

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии

Н.А. Супонева¹, Е.С. Наумова², Е.В. Гнедовская¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117218, Москва, ул. Кржижановского, 17, корп. 2;

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) входит в структуру причин хронических полинейропатий у взрослых. Представлен алгоритм диагностики ХВДП у взрослых, который основывается на клинических и электрофизиологических критериях, предложенных Европейской федерацией неврологических обществ/периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System) в 2010 г. Рассмотрены принципы лечения больных ХВДП и место внутривенной иммунотерапии в современных терапевтических подходах, включая использование 10 % растворов.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, диагностика, алгоритм диагностики, лечение полинейропатии, внутривенный иммуноглобулин, внутривенная иммунотерапия, 10 % раствор иммуноглобулина, эффективность, безопасность

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy

N.A. Suponeva¹, E.S. Naumova², E.V. Gnedovskaya¹

¹Neurology Research Center, 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia;

²Medical Center "Practical Neurology"; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow, 117218, Russia;

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is among the key reasons of chronic polyneuropathies in adults. Diagnostic algorithm of CIDP in adults is presented. Diagnosis of CIDP is based on clinical and electrodiagnostic criteria of European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System in 2010. Principles of CIDP treatment are discussed, including modern trends of standard and 10 % IVIG solutions.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, diagnosis, diagnostic algorithm, treatment, intravenous immunoglobulin, IVIG, 10 % immunoglobulin solution, efficiency, safety

Общие сведения. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — одно из приобретенных аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы [1]. Распространенность ХВДП составляет в среднем 0,81–1,90 случая на 100 тыс. населения. По данным О.С. Левина, к ХВДП относятся около 5 % полинейропатий в целом, и более 20 % полинейропатий «неясного генеза» [2]. Мужчины болеют несколько чаще. ХВДП может встречаться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на взрослый возраст (средний возраст дебюта — 48 лет), при этом пациенты с ХВДП старше 50 лет имеют менее благоприятное течение болезни и недостаточный ответ на терапию [3].

В отличие от детей менее трети взрослых больных связывают появление первых симптомов ХВДП с ка-

кими-либо предшествующими событиями (острые респираторные вирусные инфекции, грипп, гастроэнтерит, вакцинации, хирургические вмешательства и др.). Не исключено, что связь ХВДП с инфекционными процессами на самом деле более сильная, однако ее выявление осложняется тем, что пациенты часто не могут назвать точный период возникновения первых признаков заболевания. У женщин ХВДП нередко дебютирует на фоне беременности (обычно III триместр) или после родов, что, вероятно, объясняется состоянием физиологической иммуносупрессии в этот период. Более чем у половины больных ХВДП начинается незаметно, первые симптомы неспецифичны и часто недооцениваются врачами или самими пациентами.

Клинические проявления ХВДП. Как правило, первые жалобы пациентов с ХВДП связаны с нарушениями

чувствительности и мышечной слабостью в конечностях. Сенсорные нарушения превалируют в клинической картине только у 5–8 % больных. Чаще всего двигательный дефицит преобладает над чувствительным: появляются затруднения при ходьбе, подъеме по лестнице, при вставании из положения сидя. Такие ограничения в повседневной жизни, как невозможность залезть в ванную, сложности при подъеме с низкого стула, дивана или унитаза, затруднения при подъеме на ступеньку автобуса, мотивируют пациента к обращению к врачу. 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. Больные постепенно теряют способность писать, передвигаться на большие расстояния, начинают использовать вспомогательные средства (трость, ходунки, кресло-каталка), нуждаются в посторонней помощи.

Поскольку ХВДП представляет гетерогенную группу хронических аутоиммунных полинейропатий, существует ряд атипичных форм, имеющих особенности клинических проявлений. В некоторых случаях возможно преимущественное вовлечение проксимальных отделов конечностей, преобладание симптомов в руках, асимметрия клинических проявлений (мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсомоторная нейропатия, или синдром Льюиса–Самнера). Описаны изолированная дистальная (приобретенная дистальная демиелинизирующая симметричная), фокальная и сенсорная формы ХВДП.

В клинической картине типичных и атипичных форм ХВДП может наблюдаться тремор пальцев и кистей, а также поражение черепных нервов (чаще всего лицевого, глазодвигательного). Бульбарный синдром, слабость дыхательной мускулатуры, дисфункция вегетативной нервной системы при ХВДП встречаются редко (5–15 % случаев) [4]. Сухожильные рефлексы у больных ХВДП всегда угнетены. Атрофии мышц формируются отсрочено на фоне длительного течения болезни при отсутствии патогенетической терапии. Расстройства мочеиспускания могут наблюдаться у 5–25 % больных и связаны в основном с нарушением иннервации мочевого пузыря и арефлексией детрузора.

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.

Характер течения ХВДП может быть прогрессирующим и рецидивирующим. В первом случае симптоматика развивается постепенно, с прогрессированием в течение 8 нед и более, иногда с эпизодами стабилизации состояния (28–74 % случаев). Рецидивирующее

течение проявляется наличием более 2 обострений с периодами улучшения (14–45 %), что также наблюдается в течение 8 нед и более. В качестве отдельной формы выделяется ХВДП с острым началом, которая дебютирует по типу синдрома Гийена–Барре, однако в дальнейшем появляются повторные ухудшения, став поводом для изменения диагноза и, соответственно, тактики лечения [5–8].

