**Хронические дизиммуные полиневропатии.**

Супонева Н.А.1, Пирадов М.А.2 , Гришина Д.А.3

1 д.м.н., руководитель отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН

2 академик РАН, профессор, д.м.н., директор ФГБНУ НЦН

3к.м.н., врач-невролог научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН.

Москва. Россия.

Среди большого числа заболеваний периферического нейро-моторного аппарата более половины составляют хронические полиневропатии (ПНП). Диагностика самых частых из них, диабетической и алкогольной, как правило, не вызывает трудностей у клинических неврологов, тогда как своевременное выявление дизиммуных ПНП зачастую отсрочено. В результате в большинстве случаев данная категория пациентов длительное время не получают должной терапии. По данным разных авторов, задержка в диагнозе у этих больных в среднем составляет от 6 до 12 месяцев и более. Запоздалая диагностика и неверная терапевтическая тактика у потенциально курабельных пациентов с хроническими дизиммуными ПНП приводят к необратимым инвалидизирующим неврологическим нарушениям. Это диктует необходимость в информировании широкого круга специалистов об основах клиники, диагностики и терапии пациентов с хроническими дизиммуными ПНП (Супонева Н.А., 2009).

**Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП)** является самой частой из известных приобретённых аутоиммунных полиневропатий и характеризуется поражением корешков, сплетений, черепных и преимущественно периферических нервов, прогрессирующим ступенчатым или рецидивирующим течением.

**Историческая справка.** Впервые клинические случаи ХВДП у взрослых были описаны более полувека назад Austin J. (1958). При биопсии нервов выявлялась гипертрофия нервных корешков и нервных стволов с сохранными осевыми цилиндрами, лишёнными миелина и окруженными пролиферирующими шванновскими клетками, формирующими так называемые «луковичные головки». В процессе лечения этих пациентов был обнаружен чёткий положительный ответ на терапию глюкокортикостероидными препаратами, что обусловило предположение об участии в патогенезе ХВДП аутоиммунных механизмов. Изначально ХВДП рассматривалась как хроническая форма синдрома Гийена-Барре (СГБ), однако в настоящее время такой термин является устаревшим и в литературе перестал использоваться. Большой вклад в понимание основ заболевания внес P.Dyck и соавт. (1975), который выделил ХВДП как отдельную нозологическую единицу и ввёл термин «хроническая воспалительная полирадикулоневропатия». Однако, по-прежнему специалисты в области аутоиммунных неврологических заболеваний не оставляют мысли о том, что ОВДП и ХВДП являются вариантами одного и того же заболевания. Тем не менее, на сегодняшний день существуют убедительные основания для их дифференцировки. Первое отличие касается временного фактора: неврологический дефицит при ОВДП развивается быстро и прогрессирует в течение нескольких дней или недель, но не дольше 4 недель, затем достигает фазы плато и начинает медленно регрессировать. Рецидивы при ОВДП развиваются редко, и в этих случаях между эпизодами неврологическая симптоматика регрессирует полностью или практически полностью, а белок в спинномозговой жидкости нормализуется. Временные промежутки между рецидивами СГБ, по данных ФГБНУ НЦН, могут составлять от 2 до 15 лет. Напротив, при ХВДП клиническая симптоматика развивается медленно и прогрессирует в течение не менее 8 недель (чаще в течение месяцев или даже лет). Характеристики течения этих двух заболеваний указывают на то, что при ОВДП аутоиммунная атака начинается внезапно и имеет ограниченный срок действия, тогда как при ХВДП нарушения в работе иммунной системы являются перманентными, и в этом случае конечным результатом проводимой терапии может быть только стойкая длительная ремиссия, но никак не излечение. Вторым явным различием между ОВДП и ХВДП являются их взаимоотношения с инфекциями. Большинство пациентов с ОВДП (до 80%) связывают своё заболевание с предшествующей вирусной или бактериальной инфекцией, тогда как менее 30% больных с ХВДП вспоминают о каком-либо инфекционном заболевании, возникшем в пределах 3 месяцев до появления первых неврологических симптомов. И, наконец, третье отличие заключается в характере ответа на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Как было доказано многочисленными исследованиями, этот вид иммуносупрессивной терапии при СГБ не эффективен, тогда как при ХВДП преднизолон (метилпреднизолон) является препаратом первой линии и дает эффект в 70-80% случаев (Пирадов М.А., Супонева Н.А., 2009, 2010, 2011).

