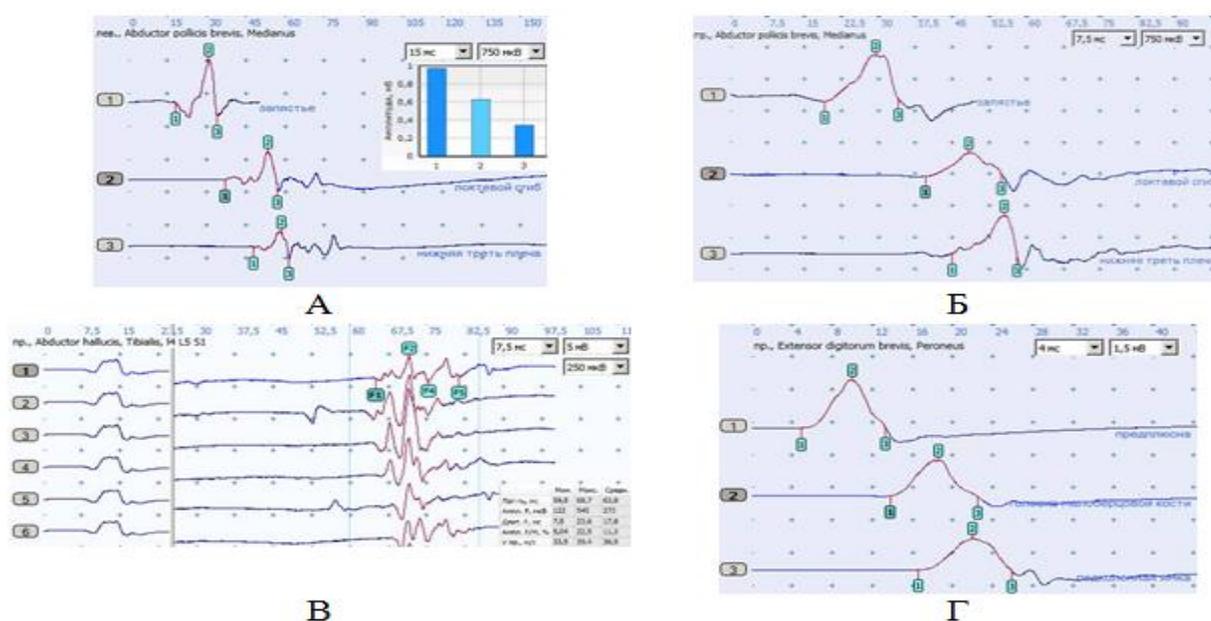
Данные клинические особенности определяют необходимость учитывать ХВДП при дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

Таким образом, типичная клиническая картина ХВДП не является высокоспецифичной для этой патологии, а представляет собой, по существу, полиневритический синдром, свойственный и для других полиневропатий. Поэтому только комплексный анализ клинической картины заболевания с другими методами диагностики, инструментальными и лабораторными, позволяет повысить достоверность диагноза. Наличие большого разнообразия и высокой частоты встречаемости атипичных форм предполагает поиск единого маркера заболевания, который бы обобщал все формы и подтипы в единую нозологию. На сегодняшний день этим маркером является наличие признаков демиелинизации периферических нервов, выявляемых с помощью ЭНМГ, специфичность которого, к сожалению, остается невысокой.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВДП

Основополагающим методом диагностики ХВДП в рутинной клинической практике по-прежнему является ЭНМГ в сочетании с клинической картиной. По патоморфологическим изменениям выделяют демиелинизирующий и аксональный типы поражения периферических нервов. При проведении ЭНМГ выделяют характерные признаки для каждого из них.

Так, *при поражении миелиновой оболочки* снижается или блокируется проведение импульсов по нерву. Для демиелинизирующего типа характерно наличие полифазного М-ответа, увеличение длительности М-ответа, снижение скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам, наличие блоков проведения возбуждения по моторным волокнам. Значительно увеличивается дистальная латентность М-ответа (ДЛ), в то же время для аксонального поражения, как правило, ДЛ не изменяется или изменяется незначительно. При оценке показателей F-волны выявляется снижение амплитуды и увеличение латентности. Возможно полное выпадение F-волны.



- А — частичный блок проведения
- Б — снижение СПИ
- В — увеличение латентности F-волн
- Г — аномальная хронодисперсия М-ответа

Рис. 1 – ЭНМГ признаки демиелинизации

При аксональном поражении нарушается трофика аксона и аксональный транспорт, что ведет к нарушению возбудимости аксона и, соответственно, невозможности его активации в зоне поражения и дистальнее нее. Нарушение возбудимости аксона приводит к неспособности проводить по нему возбуждение. При проведении ЭНМГ выявляют падение амплитуды дистального М-ответа при относительно сохранной скорости проведения импульса по нерву и формы М-ответа. Особенностью воспалительных полиневропатий является характерная для них сегментарная демиелинизация, которая приводит к снижению проведения импульса по высокопроводящим и низкопроводящим волокнам.

Потенциал действия чувствительного нерва (ПДЧН) имеет диагностическое значение для определения первичности аксонального процесса на ранней стадии. Отсутствие ПДЧН или его снижение со срединного нерва, но его регистрация с икроножного нерва характерно для первично демиелинизирующего процесса. Учитывая, что при ХВДП часто встречается сопутствующая невропатия срединного нерва, обусловленная синдромом запястного канала, Tamura N. [и соавт.] в 2005 году предложили оценивать сенсорный ответ с поверхностного лучевого нерва.

Кроме того, выделяют смешанный тип поражения периферических нервов, при котором имеются признаки как аксонального, так и демиелинизирующего поражения нейрона. Несмотря на большое количество ЭНМГ-признаков поражения периферического нерва, не всегда удаётся достоверно определить тип поражения нейрона. Поэтому постоянно дополняются, разрабатываются новые электродиагностические критерии для лучшей диагностики ХВДП. Электрофизиологические критерии ХВДП, разработанные в 2010 году (EFNS/PNS), являются наиболее чувствительными в диагностике заболевания (Таб. 4).

Основные электродиагностические критерии ХВДП определяются при исследовании моторных волокон периферических нервов, в то время как патологические изменения, выявляемые при исследовании сенсорных волокон, относятся к второстепенным критериям и играют лишь вспомогательную роль.