Диагностика ХВДП. Установление диагноза ХВДП – непростая задача, что объясняется как полиморфностью и неспецифичностью клинических проявлений заболевания в дебюте, так и недостаточной осведомленностью врачей поликлинического звена [9]. Для взрослой категории больных ХВДП характерными являются такие ошибочные первичные диагнозы, как дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, полинейропатия различного генеза (чаще всего указывается токсический, дисметаболический или неуточненный), артропатия, артроз, недостаточность артериального или венозного кровообращения нижних конечностей, дисциркуляторная энцефалопатия и др.

Большинство специалистов в области заболеваний периферической нервной системы пришли к консенсусному мнению, что ХВДП следует подозревать во всех случаях прогрессирующей симметричной или асимметричной полирадикулонейропатии, характеризующейся рецидивирующим или прогрессирующим течением на протяжении более 2 мес [10]. Этот диагноз также можно предполагать у больных с полиневритическими расстройствами чувствительности, слабостью в проксимальных группах мышц, нарушением вибрационного и мышечно-суставного чувства, отсутствием сухожильных рефлексов без выраженных парезов. Настораживающим фактором является несоответствие тяжести неврологического дефицита тяжести сахарного диабета. Это позволяет отойти от сложившегося мнения, что при наличии у больного сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе его неврологическая симптоматика не требует поиска других причин.

Современные критерии диагностики ХВДП основаны на совокупности клинических и электрофизиологических данных. Приведенные в статье критерии диагностики были утверждены европейским сообществом специалистов в области воспалительных поражений нервной системы и могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике в нашей стране. Следует отметить, что такой клинический признак, как отчетливое улучшение состояния больного в ответ на иммунотерапию (кортикостероиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ)), во многих случаях оказывает неоценимую помощь в установлении диагноза ХВДП.

Дополнительными тестами считаются анализ спинномозговой жидкости, магнитно-резонансная томография (МРТ) спинномозговых корешков и сплетений, биопсия нерва. В отличие от тщательной оценки

клинической картины, анамнеза и выполнения утвержденного протокола выполнение электромиографических (ЭМГ) исследований не является обязательным.

Клинические критерии диагностики ХВДП, предложенные Европейской федерацией неврологических обществ/Обществ периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System, EFNS/PNS) в 2010 г., представлены в табл. 1.

При соответствии данным критериям пациенту в обязательном порядке должно быть проведено ЭМГ-исследование. При этом в направлении необходимо указать: «подозрение на ХВДП», что предполагает обследование больного по расширенному протоколу.

Демиелинизирующий паттерн является ключевым в диагностике ХВДП и включает:

- увеличение дистальной латентности моторного ответа (М-ответа) и S-ответа;

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

Клинические критерии включения	
ХВДП	Характеристика
Типичная	Симметричные проксимальная и дистальная мышечная слабость и чувствительные нарушения в руках и ногах, развивающиеся в течение не менее 2 мес
	Возможно поражение черепных нервов
	Хроническое прогрессирующее, ступенчатое или рецидивирующее течение заболевания
	Отсутствуют или снижены сухожильные рефлексy на руках и ногах
Атипичная	Наличие всех признаков типичной ХВДП, кроме того, что сухожильные рефлексy могут быть нормальными на интактных конечностях
	Выделяют 1 из перечисленных вариантов: <ul style="list-style-type: none"> • преимущественно дистальная форма (приобретенная дистальная демиелинизирующая симметричная); • асимметричная форма (синдром Льюиса–Самнера); • фокальная форма (вовлечение плечевого или пояснично-крестцового сплетения, либо 1 или более периферических нервов на руке или ноге); • моторная форма; • сенсорная форма (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию, поражающую центральные отростки первичных сенсорных нейронов)
Клинические критерии исключения	
Болезнь Лайма Дифтерия Токсическое воздействие лекарственных препаратов, вызывающее развитие нейропатии Наследственная демиелинизирующая нейропатия Выраженные нарушения работы сфинктеров Диагноз мультифокальной моторной нейропатии IgM-моноклональная гаммапатия с высоким титром аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину Другие причины демиелинизирующей нейропатии, включая РОЕМС-синдром, остеосклеротическую миелому, диабетическую и недиабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексопатию, лимфому с поражением периферической нервной системы, амилоидоз	
Поддерживающие критерии ХВДП	
Исследование	Характеристика
Анализ ликвора	Повышение уровня белка при цитозе менее 10 лейкоцитов на 1 мм ³ (степень рекомендации А)
МРТ	Накопление контраста и/или гипертрофия в области конского хвоста, шейных или пояснично-крестцовых корешков либо плечевого или пояснично-крестцового сплетений (степень рекомендации С)
ЭМГ-исследование (сенсорное)	Наличие, по крайней мере, в 1 нерве: <ul style="list-style-type: none"> • нормальной амплитуды S-ответа икроножного нерва при нарушении амплитуды S-ответа срединного нерва (при исключении карпального туннельного синдрома) или сенсорной порции лучевого нерва; • CPV ≤ 80 % нижней границы нормы (или ≤ 70 % при амплитуде S-ответа ≤ 80 % нижней границы нормы); • нарушения соматосенсорных вызванных потенциалов при отсутствии заболеваний центральной нервной системы
Ответ на специфическую терапию	Объективное клиническое улучшение состояния в ответ на специфическую терапию (степень рекомендации А)
Биопсия нерва	Доказательства демиелинизации и/или ремиелинизации по данным электронной микроскопии или анализа расщепленных нервных волокон
<p>Примечание. IgM – иммуноглобулин класса M; РОЕМС – полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный протеин, кожные изменения; CPV – скорость распространения возбуждения; S-ответ – сенсорный ответ.</p>	