**Эпидемиология.** Согласно эпидемиологическим исследованиям распространенность ХВДП достигает 7 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость составляет 0,81 – 1,9 случаев на 100 000 населения в год. Однако, по мнению большинства исследователей, эти данные представляются существенно заниженными, что, вероятно, связано с недостатками диагностики атипичных и клинически стертых случаев. ХВДП диагностируется у каждого пятого пациента с хронической полиневропатией неясного генеза. Заболевание может встречаться в любом возрасте (Korinthenberg R. et al, 1999; Куренков А.Л., 2012), но чаще всего диагностируется у взрослых (средний возраст дебюта ХВДП – 48 лет). Более старший возраст дебюта заболевания (50-70 лет) ассоциирован с монофазным прогрессирующим течением и худшим ответом на специфическую терапию, тогда как для более молодых пациентов характерны рецидивирующее течение, в том числе со спонтанными ремиссиями, а также достаточная эффективность проводимого лечения. Среди заболевших преобладают мужчины (Супонева Н.А. с соавт., 2016).

**Этиология и патогенез.** Фактор, запускающий аутоиммунный процесс при ХВДП, до сих пор не определён. В качестве возможных триггеров рассматриваются предшествующие заболевания респираторного тракта, гриппоподобные состояния, гастроэнтерит, хирургические вмешательства, вакцинации (до 30% случаев). Хорошо известен факт дебюта или обострения ХВДП у беременных (третий триместр) и в послеродовый период. Кроме того, ХВДП нередко ассоциирована с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и гаммапатией неопределенного значения (MGUS-ассоциированная ХВДП).

Многочисленные исследования клеточного и гуморального иммунитета у больных с ХВДП демонстрируют, что оба звена в разной степени определённо вовлечены в патологический процесс. Некоторые при этом утверждают, что ведущую роль при ХВДП играет клеточное звено иммунитета, поскольку аутоантитела к антигенам периферических нервов у данной категории больных выявляются нечасто. Это мнение подтверждается обнаружением повышенной концентрации IL-4, IL-2R и IL-2 в крови у пациентов с ХВДП (по сравнению с другими неврологическими заболеваниями), что является отражением активации Т-клеток. В ликворе не получавших лечение больных с ХВДП по сравнению с другими неврологическими заболеваниями отмечено увеличение концентрации IL-6, IL-8, IL-17, интерферона-гамма и IL-4. Анализ ликвора наиболее близко отражает события, происходящие в эндоневрии и подтверждает активацию Тh-1 пути иммунного ответа. При этом клетки, регулирующие иммунный ответ, вероятно, также играют важную роль в патогенезе ХВДП, хотя до сих пор не было проведено исследований, выявляющих CD4/CD25 клетки в биоптатах нервов. В ряде работ было показано, что натуральные киллеры, секретирующие IL-4, и регулирующие Th2-путь иммунного ответа, в отличие от других невропатий присутствуют в эндоневрии только больных ХВДП (Dalakas M.C., 2012).

Результаты исследования аутоантител к миелину и антигенам шванновских клеток при ХВДП противоречивы. Первоначальные исследования, проведённые в 1980-х гг., выявляли антитела к миелину только у 2% больных. Последующие работы были направлены на изучение антител к наиболее широко распространенному в периферических нервах основному белку миелина (Р0), индуцирующему развитие экспериментального аллергического неврита. Антитела к Р0 были обнаружены у каждого пятого пациента с ХВДП и очень редко в контрольной группе. Также были обнаружены антитела и к другим белкам миелина, включая РМР22 и Р2, но число таких наблюдений было небольшим, а полученные результаты не отличались постоянством. В эксперименте было доказано, что интраневральные инъекции антител к основному белку миелина, который экспрессируется на поверхности шванновских клеток, вызывают демиелинизацию (R.Hughes et al., 1985), следовательно Р0 рассматривается в качестве одной из возможных мишеней для аутоиммунной атаки при ХВДП.