К ним относятся:

а) снижение амплитуды сенсорного потенциала действия при исследовании срединного (при исключении синдрома запястного канала) или лучевого нерва при нормальной амплитуде сенсорного потенциала действия при исследовании икроножного нерва;

б) снижение скорости распространения возбуждения менее 80% НГН (менее 70%, если амплитуда сенсорного потенциала действия менее 80% НГН);

с) повышение латентности соматосенсорных вызванных потенциалов при отсутствии патологии ЦНС.

Таблица 4. – Электрофизиологические критерии ХВДП (EFNS/PNS, 2010)

Тип	Характеристика
I. Достоверный	<p>а) Увеличение моторной дистальной латентности двух нервов на $\geq 50\%$ ВГН (при исключении синдрома запястного канала).</p> <p>б) Уменьшение СРВ по моторным волокнам в двух нервах на $\geq 30\%$ НГН.</p> <p>с) Увеличение латентности F-волн в двух нервах на $\geq 30\%$ ВГН (на $\geq 50\%$, если амплитуда дистального М-ответа менее 80% НГМ).</p> <p>д) Отсутствие F-волн в двух нервах при наличии дистального М-ответа, амплитуда которого превышает нижнюю границу нормы на $\geq 20\%$ + ≥ 1 другой признак демиелинизации в ≥ 1 нерве.</p> <p>е) Частичный блок проведения по двигательным волокнам: уменьшение амплитуды проксимального М-ответа на $\geq 50\%$ по сравнению с амплитудой дистального М-ответа, если амплитуда дистального М-ответа $\geq 20\%$ НГН, в двух нервах, или в одном нерве + ≥ 1 другой признак демиелинизации в ≥ 1 нерве.</p> <p>ф) Аномальная временная дисперсия (увеличение продолжительности негативного пика М-ответа при проксимальной и дистальной стимуляции свыше 30%) в ≥ 2 нервах.</p> <p>г) Увеличение продолжительности дистального М-ответа (интервала между началом первого негативного пика и точкой пересечения изолинии последнего негативного пика) в ≥ 1 нерве (срединный нерв $\geq 6,6$ мс, локтевой нерв $\geq 6,7$ мс, малоберцовый нерв $\geq 7,6$ мс, большеберцовый нерв $\geq 8,8$ мс) + ≥ 1 другой признак демиелинизации в ≥ 1 другом нерве.</p>

Тип	Характеристика
II. Вероятный	Уменьшение амплитуды проксимального М-ответа на $\geq 30\%$ в сравнении с дистальным М-ответом (за исключением большеберцового нерва), если дистальный М-ответ $\geq 20\%$ НГН, в двух нервах, либо в одном нерве + ≥ 1 другой признак демиелинизации в ≥ 1 другом нерве.
III. Возможный	Любой из признаков, перечисленных в критериях (a-g), но выявленный только в 1 нерве.

** Результаты исследования любого нерва удовлетворяют одному любому критерию (a-g).*

ЭНМГ должна быть выполнена по определенным правилам, а полученные данные сопоставлены с электрофизиологическими критериями ХВДП. Необходимо, чтобы температура кожи в области ладони составляла не менее $+33^{\circ}\text{C}$, а в области наружной лодыжки – не менее $+30^{\circ}\text{C}$. Правила обследования пациента с подозрением на ХВДП заключаются в том, что тестирование сначала проводят на одной половине тела, при этом исследуют срединный, локтевой (стимуляция ниже локтя), малоберцовый (стимуляция ниже головки малоберцовой кости) и большеберцовый нервы. Если между результатами исследования и представленными критериями имеются несоответствия, тестирование выполняют на другой половине тела (исследуют те же нервы) и/или осуществляют двустороннюю стимуляцию локтевого и срединного нервов в области подмышечной впадины и в точке Эрба. Блок проведения по моторным волокнам локтевого сустава не учитывается, он считается вероятным при снижении амплитуды М-ответа при стимуляции в области запястья по сравнению с амплитудой в точке Эрба не менее чем на 50 %.

Следует обратить внимание, что первоначальный протокол обследования пациента с подозрением на ХВДП может включать 4 двигательных нерва. Однако чувствительность представленных критериев можно повысить путем расширения объема исследования до 5 и более двигательных нервов, стимуляции коротких ветвей плечевого сплетения, анализа чувствительных нервов. Если клинический диагноз ХВДП не вызывает сомнения, а полученные электрофизиологические данные не удовлетворяют соответствующим критериям, рекомендуется повторить ЭНМГ через некоторое время. В свою очередь, очевидными недостатками электрофизиологических критериев EFNS/PNS 2010 является их невысокая специфичность, громоздкость и сложность восприятия.

Согласно электрофизиологическим *критериям ААН* для постановки диагноза ХВДП необходимо соблюдение 3 из 4 нижеперечисленных условий:

1) снижение СРВ по двум и более двигательным нервам (ниже 80% от НГН при амплитуде М-ответа более 80% НГН либо ниже 70% от НГН при амплитуде М-ответа менее 80% НГН);

2) частичные блоки проведения более чем в одном двигательном нерве, которые определяются как разница величин длительности М-ответа в проксимальных и в дистальных участках нерва менее 15% в сочетании со снижением площади негативного пика М-ответа более чем на 20% или как разница величин амплитуды М-ответов в дистальном и в проксимальном участках более 20%;

3) удлинение дистальных двигательных латенций в двух и более нервах более 25% от ВГН при амплитуде М-ответа более 80% от НГН либо более 50% от ВГН при амплитуде М-ответа менее 80% от НГН;

4) отсутствие F-волн или увеличение их минимальной латенции в двух и более двигательных нервах более 20% от ВГН при амплитуде М-ответа более 80% от НГН либо более 50% от ВГН при амплитуде М-ответа менее 80% от НГН.