- значительное замедление СРВ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов;
- изменение формы М-ответа с возникновением полифазных и/или псевдополифазных ответов;
- увеличение длительности М-ответа за счет повышения дисперсии, что особенно проявляется при регистрации в ответ на стимуляцию проксимальных точек периферического нерва;
- наличие блока проведения импульса, оцениваемого по падению амплитуды и площади М-ответа в проксимальной точке стимуляции по отношению к дистальной на 50 % и более;
- выраженные отличия показателей М-ответов и степени снижения СРВ на разных нервах или на разных участках одного нерва;
- выраженное увеличение латентности поздних ответов (F-волн) или их отсутствие в результате блока проведения на проксимальном отрезке или корешке нерва.

ЭМГ-исследование должно быть выполнено по определенным правилам, а полученные данные сопоставлены с электрофизиологическими критериями ХВДП (табл. 2). Необходимо, чтобы температура кожи в области ладони составляла не менее +33 °С, а в области наружной лодыжки — не менее +30 °С. 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 ЭМГ-исследование через некоторое время [11].

Совокупность клинических и электрофизиологических данных позволяет установить диагноз ХВДП с большей или меньшей степенью вероятности, отне-

ся его в категорию достоверной, вероятной, возможной и ХВДП, ассоциированной с сопутствующими заболеваниями (табл. 3).

Диагноз ХВДП устанавливается методом исключения. Дифференциально-диагностический ряд включает различные заболевания (EFNS/PNS, 2010):

- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- лимфома;
- остеосклеротическая миелома, РОEMS-синдром, синдром Кроу—Фуказа, болезнь Кастлемана;
- моноклональная гаммапатия неопределенного значения;
- хронический активный гепатит, гепатит С;
- воспалительные заболевания кишечника;

Таблица 2. Электрофизиологические критерии ХВДП (EFNS/PNS, 2010)

Тип	Характеристика
I. Достоверный	По крайней мере, 1 из критериев, перечисленных ниже: а) увеличение дистальной латентности М-ответа при исследовании 2 двигательных нервов на ≥ 50 % от верхней границы нормы (для исключения синдрома запястного канала); б) снижение скорости проведения двигательного импульса по 2 нервам на ≥ 30 % от нижней границы нормы; в) увеличение латентности F-волн в 2 нервах на ≥ 30 % от верхней границы нормы (на ≥ 50 %, если амплитуда дистального М-ответа ≤ 80 % от нижней границы нормы); г) отсутствие F-волн в 2 нервах при амплитуде дистального М-ответа, равной ≥ 20 % от нижней границы нормы, а также наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации* хотя бы в 1 другом нерве; е) частичный моторный блок проведения: снижение амплитуды проксимального М-ответа по сравнению с дистальным на 50 % (при амплитуде дистального М-ответа, равной как минимум 20 % от нижней границы нормы) в 2 нервах, или в 1 нерве, а также наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации* хотя бы в 1 другом нерве; ф) патологическая темпоральная дисперсия при исследовании как минимум 2 нервов (увеличение длительности проксимального М-ответа по отношению к дистальному на ≥ 30 %); г) увеличение длительности дистального М-ответа (интервал между началом 1-го негативного пика и возвращением к изолинии последнего) при исследовании как минимум 1 нерва (срединный нерв $\geq 6,6$ мс, локтевой $\geq 6,7$ мс, малоберцовый $\geq 7,6$ мс, большеберцовый $\geq 8,8$ мс), а также наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации* хотя бы в 1 другом нерве
II. Вероятный	Снижение амплитуды проксимального М-ответа по сравнению с дистальным на ≥ 30 % (за исключением заднего большеберцового нерва), если амплитуда дистального М-ответа ≥ 20 % от нижней границы нормы (в 2 нервах), или в 1 нерве и как минимум еще 1 критерий демиелинизации* хотя бы в 1 другом нерве
III. Возможный	Любой из признаков, перечисленных в критерии I, но выявленный только в 1 нерве

* Результаты исследования любого нерва удовлетворяют 1 любому критерию (а–г).