Отдельного внимания заслуживают результаты исследования аутоантител к ганглиозидам, так как они являются основными гликолипидами периферических нервов, и представляют собой главную мишень для антител у животных, иммунизированных миелином. Инъекция антигликолипидных антител вызывает хронический экспериментальный аллергический неврит у кроликов, а интраневральная инъекция - демиелинизацию. В ФГБНУ НЦН была проведена работа по изучению спектра антиганглиозидных аутоантител при ХВДП. Обследовано 77 пациентов в обострении, большинство из них на момент забора сыворотки для исследования специфической терапии не получали. Антитела хотя бы к одному из шести изучаемых ганглиозидов были обнаружены у 40,3% больных (n=31), причём в каждом втором случае (n=17, 55%) – к двум и более ганглиозидам (таб. 1).

**Таблица 1. Спектр антиганглиозидных аутоантител у 77 пациентов с ХВДП (Супонева Н.А. и др., 2011).**

|  |  |
| --- | --- |
| **Aутоантитела к ганглиозидам** | **ХВДП (n=77), абс. (%)** |
| Отсутствуют | 46 (60) |
| Асиало – GM1 | 18 (23) |
| GM1 | 13 (17) |
| GM2 | 7 (9) |
| GD1a | 6 (8) |
| GD1b | 15 (19) |
| GQ1b | 5 (6) |

По данным литературы, антитела к сульфатидам при ХВДП тоже обнаруживались нечасто. Более успешны были результаты исследования антител к гликосфинголипиду SGPG, которые часто выявлялись при IgM-парапротеинемической демиелинизирующей полиневропатии и могут в некоторых случаях перекрёстно реагировать с миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG). Хотя первые публикации, посвященные этому вопросу, были негативными, в 1996 году N.Yuki с коллегами опубликовали результаты, в которых IgM антитела к SGPG были получены у 12 из 30 пациентов с ХВДП и только у 5 из 50 человек группы контроля.

Не смотря на то, что основной целью аутоиммунной атаки при ХВДП является миелин, аксональная дегенерация бывает нередкой находкой патоморфологов. При этом результаты немногочисленных публикаций, касающихся исследования аутоантител к одному из антигенов аксональных стержней (тубулину) оказались противоречивы, а изучению более широкого спектра аксональных антигенов до сих пор исследователями должного внимания уделено не было. Но даже если антитела к аксональным антигенам и будут выявлены у больных с ХВДП, вряд ли окажется, что они играют первичную патогенетическую роль (Пирадов М.А., Супонева Н.А.,2011; Супонева Н.А., 2016).

**Варианты течения.** Характер течения ХВДП может быть разным: прогрессирующим с постепенным замедленным нарастанием полиневритических нарушений более 8 недель или рецидивирующим с повторными эпизодами "обострений". Согласно мнению экспертов EFNS и AAN, диагноз ХВДП следует исключать во всех случаях хронической приобретённой полиневропатии, когда нарастание симптомов наблюдается у пациента в течение 8 и более недель (van den Bergh et al., 2010). Именно этот строго определённый временной интервал отграничивает данное заболевание от подострой воспалительной полиневропатии, прогрессирующей в течение более 4, но не дольше 8 недель. При этом следует помнить, что у каждого шестого-седьмого пациента с ХВДП заболевание дебютирует остро, и клиническая картина в таких случаях практически полностью аналогична СГБ. Отдифференцировать эти две полиневропатии, имеющие различные терапевтические подходы, можно лишь посредством динамического наблюдения за пациентом, по совокупной клинико-анамнестической картине (Супонева Н.А. и др., 2007).