Группа по изучению причин и лечения воспалительных невропатий (*INCAT*) в 2001 году разработала электрофизиологические критерии, основанные на критериях ААН. Для постановки достоверного диагноза ХВДП должен быть выполнен один из трёх перечисленных пунктов:

1. Изменения в двух и более двигательных нервах:

а) частичный блок проведения как разница величин амплитуды М-ответов в дистальном и в проксимальном участках более 20%;

б) нарушение временной дисперсии в виде разницы величин длительности М-ответа в проксимальных и в дистальных участках нерва менее 15% в сочетании со снижением площади негативного пика М-ответа более чем на 20%;

Плюс изменения в одном другом двигательном нерве

в) снижение СПИ ниже 80% от НГН при амплитуде М-ответа более 80% НГН либо ниже 70% от НГН при амплитуде М-ответа менее 80% НГН или

г) удлинение дистальной двигательной латенции более 25% от ВГН при амплитуде М-ответа более 80% от НГН либо более 50% от ВГН при амплитуде М-ответа менее 80% от НГН или

д) увеличение минимальной латенции F-волны более 20% от ВГН при амплитуде М-ответа более 80% от НГН, либо более 50% от ВГН при амплитуде М-ответа менее 80% от НГН.

2. При отсутствии частичного блока проведения или нарушения временной дисперсии должны быть выполнены условия, указанные в подпунктах в – г, в трёх и более двигательных нервах.

3. Если изменения, указанные в подпунктах в) – г), имеются только в двух двигательных нервах, то для установки достоверного диагноза необходимо гистологическое подтверждение демиелинизации.

Большинство исследователей полагают, что критерии INCAT являются более чувствительными по сравнению с критериями AAN, однако объективные данные, подтверждающие этот факт, до сих пор не представлены.

Постоянно ведётся работа над усовершенствованием электрофизиологических критериев ХВДП. Высокую чувствительность увеличения длительности дистального М-ответа при ХВДП продемонстрировала группа японских исследователей в 2009 году. Они предложили использовать эту особенность в качестве дополнительного электрофизиологического критерия демиелинизирующих невропатий.

Американскими исследователями Hanineva A. [и соавт.] в 2015 году, показано, что для более достоверной постановки диагноза необходимо выполнять ЭНМГ минимум на 3-х конечностях, особенно в случаях атипичного течения заболевания.

Мигательный рефлекс: физиология и его роль в диагностике патологии черепных нервов

На сегодняшний день подробно описаны основные компоненты мигательного рефлекса (MP), а также их нормальные отклонения. Компонент R1 представляет собой моносинаптическую часть MP, которая образуется первой ветвью тройничного нерва (афферентная часть рефлекторной дуги), собственным ядром тройничного нерва, с которого импульс переключается на мотонейроны ядра лицевого нерва, и собственно лицевым нервом (эфферентная часть рефлекторной дуги). Компонент R2 образуется в результате прохождения импульса по полисинаптической рефлекторной дуге, которая включает следующие звенья: тройничный нерв – спинальное ядро тройничного нерва – вставочные интернейроны заднего продольного пучка – мотонейроны ядра лицевого нерва с двух сторон – лицевые нервы с двух сторон. Компонент R3 представляет собой также билатеральный полисинаптический ответ, в реализации которого принимают участие интернейронные ансамбли ретикулярной формации ствола головного мозга с вовлечением структур ноцицептивного контроля на уровне околоспинального серого вещества.

Общепринятым является использование методики МР для верификации патологии тройничного или лицевого нерва, о чем свидетельствуют многочисленные публикации исследователей разных стран.

Известно, что поражение ЧН при ХВДП встречается примерно в 15-25% случаев преимущественно лицевого, в меньшей степени тройничного, группы бульбарных и глазодвигательных нервов. В практике поражение ЧН при ХВДП оценивается только клинически, что часто приводит к субъективным выводам. Объективизация этих нарушений с помощью исследования МР, позволяет определить нарушения не только на клинической, но и на доклинической стадии заболевания. Кроме того, в случаях выраженной вторичной аксональной дегенерации периферических нервов (крайне низкий М-ответ или его отсутствие), когда невозможно определить основные критерии демиелинизации (СПИ, блоки проведения, латентность и длительность М-ответа), дополнительное проведение методики исследования МР может оказаться полезным. В подтверждение этого, в 2017 году Wang W. и соавт. опубликовали результаты исследования пациентов с тяжелыми наследственными полиневропатиями. Учитывая выраженные изменения в периферических нервах у данной группы пациентов, при проведении стимуляционной ЭНМГ достоверно определить тип поражения (первично демиелинизирующий или аксональный) было затруднительно. С помощью методики исследования МР авторам удалось определить первичный характер поражения при данной патологии.

По данным некоторых авторов, при ХВДП увеличивается латентность R1 и R2 компонентов МР, что может служить дополнительным электродиагностическим критерием (Рис. 2).

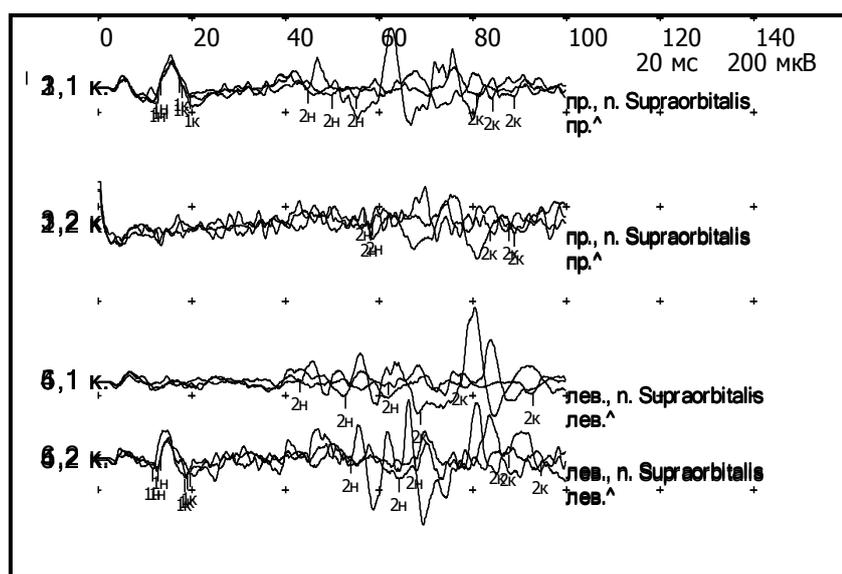


Рис. 2 – Пример регистрации МР у пациента с ХВДП

В свою очередь нами также были исследованы компоненты МР у пациентов с ХВДП. При статистической обработке полученных результатов определен пороговый уровень латентности R1 компонента (более 12,3 м/с), имеющий высокую чувствительность и специфичность (Рис. 3).