Таблица 3. Категории диагноза ХВДП

Диагностическая категория ХВДП	Необходимый критерий
Достоверная	Клинически типичная или атипичная ХВДП + ЭМГ-критерий I; либо вероятная ХВДП + хотя бы 1 поддерживающий критерий; либо возможная ХВДП + не менее 2 поддерживающих критериев
Вероятная	Клинически типичная или атипичная ХВДП + ЭМГ-критерий II; либо возможная ХВДП + хотя бы 1 поддерживающий критерий
Возможная	Клинически типичная или атипичная ХВДП + ЭМГ-критерий III
Ассоциированная с сопутствующими заболеваниями	Достоверная, вероятная или возможная ХВДП

- болезни соединительной ткани (волчанка, васкулиты и др.);
- трансплантация костного мозга и органов;
- демиелинизация центральной нервной системы;
- нефротический синдром;
- сахарный диабет;
- наследственная нейропатия;
- тиреотоксикоз.

В целях дифференциальной диагностики пациентам назначают исследование гликемического профиля, содержания гликированного гемоглобина, биохимический анализ крови, иммуноэлектрофорез белков сыворотки, определение белка Бенс-Джонса в моче, иммунологические тесты для исключения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, исследование уровня гормонов щитовидной железы, ревматического фактора, С-реактивного белка.

У взрослых больных возникает необходимость дифференцировать медленно прогрессирующее течение полинейропатии и наследственную патологию. В типичных случаях исключаются наследственные формы моторно-сенсорной полинейропатии типов 1A, 1B, X, обусловленные мутациями в генах *PMP22*, *P0* и коннексине 32. Асимметрия клинических проявлений может стать основанием для исключения наследственной нейропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления (мутация в гене *PMP22*).

Обнаружение секрета аномальных Ig при иммуноэлектрофорезе требует проведения комплексного гематологического обследования пациента для исключения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (миеломная болезнь, секретирующие лимфомы, POEMS-синдром и др.). Если моноклональная секреция IgA или IgG носит доброкачественный характер, диагностируется ХВДП, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неопределенного значения. При доброкачественной секреции IgM устанавливается диагноз IgM-парапротеинемической демиелинизи-

рующей полинейропатии с антителами к миелинассоциированному гликопротеину или без них [12, 13].

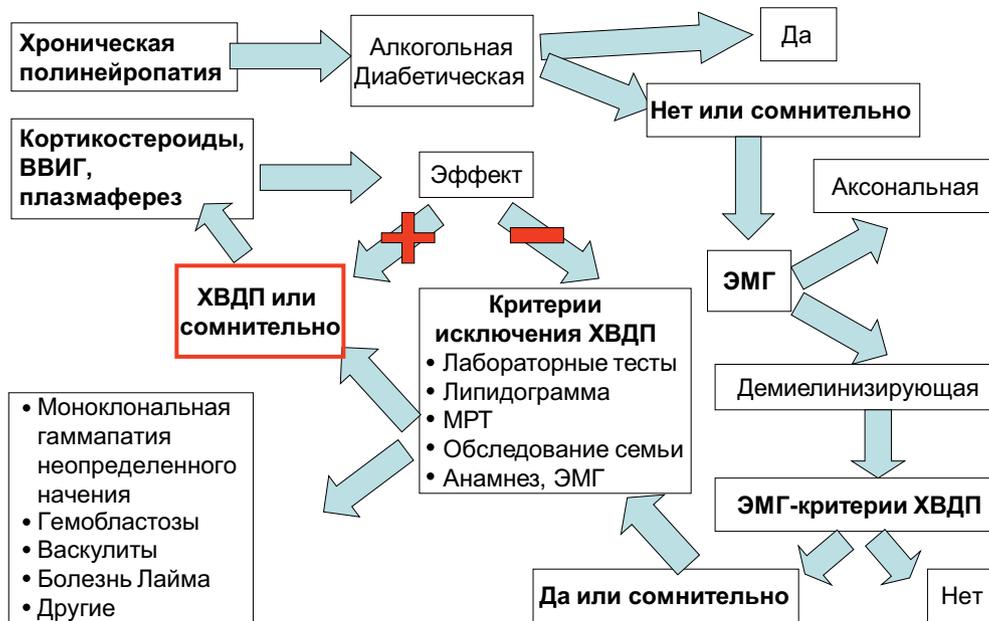
Анализ спинномозговой жидкости при подозрении на ХВДП в настоящее время выполняется редко, так как данная процедура предполагает госпитализацию, притом, что подавляющее большинство диагностических тестов проводятся амбулаторно. В классическом варианте этот анализ выявляет повышение уровня белка при нормальном цитозе и белково-клеточную диссоциацию. Однако этот признак не облигатный — по данным разных авторов, в 62–100 % случаев наблюдается концентрация белка в спинномозговой жидкости ≥ 45 мг/дл. Важным является наличие нормального содержания клеток, поскольку при цитозе ≥ 50 клеток в 1 мм^3 необходимо в первую очередь исключить у больного ВИЧ-инфекцию и нейроборрелиоз.

Дополнительную информацию может дать обнаружение при МРТ утолщенных спинномозговых корешков и/или плечевых или поясничных сплетений, накапливающих контраст, что свидетельствует о воспалительных изменениях в данных структурах.