**Клиническая картина "классической" и атипичных форм.** Выделяют несколько форм ХВДП, различных по клинической картине:

* типичная, "классическая" форма с симметричным и диффузным вовлечением двигательных и чувствительных нервов; слабостью как проксимальных, так и дистальных мышц; мышечной гипотонией, сухожильной гипо- или арефлексией и возможным редким вовлечением черепных нервов;
* асимметричная форма или мультифокальная приобретённая демиелинизирующая сенсо-моторная невропатия (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy; MADSAN), названная ещё именем авторов, впервые её описавших - синдром Льюиса-Самнера;
* дистальная форма (distal acquired symmetric demyelinating neuropathy; DADS) с преобладанием мышечной слабости в дистальных отделах;
* фокальная форма с вовлечением ветвей плечевого или пояснично-крестцового сплетений, одного или более периферических нервов на одной руке или ноге;
* изолированно моторная форма с отсутствием чувствительных нарушений;
* изолированно сенсорная форма, включая хронический дизиммунный ганглионеврит.

"Классическая" форма ХВДП диагностируется наиболее часто. Первоначальные жалобы пациентов с типичной формой заболевания связаны с нарушением чувствительности и мышечной слабостью в конечностях. Редко могут вовлекаться черепные нервы, преимущественно глазодвигательный и лицевой. При классической форме ХВДП двигательный дефицит преобладает над чувствительным. Иное наблюдается редко, лишь у 5-8% больных. Обычно пациенты испытывают затруднения при ходьбе, подъёме по лестнице, вставании на ноги из положения сидя. С течением времени и прогрессировании болезни у пациента возникает необходимость при ходьбе опираться на трость или ходунки, в более тяжелых случаях – передвигаться с помощью инвалидного кресла. Слабость в руках вызывает неловкость, трудности при выполнении обычных манипуляций (повернуть ключ в замке, открыть бутылку, застегнуть пуговицы, завязать шнурки и т.д.), что усугубляется чувствительными нарушениями (онемение пальцев).

В большинстве случаев при "классической" форме ХВДП неврологические симптомы симметричны, диффузны - с вовлечением как дистальных, так и проксимальных отделов конечностей, в том числе мышц плечевого и тазового поясов. Гипо- или атрофии мышц никогда не развиваются в начале заболевания, поскольку в основе ХВДП лежат процессы демиелинизации периферических нервов. Их развитие отмечается позже и обусловлено вторичным вовлечением аксонов. Сухожильные рефлексы при ХВДП часто снижены или отсутствуют. Глубокая чувствительность (вибрационная, мышечно-суставная) может поражаться в большей степени, чем поверхностная (болевая, температурная). Одним из симптомов ХВДП может быть псевдоатетоз или грубый динамический тремор в руках, которые связаны с потерей проприорецепции. Характерен болевой синдром. Кроме типичных нейропатических болей наблюдаются люмбалгии и/или ишалгии корешкового характера в сочетании с нарушением функций сфинктеров и сексуальной дисфункцией, что обусловлено гипертрофией и отеком спинно-мозговых корешков, их сдавлением в дуральном мешке позвоночного канала, особенно при наличии у пациента сопутствующей ветеброгенной патологии. Бульбарный синдром, слабость дыхательной мускулатуры вплоть до необходимости проведения ИВЛ при ХВДП развиваются редко (до 15% случаев). Нарушение мочеиспускания наблюдаются у 20-25% больных и связано в основном с расстройствами иннервации мочевого пузыря и арефлексией детрузора ((van den Bergh et al., 2010; Супонева Н.А. и др., 2016).