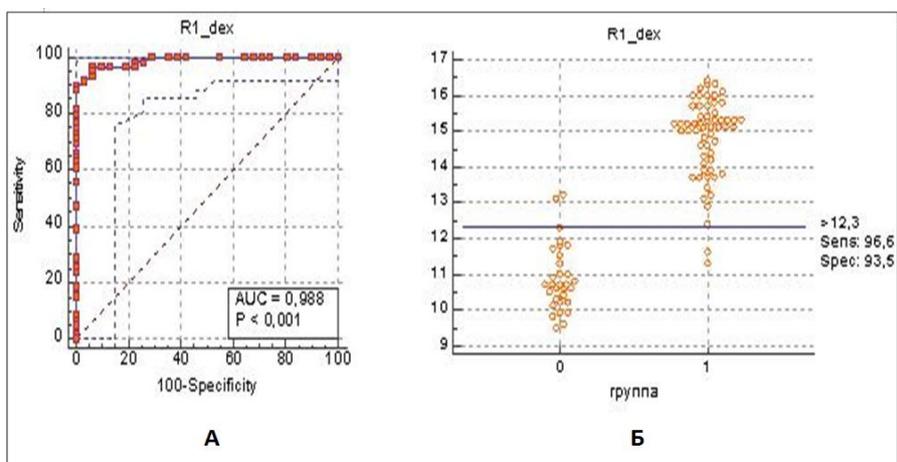
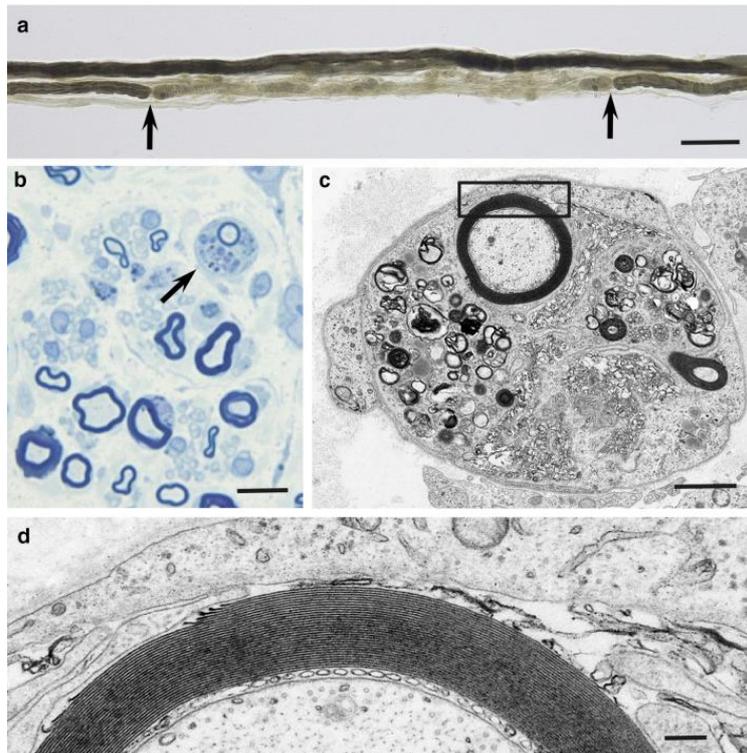


Рис. 3 – ROC-кривая (А) и пороговый уровень (Б) латентности R1 компонента МР у пациентов с ХВДП

Вспомогательные критерии диагностики ХВДП

В 2010 году Европейской Федерацией Неврологических Обществ (EFNS/PNS) разработаны вспомогательные критерии диагностики (признаки, поддерживающие диагноз), но даже их использование вызывает определённые трудности в постановке правильного диагноза. К ним относятся:

- увеличение содержания белка в СМЖ при числе лейкоцитов <10/мм³;
- при проведении МРТ – накопление гадолиния и/или гипертрофия «конского хвоста», пояснично-крестцовых или шейных корешков спинного мозга, или плечевого или пояснично-крестцового сплетения;
- нарушение электрофизиологии сенсорных ответов по крайней мере в одном нерве;
- увеличение латентности соматосенсорных вызванных потенциалов без наличия патологии центральной нервной системы;
- объективное клиническое улучшение в результате иммуномодулирующего лечения;
- биопсия нерва: доказательства демиелинизации и/или ремиелинизации по данным электронной микроскопии или анализа расщепленных нервных волокон (teased fiber analysis).



- a. расщепленные нервные волокна с участками демиелинизации в результате фагоцитоза макрофагами
- b. макрофаги, окружающие миелинизированные волокна
- c. макрофаги содержат остатки миелина в своей цитоплазме
- d. прилегающие к цитоплазме макрофагов слои миелиновых пластинок становятся нечеткими в результате их разрушения

Рис. 4 – Биопсия икроножного нерва, полученная от пациента с типичной формой ХВДП.

Отсутствие того или иного вспомогательного критерия не исключает диагноз ХВДП. В 2013 году японские авторы (Tanaka K. [и соавт.]) в своем исследовании не нашли существенного различия диаметра нервных корешков между пациентами с ХВДП и группой контроля. Однако накопление контраста невральными структурами было подтверждено (Рис. 5).