В последние годы для визуализации нервов и их изменений наряду с МРТ предложено использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) [14–17]. Каждый из методов, являясь вспомогательным инструментом изучения периферических нервов, имеет свои достоинства и недостатки. Доступность и низкая себестоимость УЗИ привели к повышению интереса к возможностям этого метода при изучении как наследственных, так и приобретенных болезней периферических нервов, в том числе ХВДП [17–19]. Сонографическая картина при ХВДП характеризуется симметричным увеличением площади поперечного сечения нервов [14, 19, 20]. УЗИ является дополнительным методом в случаях, когда приходится дифференцировать моторные формы ХВДП и мультифокальную моторную нейропатию. Основное различие между рассматриваемыми патологиями касается качественных ультразвуковых характеристик. Описана типология сонографических изменений нервов при продольном и поперечном сканировании и их частота, что позволяет использовать УЗИ как дополнительный метод в сложных дифференциально-диагностических случаях [21].

Биопсия нерва в настоящее время проводится в исключительных случаях. Для исследования выбирается чувствительный нерв (обычно икроножный, реже — поверхностный малоберцовый или поверхностный лучевой нерв), функция которого, по данным клинического осмотра и ЭМГ, нарушена. При ХВДП обнаруживаются макрофагассоциированная демиелинизация, пролиферация шванновских клеток, которые формируют структуры, напоминающие луковичные головки, отек и инфильтрацию мононуклеарами эндоневрия, наличие демиелинизированных нервных волокон.

Исходя из вышеизложенного, был составлен алгоритм установления диагноза ХВДП (см. рисунок). Суть



Алгоритм установления диагноза ХВДП

его заключается в том, что необходимо в первую очередь у взрослого пациента исключить самые частые причины — интоксикацию алкоголем и сахарный диабет. Клиническая картина заболевания и особенности его течения позволяют заподозрить ХВДП, как один из возможных диагнозов, и направить пациента на ЭМГ-исследование. В ходе электродиагностики подтверждаются полиневритический уровень поражения и его характер. Наличие признаков демиелинизации обуславливает расширение протокола обследования больного с учетом критериев ХВДП. Во всех случаях подозрения на ХВДП проводится расширенный инструментальный и лабораторный дифференциально-диагностический поиск, после чего устанавливается окончательный диагноз.

Лечение ХВДП. Терапия ХВДП базируется на признании ведущей патогенетической роли аутоиммунных механизмов. Результаты проведенных контролируемых исследований доказали эффективность кортикостероидов, плазмафереза и внутривенной иммунотерапии. Эти 3 альтернативных по своей эффективности метода лечения относятся к терапии 1-й линии и будут подробнее обсуждены в данной статье, так как именно их корректное назначение часто является залогом улучшения состояния больного и достижения ремиссии. В качестве препаратов 2-й линии рассматриваются цитостатики и моноклональные антитела.

Выбор начальной терапии ХВДП является непростой задачей и всегда опирается на опыт врача, особенности течения заболевания, приверженность пациента к лечению, наличие у него сопутствующих заболеваний, доступность лекарственных средств в регионе проживания. Большинство специалистов сходятся во мнении, что прежде чем назначать те или иные препараты, не-

обходимо провести беседу с пациентом, объяснить ему суть заболевания, современные подходы к лечению, возможные побочные эффекты, необходимость в мониторинге отдельных показателей и тесного сотрудничества с лечащим врачом. Выбор терапии 1-й линии — решение, которое принимает врач совместно с пациентом и его семьей.

Во многих странах предпочтение отдается кортикостероидам. Однако единого мнения о дозе, схеме лечения и продолжительности терапии до сих пор не существует. Обычно взрослым назначают преднизолон в дозе 60 мг/сут ежедневно на протяжении не менее 1 мес, с постепенным снижением до поддерживающей дозы 5–20 мг через день. Продолжительность терапии может варьировать от месяцев до нескольких лет.

Существуют и другие схемы лечения: прием в дозе 2 мг/кг/сут 4–6 нед с последующим снижением дозы в течение 4–6 нед, либо 1 мг/кг/сут 4–6 нед с последующим более постепенным снижением дозы продолжительностью 3–6 мес, возможно, до полной отмены [22]. Некоторые врачи назначают преднизолон перорально в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 3–8 дней каждые 4 нед [23] или однократно через 1 день в дозе 2 мг/кг. Эти же авторы рекомендуют перед началом перорального приема преднизолона назначать пульс-терапию метилпреднизолоном в течение 3–5 дней, что на практике используется также и при тяжелых обострениях заболевания с быстрым прогрессированием парезов.

Очевидно, ХВДП требует проведения длительной иммуносупрессии, что доказывает развитие частых обострений на фоне непродолжительных курсов терапии кортикостероидами с быстрым уменьшением дозы [24]. Рекомендуется продолжать лечение на протяже-

нии 3–6 мес со скоростью снижения дозы не более 5–10 мг каждые 2 нед, прежде чем с уверенностью констатировать неэффективность проводимой терапии.