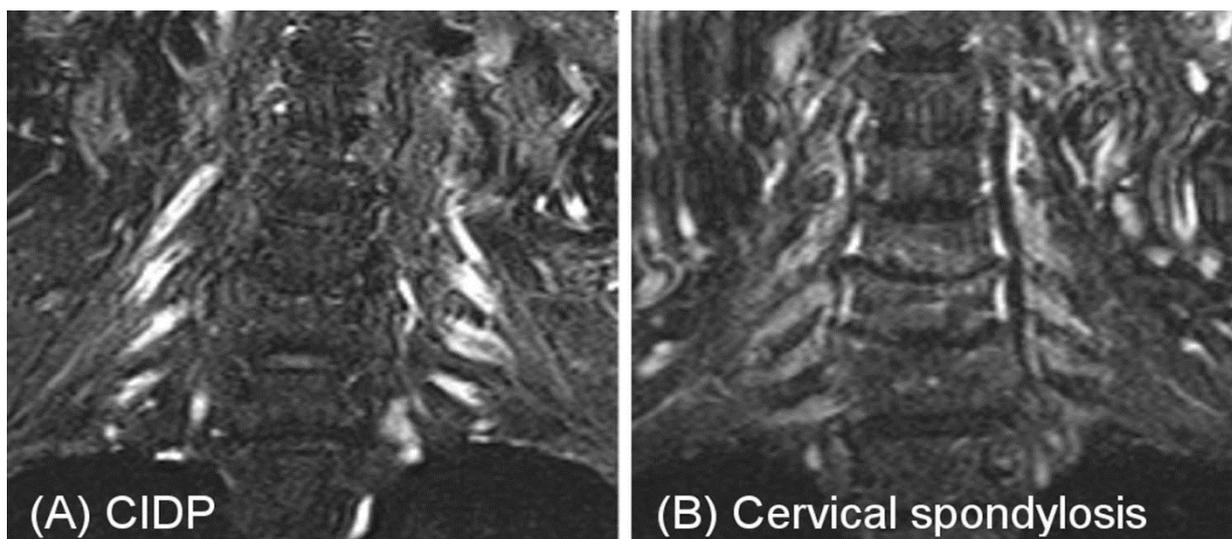


Рис. 5 – Накопление контраста корешками шейного и плечевого сплетений при выполнении МРТ у пациента с ХВДП.

Кроме того, в литературе описаны случаи ХВДП, когда имеется гипотрофия нервных корешков плечевого сплетения (Рис.6).

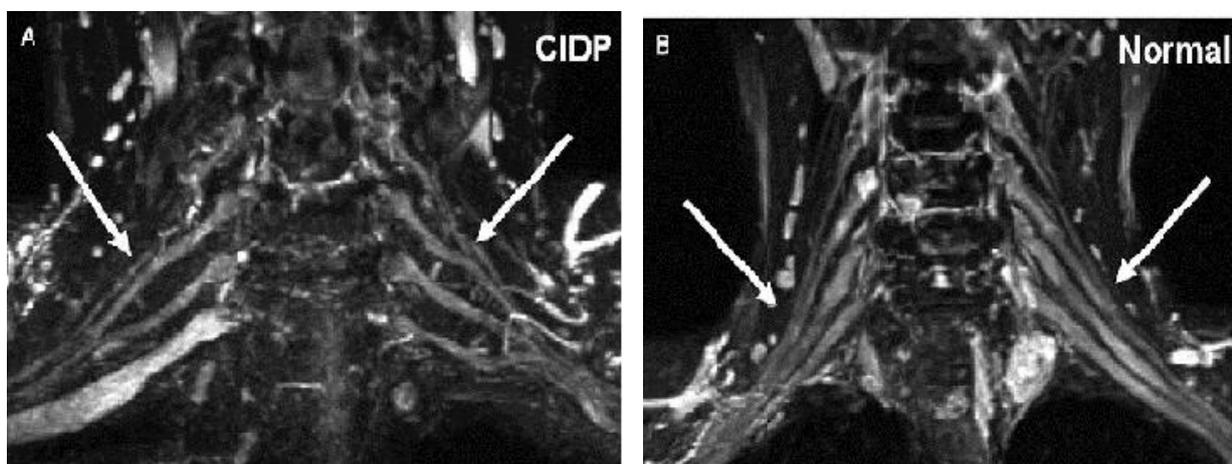


Рис. 6 – Гипотрофия нервных корешков плечевого сплетения у пациента с ХВДП.

Еще одним дополнительным вспомогательным критерием является гипертрофия периферических нервов, выявляемая при ультразвуковой диагностике. Группой российских исследователей в 2014 г. было показано статистически значимое различие диаметров периферических нервов у пациентов с ХВДП по сравнению с группой контроля.

Таким образом, совокупность клинических, инструментальных и лабораторных данных позволяет установить диагноз ХВДП с большей или меньшей степенью вероятности, отнеся его в категорию достоверной, вероятной, возможной и ХВДП, ассоциированной с сопутствующими заболеваниями (Таб. 5).

Таблица 5. – Категории диагноза ХВДП (EFNS/PNS, 2010)

Диагностические категории ХВДП	
Достоверная ХВДП	Клинически типичная или атипичная ХВДП, отсутствие критериев исключения + ЭНМГ критерий 1; или: вероятная ХВДП + не менее 1 поддерживающего признака; или: возможная ХВДП + не менее 2 поддерживающих признаков
Вероятная ХВДП	Клинически типичная или атипичная ХВДП, отсутствие критериев исключения + ЭНМГ критерий 2; или: возможная ХВДП + не менее 1 поддерживающего признака
Возможная ХВДП	Клинически типичная или атипичная ХВДП, отсутствие критериев исключения + ЭНМГ критерий 3
ХВДП, ассоциированная с какой-либо патологией	Достоверная, вероятная или возможная ХВДП + сопутствующее заболевание

В настоящее время о ХВДП следует говорить скорее, как о спектре заболеваний, нежели отдельной нозологии. При этом обоснования принадлежности той или иной формы к атипичному варианту ХВДП недостаточно подкреплены имеющимися представлениями о механизмах ее патогенеза. Показано, что у большого количества пациентов с атипичной формой ХВДП со временем данная форма переходит в «классическую», что в очередной раз доказывает общность патогенеза различного спектра форм ХВДП. Тем не менее остальные пациенты сохраняют клиническую картину атипичной ХВДП на протяжении всего времени заболевания. Вопрос, имеют ли они атипичный вариант ХВДП или ХВДП-подобное заболевание с другим патогенезом до сих пор остается не решенным.

ЛЕЧЕНИЕ ХВДП

Патогенетическое лечение

Значительного улучшения самочувствия удается добиться в 70-90% случаев, однако главная проблема лечения ХВДП заключается в том, чтобы удержать достигнутый положительный результат.

Выбор начальной терапии ХВДП является непростой задачей и всегда опирается на опыт врача, особенности течения заболевания, стоимость лечения, приверженность пациента к лечению, наличие у него сопутствующих заболеваний.

К терапии 1-й линии относятся: кортикостероиды, иммуноглобулин человеческого нормальный и плазмаферез.

Кортикостероиды

Как правило, предпочтение в начале терапии отдается кортикостероидам. Однако единого мнения о дозе, схеме лечения и продолжительности терапии до сих пор не существует.

Вариант №1 (наиболее часто используемый).

Обычно назначают преднизолон в дозе 1-1.5 мг/кг/сут внутрь, ежедневно на протяжении не менее 1 месяца, с постепенным снижением до поддерживающей дозы 5-20 мг через день.

Вариант 2.

Преднизолон 2 мг/кг/сут внутрь ежедневно в течение 4-6 недель с последующим снижением дозы в течение 4-6 недель до поддерживающей дозы 5–20 мг через день.

Вариант 3.

Преднизолон 2 мг/кг/сут внутрь на протяжении 3-8 дней каждые 4 недели.

Вариант 4.

1 этап. Начальная доза преднизолона 20 мг/сут, внутрь. В течение двух недель ежедневно повышать дозу на 5 мг до 80 мг/сут.

2 этап. Затем 100 мг/сут, внутрь через день в течение 3-х недель.

3 этап. Снижение дозы на 5 мг каждые 2 недели до поддерживающей дозы 20 мг/сут через день.

4 этап. Поддерживающая доза (20 мг/сут через день) в течение 1 года.

5 этап. Если нет прогрессирования или рецидивов – постепенная отмена преднизолона (по 5 мг каждые 1-2 недели).

Вариант 5.

Курс пульс-терапии метилпреднизолоном (500-1000 мг/сут), внутривенно капельно в течение 3–5 дней, с последующим переходом на пероральный прием преднизолона или метилпреднизолона. Данный вариант рекомендован при тяжелых обострениях заболевания или быстром прогрессировании двигательных нарушений.

Вариант 6.

Курсы пульс-терапии метилпреднизолоном (500-1000 мг/сут), внутривенно капельно в течение 3–5 дней каждые 4-6 недель.

Альтернативой таблетированному преднизолону является метилпреднизолон. Единственной особенностью является то, что его доза в 1 таблетке составляет 4 мг, что в конечном итоге при разработке схемы лечения отражается лишь на количестве принимаемых пациентом таблеток и темпе снижения дозы (не по 5–10 мг, а по 4–8 мг).

Продолжительность терапии может варьировать от месяцев до нескольких лет. Очевидно, ХВДП требует проведения длительной иммуносупрессии, что доказывает развитие частых обострений на фоне непродолжительных курсов терапии кортикостероидами с быстрым уменьшением дозы. Рекомендуется переходить к постепенному снижению дозы только после достижения стойкого терапевтического эффекта. Большинство авторов придерживается мнения, что скорость снижения дозы не должна быть выше, чем 5-10 мг каждые 2 недели. Для констатации неэффективности проводимой терапии длительность лечения должна быть не менее 3 месяцев.

Основные побочные эффекты кортикостероидов: артериальная гипертензия, задержка жидкости, желудочно-кишечные кровотечения, гипергликемия, остеопороз, инфекции, нарушение сердечного ритма, асептический некроз головки бедренной кости.

Имуноглобулин человеческий нормальный

Вариант №1

Имуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения, или внутривенный иммуноглобулин (октагам, привиджен, биовен моно и др.). Начальная курсовая доза 0.4 г/кг/день в течение 5 дней. Повторять курсы 1 р/мес в дозе 0.2-0.4 мг/кг/день.

В большинстве случаев терапевтический эффект заметен начиная с 6-й недели, поэтому рекомендуется провести как минимум два курса ВВИГ прежде, чем можно будет констатировать их неэффективность. Отмечено,

что наибольшая эффективность ВВИГ наблюдается у пациентов с длительностью заболевания менее 1 года, рецидивирующим течением и наличием блоков проведения при электрофизиологическом исследовании.

Вариант №2

Комбинация внутривенного иммуноглобулина и иммуноглобулина для подкожного введения (ПКИГ). Начинают терапию ВВИГ в стандартной дозе 0.4 г/кг/день в течение 5 дней. Затем переходят на ПКИГ в дозе 0.4 г/кг 1 р/нед.

Подкожный путь введения Ig G, набирает силу из-за своей высокой эффективности и возможности еженедельного введения в амбулаторных и домашних условиях. ПКИГ хорошо переносится, имеет меньше системных побочных эффектов и менее дорогостоящий. Интересно, что при подкожном введении, средняя концентрация Ig G в сыворотке крови выше на 13%, по сравнению с ежемесячным внутривенным введением. После 6-12 недельного курса ПКИГ в сыворотке крови достигается практически постоянная концентрация, которая варьируется в пределах 5% от общего уровня Ig G.

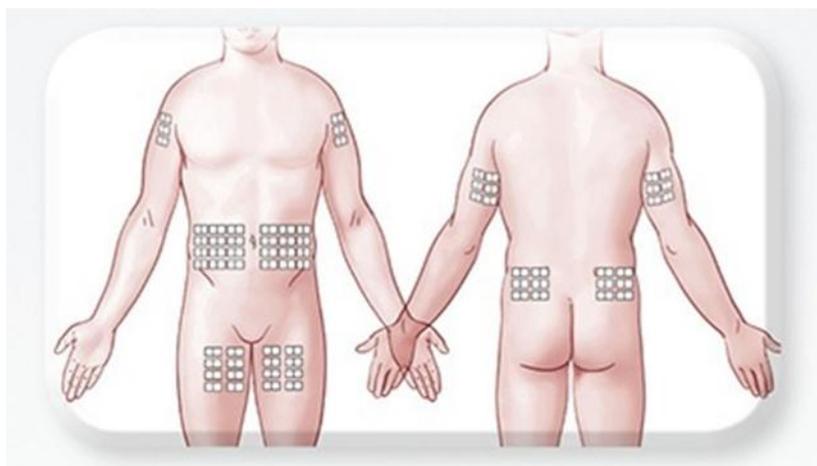


Рис. 7 – Оптимальные области тела для введения ПКИГ.