Альтернатива преднизолону – 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 каждые 2 нед).

При назначении кортикостероидов необходимо учитывать риски побочных эффектов. Крайне важна исключительная комплаентность пациента. Тщательное выполнение рекомендаций врача по профилактике и мониторингу состояния на фоне стероидной терапии позволяет минимизировать побочные эффекты. Перед назначением кортикостероидов целесообразно провести комплексное обследование, включающее исследование крови, функции почек, печени, липидного профиля, гликемического профиля, состояния желудочно-кишечного тракта (эзофагогастроуденоскопия); у пациентов группы риска – исследование плотности костной ткани (остеоденситометрия). Одновременно с кортикостероидами назначают гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы), строгую диету, обогащенную белком и калием, с ограничением легкоусвояемых углеводов, препараты кальция (до 1000 мкг/сут) и витамин D₃, бисфосфонаты и/или алендроновую кислоту (по необходимости). Рекомендуют проводить оценку гемодинамических показателей у всех пациентов, особенно страдающих гипертонической болезнью. Назначают контроль уровня сахара, калия, биохимического анализа крови (холестерин, мочевины, креатинин, билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) с периодичностью не реже 1 раза в месяц (при хорошей переносимости лечения – реже), оценку плотности костной ткани 1 раз в год, осмотр окулиста 1 раз в год, по необходимости консультации других специалистов (кардиолог, эндокринолог).

Таким образом, ведение пациента, длительно принимающего кортикостероиды, является трудно выполнимой задачей.

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 [25]. Немаловажную роль играет опыт врачей по проведению высокообъемного плазмафереза, что также является обязательным условием для проведения такого рода лечения.

Эффект от плазмафереза у большинства больных ХВДП достаточно быстрый, но непродолжительный. Это обуславливает необходимость проведения повторных процедур с интервалом 2–4 нед на протяжении 1 года [26]. Объем эксфузии плазмы при лечении ХВДП такой же, как при синдроме Гийена–Барре (за 1 сеанс

удаляют 30–40 мл/кг плазмы, терапию проводят 2–3 раза в неделю в течение 4–6 нед).

В вопросе достижения ремиссии плазмаферез в качестве монотерапии уступает внутривенной иммунотерапии, кортикостероидам и цитостатикам (циклофосфан) [27]. Чаще всего плазмаферез комбинируют с последующей иммуносупрессорной терапией или ВВИГ. Среди побочных явлений наиболее часто встречаются тромбозы глубоких вен, артериальная гипотензия, нарушение электролитного баланса, гипоальбуминемия.

Внутривенная иммунотерапия при ХВДП нашла широкое применение с 1990-х годов. Поводом послужили результаты последовательно проведенных мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые продемонстрировали эффективность ВВИГ человека, сравнимую с плазмаферезом и терапией кортикостероидами и сопровождаемую достаточно высоким уровнем безопасности. Полученные результаты позволили однозначно рекомендовать этот способ лечения ХВДП как у взрослых, так и у детей [28, 29].

Схема внутривенной иммунотерапии при ХВДП заключается в следующем. Стартовая доза составляет 2 г/кг массы тела пациента. Вводить необходимое количество препарата можно на протяжении 2–5 дней. Эффект от терапии наблюдается, как правило, в течение 2–6 нед, что определяется периодом полувыведения препарата. Единого мнения о том, каковы должны быть поддерживающая доза ВВИГ и интервалы между инфузиями при ХВДП, в настоящее время не существует. Во многом это определяется характером течения заболевания, состоянием больного, эффективностью проводимой терапии, ее переносимостью и доступностью. Рекомендуется стремиться к минимальной дозе, позволяющей поддерживать ремиссию. По данным Y.A. Rajabally и соавт. (2006), поддерживающая доза может варьировать от 18 до 108 г, интервал между инфузиями – от 2 до 17 нед. При этом минимальная поддерживающая доза, амплитуда ее снижения не зависят от массы тела, частоты повторных инфузий, длительности заболевания или степени инвалидизации пациента до начала иммунотерапии. Важно отметить, что уменьшение дозы препарата не ассоциировано с укорочением интервалов между инфузиями.

Отдельного внимания заслуживает крупномасштабное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование ICE-study, завершённое в 2008 г., оценивающее краткосрочный и долгосрочный эффекты внутривенной иммунотерапии при ХВДП. Оно проводилось с использованием 10 % раствора ВВИГ (Гамунекс-С) и включало 117 больных ХВДП. Стартовая доза ВВИГ составила 2 г/кг массы тела пациента однократно, после чего вводилась поддерживающая в дозе 1 г/кг каждые 3 нед на протяжении 24 нед. Эффек-

тивность такой схемы лечения по сравнению с плацебо оказалась очевидной, при этом положительный результат был подтвержден данными электрофизиологического мониторинга и результатами оценки качества жизни. Результаты внутривенной иммунотерапии, по сравнению с плацебо: достаточно высокий процент ответа на лечение (54 и 21 % соответственно), низкий процент рецидива (13 и 45 % соответственно), бо́льшая продолжительность ремиссии, улучшение качества жизни пациентов. У подавляющего большинства находившихся на лечении пациентов наблюдалась стойкая положительная динамика или ремиссия продолжительностью 24–48 нед. Стоит отметить хорошую переносимость проведенной терапии: частота серьезных нежелательных явлений на фоне применения 10 % раствора ВВИГ на 1 инфузию составила 0,8, тогда как в плацебо-группе она была в 2 раза выше – 1,9 [30].