Основные побочные эффекты иммуноглобулинов: анафилактическая реакция, артериальная гипотензия, нарушение сердечного ритма, головная боль, нарушение функции почек, лихорадка, нейтропения, тромбоэмболические реакции.

В целях профилактики головной боли и лихорадки в качестве премедикации возможно применение парацетамола или ибупрофена, антигистаминных препаратов, а также кортикостероидов.

Плазмаферез

Плазмаферез при ХВДП в настоящее время применяется реже. Это связано прежде всего с техническими и организационными сложностями, так как требуются госпитализация, наличие соответствующих условий, персонала, аппаратуры и расходных материалов для лечения. Эффект от плазмафереза у большинства больных ХВДП достаточно быстрый, но непродолжительный. Это обуславливает необходимость проведения повторных процедур на протяжении 1 года.

За один сеанс плазмафереза обменивают 30-50 мл/кг плазмы, терапию проводят 2-3 р/нед на протяжении 4-6 недель. При достижении стабильного эффекта лечение может быть прекращено, а пациента наблюдают в течение нескольких месяцев. Иногда рекомендуют не прекращать лечение, а проводить сеансы реже (1 р/нед, 1 р/2 нед, 1 р/мес).

Абсолютные противопоказания к плазмаферезу:

- Наличие очага кровотечения или высокий риск возобновления кровотечения;
- Наличие нескрытого гнойного очага;
- Аллергические реакции на компоненты, используемые в ходе сеанса.

Относительные противопоказания (можно проводить процедуру, но под более пристальным контролем врача, а также в ситуации, когда без процедуры сложно справиться с заболеванием):

- Сердечно-сосудистые заболевания в стадии тяжелой декомпенсации;
- Гипотония (систолическое артериальное давление ниже 90 мм.рт.ст.);
- Выраженная анемия (низкий уровень гемоглобина);
- Выраженная гипопроотеинемия (низкий уровень белка крови);
- Флебиты периферических вен в стадии обострения;
- Отсутствие венозного доступа;
- Алкогольное опьянение или абстинентный синдром;
- Острая стадия инфекционных заболеваний и воспалительных процессов;
- Нарушения гемостаза (снижение или отсутствие свертываемости крови);
- Психические заболевания;
- Менструация;
- Угроза преждевременных родов или выкидыша на ранних сроках беременности.

К терапии 2-й линии относятся **цитостатики**. Их редко используют в качестве монотерапии, а стараются комбинировать с кортикостероидами, что позволяет существенно снизить дозу последних. Также допускается комбинация цитостатиков с плазмаферезом и иммуноглобулинами.

- *Азатиоприн*. Начальная доза 50 мг/сут. В течение 2 месяцев постепенное увеличение дозы на 50 мг каждую неделю до 2-3 мг/кг/сут. После достижения стабилизации (обычно несколько месяцев) дозу снижают до поддерживающей 0.5-1.5 мг/кг/сут.
- *Циклофосфамид*. Используется в наиболее тяжелых случаях. Назначается в дозе 1 г/м² 1 р/мес в/в капельно в течение 6 месяцев. Также возможно применение препарата per os: 1.5-2.0 мг/кг/сут (100-150 мг/сут) в течение 6 месяцев.
- *Циклоспорин*. Внутрь 4-6 мг/кг/сут в два приема.
- *Метотрексат*. 7.5-15 мг/нед в течение 6-12 мес.

При назначении цитостатиков необходимо регулярно контролировать функцию костного мозга (общий анализ крови), печени и почек (биохимический анализ крови и общий анализ мочи).

К **другим препаратам**, которые показали свою эффективность в небольших исследованиях относятся:

- Моноклональные антитела (ритуксимаб). Показана эффективность в случаях резистентным к другим методам лечения.
- Интерфероны:
 - интерферон-альфа – 3 млн Ед п/к 3 р/нед.
 - интерферон-бета – 6 млн Ед п/к 3 р/нед.

Основные побочные эффекты интерферонов: гриппоподобный синдром, депрессия, миалгии, головная боль, повышение уровня печеночных ферментов.

Прогноз при ХВДП можно считать в целом благоприятным. Большинство пациентов отвечают на специфическую терапию, назначенную вовремя, в адекватных дозах и по рекомендуемым схемам. Лишь у 10% сохраняются или нарастают выраженные неврологические расстройства. Однако, надо помнить, что такие атипичные формы ХВДП как моторная и сенсорная более резистентны к кортикостероидам, нежели типичная сенсомоторная форма. Кроме того, при моторной форме часто наблюдается ухудшение состояния на фоне лечения кортикостероидами. Во многих случаях удается достичь стойкой медикаментозной ремиссии. Часть больных, получивших длительную патогенетическую терапию, могут находиться без приема данных препаратов достаточно продолжительное время и длительность ремиссии после отмены лечения может составлять более 5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиология и патогенез ХВДП до конца не изучены, что определяет сложности в диагностике и лечении этого заболевания.

Клинические проявления типичной формы заболевания в виде полиневритического синдрома не являются строго специфичными, что приводит к значительным затруднениям при верификации данной нозологии. Большое количество атипичных форм заболевания приводит к неверной интерпретации клинической картины у пациентов. Вопросы дифференциальной диагностики типичной и атипичных форм заболевания с другими нозологическими формами активно обсуждаются современным научным международным сообществом. Поэтому только комплексный анализ клинической картины заболевания в сочетании с другими методами диагностики (инструментальными и лабораторными) позволяет повысить достоверность диагноза.

Поздняя диагностика ХВДП определяет худшие прогнозы в эффективности терапии, т.к. с течением времени развиваются необратимые изменения в периферических нервах в виде вторичной аксональной дегенерации.

Препараты и методы, используемые для патогенетического лечения, обладают рядом побочных эффектов, особенно при их длительном применении. Поэтому ведение пациента на всех этапах – это сложная задача, которая предусматривает хорошее взаимодействие стационарного и амбулаторного звена оказания медицинской помощи.