Заслуживает интерес проспективное мультицентровое несравнительное открытое исследование III фазы PRIMA, также посвященное изучению эффективности 10 % раствора ВВИГ (Привиджен) у пациентов с ХВДП [31]. Особенностью было включение как пациентов, ранее применявших препараты ВВИГ ($n = 13$), так и получавших терапию впервые ($n = 15$). Схема заключалась во введении препарата в стартовой дозе 2 г/кг в течение 2–5 дней, при этом поддерживающая доза была 1 г/кг (на усмотрение врача она могла быть уменьшена), интервал между введениями 3 нед. Общая продолжительность лечения составила 24 нед. Эффективность была доказана достоверным увеличением силы в доминантной руке, уменьшением инвалидизации по шкале INCAT (Inflammatory Neurophy Cause and Treatment). Примечательно, что лучше на лечение отвечали те пациенты, у которых ранее уже был опыт внутривенной иммунотерапии (между включением пациента в исследование и последним днем введения ВВИГ проходило не менее 10 нед), по сравнению с теми, кто получил это лечение впервые.

Надо отметить, что существуют особенности ответа на внутривенную иммунотерапию у отдельных категорий больных ХВДП. Так, пациенты с более тяжелой степенью двигательного дефицита демонстрируют «драматическое» улучшение в более короткие сроки. У пациентов с преимущественным вовлечением рук внутривенная иммунотерапия была значительно эффективнее терапии кортикостероидами, что позволило европейским экспертам рекомендовать ее данной категории больных в качестве терапии 1-й линии [32].

В упомянутом выше рандомизированном клиническом исследовании отдельное внимание было уде-

лено оценке безопасности внутривенной иммунотерапии [30]. Самыми частыми нежелательными явлениями, связанными с инфузиями 10 % раствора ВВИГ, были головная боль (4,0 %) и гипертермия (2,4 %). Связи с возрастом, массой тела, тяжестью основного заболевания и риском побочных эффектов не обнаружено. Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности и хорошую переносимость внутривенной иммунотерапии [33].

Как было отмечено выше, эффект 10 % растворов был доказан в ходе мультицентровых исследований уровней доказательности А и С. Сегодня на российском рынке присутствуют как 5 %, так и 10 % растворы ВВИГ, однако последние обладают некоторыми преимуществами. В первую очередь, более высокая концентрация препарата ведет к уменьшению объема инфузии, имеющему большое значение у отдельных пациентов (с сопутствующей почечной, кардиальной или респираторной патологией). В связи с этим данный вид лечения более предпочтителен в детской практике, у ослабленных, пожилых и отягощенных сопутствующей патологией больных. Кроме того, 10 % растворы обладают такой характеристикой, как высокое содержание IgG (≥ 95 %), что особенно важно при ХВДП – аутоиммунном заболевании, в терапии которого IgG играет ключевую роль. Большое значение имеет выбор препарата ВВИГ [34–36]. Низкое содержание натрия и IgA, физиологическая осмоляльность 10 % растворов обеспечивают высокий уровень безопасности высокодозной внутривенной иммунотерапии.

Большинство побочных эффектов внутривенной иммунотерапии могут быть нивелированы путем снижения скорости введения препарата. В целях профилактики головной боли и гипертермии в качестве премедикации возможно применение парацетамола, антигистаминных препаратов или кортикостероидов.