ТЕСТ ДЛЯ ПРОВЕРКИ УРОВНЯ ЗНАНИЙ

1. Для ХВДП характерно:	
A	симметричные парезы
B	асимметричные парезы
2. Основным отличием ХВДП от СГБ является:	
A	белково-клеточная диссоциация
B	показатели ЭНМГ
C	этиологический фактор
D	медленно прогрессирующее течение
3. ЭНМГ-признаки демиелинизации:	
A	снижение М-ответа
B	увеличение скорости проведения импульса
C	блоки проведения
D	увеличение латентности F-волны
4. МРТ с контрастом при ХВДП выявляет:	
A	накопление гадолиния структурами конского хвоста, пояснично-крестцовых или шейных корешков спинного мозга, плечевого или пояснично-крестцового сплетениями
B	признаки миелопатии
C	гипертрофия структур конского хвоста, пояснично-крестцовых или шейных корешков спинного мозга, плечевого или пояснично-крестцового сплетений
D	стеноз позвоночного канала
5. Характерные изменения в СМЖ при ХВДП:	
A	повышение уровня лейкоцитов
B	снижение уровня лейкоцитов
C	белково-клеточная диссоциация
D	мутная с ксантохромией
6. Типичной формой ХВДП является:	
A	моторная
B	сенсомоторная
C	сенсорная
D	фокальная
7. Время прогрессирования симптомов при ХВДП:	
A	более 1 недели
B	более 2 недель

С	более 4 недель
D	более 8 недель
8. Болевой синдром при ХВДП:	
A	ноцицептивный
B	психогенный
С	нейропатический
9. Лекарственное средство первой линии патогенетического лечения ХВДП:	
A	плазмаферез
B	циклофосфамид
С	преднизолон
D	ВВИГ
10. Лекарственное средство второй линии патогенетического лечения ХВДП:	
A	ипидакрин
B	циклофосфамид
С	преднизолон
D	плазмаферез

Вариант правильных ответов к тесту:

1.	A
2.	D
3.	С, D
4.	A, C
5.	С
6.	B
7.	D
8.	С
9.	A, C, D
10.	B

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аутоиммунные заболевания в неврологии : клин. рук. / И.А. Завалишин [и др.]. – М. : Здоровье человека, 2014. – Т. 2. – 184 с.
2. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики / А.С. Ризванова [и др.] // Альманах клин. Медицины, 2020. – Т. 48, № 1. – С. 56–64.
3. Левин, О.С. Полинейропатии : клин. рук. / О.С. Левин. – М. : Мед. информ. агентство, 2016. – 480 с.
4. Николаев, С.Г. Атлас по электромиографии / С.Г. Николаев. – Иваново : ПресСто, 2010. – 468 с.
5. Пономарев, В.В. Аутоиммунные заболевания неврологии / В.В. Пономарев. – Минск : Беларус. навука, 2010. – 259 с.
6. Селицкий, М.М. Диагностические возможности верификации хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии / М.М. Селицкий, В. В. Пономарев // Мед. новости, 2019. – № 5. – С. 64–68.
7. Селицкий, М.М. Роль мигательного рефлекса в диагностике хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии / М.М. Селицкий, В. В. Пономарев // Мед. новости, 2018. – № 3. – С. 19–22.
8. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью / Н.А. Супонева [и др.] // Атмосфера. Нерв. Болезни, 2007. – № 1. – С. 40–44.
9. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии / Н.А. Супонева [и др.] // Нервно-мышеч. Болезни, 2016. – № 1. – С. 44–53.
10. Шевченко, А.В. Патогенетические механизмы развития хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий / А.В. Шевченко, А. С. Петрухин // Объед. науч. журн., 2006. – № 7. – С. 80–83.
11. Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии за рубежом и в России / Т.Е. Попова [и др.] // Нервно-мышеч. Болезни, 2015. – Т. 5, № 2. – С. 10–15.
12. Blink reflex role in algorithmic genetic testing of inherited polyneuropathies / W. Wang [et al.] // Muscle Nerve, – 2017. – Vol. 55, № 3. – P. 316–322.
13. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment / H.C. Lehmann [et al.] // J. Neurol Neurosurg Psychiatry., 2019. – Vol. 90, № 9. – P. 981–987.
14. Dalakas, M.C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP / M.C. Dalakas // Nat. Rev. Neurol., – 2011. – Vol. 7, № 9. – P. 507–517.

15. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis / J. Allen [et al.] // *Muscle Nerve.*, 2018. – Vol. 58, № 4. – P. 542–549.

16. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society / P. Y. van den Bergh [et al.] // *Eur. J. Neurol.*, 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 356–363.

17. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – a new mechanism of action? / S. Bick [et al.] // *J. Neuroimmunol.*, 2013. – Vol. 256, № 1/2. – P. 84–90.

18. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / C. Ritter [et al.] // *J. Neuroimmunol.*, 2014. – Vol. 274, № 1/2. – P. 225–229.

19. Klehmet, J. Efficiency of long-term treatment with intravenous immunoglobulins correlates with reduced autoreactive T cell responses in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients / J. Klehmet, C. Meisel, A. Meisel // *Clin. Exp. Immunol.*, 2014. – Vol. 178, suppl. 1. – P. 149–150.

20. Normal B cell homeostasis requires B cell activation factor production by radiation-resistant cells / L. Gorelik [et al.] // *J. Exp. Med.*, 2003. – Vol. 198, № 6. – P. 937–945.

21. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy / H. Koike [et al.] // *Neurol Ther.*, 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 213–227.

22. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / C. Bunschoten [et al.] // *Lancet Neurol.*, 2019. – Vol. 18, № 8. – P. 784–789.

23. Quero, L. Paranodal and other autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies / L. Quero, I. Illa // *Curr. Opin. Neurol.*, 2015. – Vol. 28, № 5. – P. 474–479.

24. Regulatory T and B lymphocytes in a spontaneous autoimmune polyneuropathy / S. Quan [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.*, 2016. – Vol. 184, № 1. – P. 50–61.

25. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): report from an ad hoc sub committee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force // *Neurology.*, 1991. – Vol. 41, № 5. – P. 617–618.

26. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis / J. M. Racosta [et al.] // *Muscle Nerve.*, 2017. – Vol. 55, № 6. – P. 802–809.

Учебное издание

Селицкий Михаил Михайлович

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,5. Уч.- изд. л. 2,08. Тираж 50 экз. Заказ 133.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
Кафедра неврологии и нейрохирургии

М.М. Селицкий

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ**

Минск, БелМАПО
2021