Прогноз при ХВДП. Прогноз при ХВДП можно считать в целом благоприятным. Большинство пациентов отвечают на специфическую терапию (70–80 %), назначенную вовремя, в адекватных дозах и по рекомендуемым схемам. Во многих случаях удается достичь стойкой медикаментозной ремиссии. Часть больных, получивших длительную патогенетическую терапию, могут находиться без приема данных препаратов достаточно продолжительное время. Собственный опыт наблюдения пациентов с ХВДП, прошедших полноценный курс патогенетической терапии (продолжительностью от 6 мес до 1 года), показал, что длительность ремиссии после отмены лечения может составлять более 5 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2015;70(2):183–7. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Autoimmune diseases of the nervous system: problem status and prospects. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Medical Sciences 2015;70(2):183–7. (In Russ.)].
2. Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2005. 496 с. [Levin O.S. Polyneuropathies. Moscow: MIA, 2005. 496 p. (In Russ.)].
3. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol 1999;46(6):910–3.
4. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. В кн.: Академия неврологии и инсульта. Альманах № 2. М.: ЗАО РКИ «Соверо пресс», 2008. С. 127–35. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A., Merkulova D.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute start and respiratory failure. In book: Neurology and CVA Academy. Yearbook № 2. Moscow: ZAO RKI "Sovero press", 2008. Pp. 127–35. (In Russ.)].
5. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. Нервные болезни 2007;(1):40–4. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A., Merkulova D.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute start and respiratory failure. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2007;(1):40–4. (In Russ.)].
6. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России. Современные наукоемкие технологии 2010;(2):114–5. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A. Inflammatory polyneuropathies: challenging situation in Russia. Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern Science Consuming Technologies 2010;(2):114–5. (In Russ.)].
7. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В. Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции. В сб.: Неотложные состояния в неврологии Труды Национального конгресса. Под ред.: З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2009. С. 345. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S., Pavlov E.V. Analysis of reasons of the acute soft quadriplegia at the example of the Moscow population. In vol.: Emergencies in neurology. Works of the National Congress. By eds.: Z.A. Suslina, M.A. Piradov. 2009. P. 345. (In Russ.)].
8. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Синдром Гийена–Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(4):45–9. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V. et al. Guillain–Barre syndrome: analysis of diagnostic and medical assistance to patients. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(4):45–9. (In Russ.)].
9. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Врач 2009;(9):43–4. [Suponeva N.A., Pavlov E.V. Diagnosis and basic therapy of chronic polyneuropathies. Vrach = Physician 2009;(9):43–4. (In Russ.)].
10. van den Bergh P.Y., Hadden R.D., 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 Peripheral Nerve Society – first revision. Eur J Neurol 2010;17(1):356–63.
11. Hausmanowa-Petrusewicz I., Rowinska-Marcinska K., Kopec A. Chronic acquired demyelinating motor neuropathy. Acta Neurol Scand 1991;84(1):40–5.
12. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрцией. Медицинский совет 2015;(10):93–9. [Ginzberg M.A., Varlamova E.Yu., Ryzhko V.V. et al. Clinical & neurophysiological studies of the chronic demyelinating polyneuropathy, associated with the monoclonal secretion. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2015;(10):93–9. (In Russ.)].
13. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(4):4–10. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A. et al. POEMS-syndrome: literature review and the description of clinical supervisions. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(4):4–10. (In Russ.)].
14. Beekman R., van den Berg L.H., Franssen H. et al. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. Neurology 2005;65:305–7.
15. Kerasnoudis A. Correlation of sonographic and electrophysiological findings in a patient with multifocal motor neuropathy. J Neuroimaging 2014;24(3):305–7.
16. Zaidman C.M., Harms M.B., Pestronk A. Ultrasound of inherited vs acquired demyelinating polyneuropathies. J Neurol 2013;260(12):3115–21.
17. Matsuoka N., Kohriyama T., Ochi K. et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci 2004;219:15–21.
18. Zaidman C.M., Al-ozzi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normal and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. Muscle Nerve 2009;40(6):960–6.
19. Taniguchi N., Itoh K., Wang Y. et al. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Clin Ultrasound 2000;28(9):488–91.
20. Padua L., Granata G., Sabatelli M. et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. Clin Neurophysiol 2014;125(1):160–5.
21. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Нервно-мышечные болезни 2016;(1):63–73. [Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Ultrasonic visualization of peripheral nerves at multifocal motor neuropathy and inflammatory demyelinating polyneuropathy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2016;(1):63–73. (In Russ.)].
22. Dyck P.J., Lais A.C., Ohta M. et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975;50:621–37.
23. Simmons Z., Wald J.J., Albers J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. Muscle Nerve 1997;20(12):1569–75.
24. Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Никитин С.С. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей. Нервно-мышечные болезни

- 2012;(2):40–51. [Kurenkov A.L., Bursagova V.I., Kuzenkova L.M., Nikitin S.S. Peculiarities of the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy at children. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2012;(2):40–51. (In Russ.)].
25. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Синдром Гийена–Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(4):45–9. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V. et al. Guillain–Barre syndrome: analysis of diagnostic and medical assistance to patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013;113(4):45–9. (In Russ.)].
26. Nevo Y., Pestronk A., Kornberg A.J. et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology* 1996;47: 98–102.
27. Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D., Feasby T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1067–77.
28. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;12: CD001797.
29. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893–908.
30. Hughes R.A., 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):136–44.
31. Leger J.M., de Bleecker J.L., Sommer C. et al. Efficacy and safety of Privigen in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(2):130–40.
32. van Schaik I.N., Eftimov F., van Doorn P.A. 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):245–53.
33. Donofrio P.D., Bril V., Dalakas M.C. et al. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010;67(9):1082–8.
34. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике. *Эффективная фармакотерапия* 2014;(58):12–23. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Peculiarities of the intravenous therapy in the neurologic clinic. *Effektivnaya farmakoterapiya = Efficient Pharmacotherapy* 2014;(58):12–23. (In Russ.)].
35. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии, М., 2013. 320 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. *Intravenous immunotherapy in neurology*, Moscow, 2013. 320 p. (In Russ.)].
36. Супонева Н.А., Гришина Д.А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дисиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(4):16–24. [Suponeva N.A., Grishina D.A. *Intravenous high-dose rate immunotherapy: practical recommendations for the treatment of disimmune diseases of the peripheral neuromotor apparatus*. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(4):16–24. (In Russ.)].