**Диагностика ХВДП** является непростой задачей, поскольку разработанные диагностические критерии не достаточно специфичны, а клиническая картина этого заболевания в ряде случаев весьма вариабельна (Saperstein D. et al., 2001; Dalakas M.C., 2012). Диагностический алгоритм на первом этапе должен включать в себя оценку жалоб и тщательный (!) анализ анамнестических данных. Именно история развития заболевания порой является ключевым моментом в правильном построении дальнейшего диагностического пути (Пирадов М.А., Супонева Н.А., 2009; Попова Т.Е. и др., 2014).

В 2010 году были опубликованы европейские диагностические критерии ХВДП (van den Bergh et al., 2010), которые в настоящее время представляются наиболее всеобъемлющими и одновременно удобными для применения как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Они подразделяются на:

* *клинические*, на основании которых выделяют типичные и атипичные формы ХВДП;
* *поддерживающие*, включающие результаты дополнительных методов обследования, способных подтвердить или опровергнуть диагноз (таб. 2);

**Таблица 2. Диагностические критерии ХВДП (FNS/PNS Joint Task Force, 2010).**

|  |
| --- |
| 1. Клинические критерии включения:
 |
| 1. Типичная ХВДП
 | * симметричные проксимальная и дистальная мышечная слабость и чувствительные нарушения в руках и ногах, развивающиеся в течение не менее 2 месяцев;
* возможно поражение черепных нервов;
* хроническое прогрессирующее, ступенчатое или рецидивирующее течение заболевания;
* отсутствуют или снижены сухожильные рефлексы на руках и ногах.
 |
| 1. Атипичная ХВДП
 | * наличие всех признаков типичной ХВДП, кроме того, что сухожильные рефлексы могут быть нормальными на интактных конечностях;
* преимущественно дистальная форма (дистальная приобретённая демиелинизирующая симметричная, DADS);
* асимметричная форма (мультифокальная приобретённая демиелинизирующая сенсо-моторная невропатия MADSAN или синдром Льюиса-Самнера);
* фокальная форма (вовлечение плечевого или пояснично-крестцового сплетений, или одного или более периферических нервов на одной руке или ноге);
* моторная форма;
* сенсорная форма (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию, поражающую центральные отростки первичных сенсорных нейронов).
 |
| 1. Клинические критерии исключения:
 |
| Болезнь Лайма; дифтерия; токсическое воздействие лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие невропатии; наследственная демиелинизирующая невропатия; выраженные нарушения работы сфинктеров; диагноз мультифокальной моторной невропатии; IgM моноклональная гаммапатия с высоким титром анти-MAG аутоантител; другие причины демиелинизирующей невропатии, включая POEMS синдром, остеосклеротическую миелому, диабетическую и недиабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексоневропатию, лимфому с поражением периферической нервной системы, амилоидоз.  |
| Поддерживающие критерии ХВДП: |
| 1. Анализ СМЖ
 | Повышение уровня белка при цитозе <10/мм3 (уровень рекомендаций А) |
| 1. МРТ
 | Накопление контраста и/или гипертрофия в области конского хвоста, шейных или пояснично-крестцовых корешков, или плечевого или пояснично-крестцового сплетений (уровень рекомендаций С) |
| 1. ЭМГ (чувствительные нервы)
 | Наличие по крайней мере в одном нерве:1. нормальной амплитуды S-ответа икроножного нерва при нарушении амплитуды S-ответа срединного нерва (исключить карпальный туннельный синдром) или сенсорной порции лучевого нерва ИЛИ
2. СРВ <80% НГН (или <70% при амплитуде S-ответа <80% НГН) ИЛИ
3. нарушения сомато-сенсорных вызванных потенциалов при отсутствии заболеваний ЦНС.
 |
| 1. Ответ на специфическую терапию
 | Объективное клиническое улучшение состояния в ответ на специфическую терапию (уровень рекомендаций А) |
| 5.Биопсия нерва | Доказательства демиелинизации и/или ремиелинизации по данным электронной микроскопии или анализа расчёсанных нервных волокон |

*Примечание:* ЭМГ - электромиография, СРВ – скорость распространения возбуждения, S-ответ – сенсорный ответ, НГН – нижняя граница нормы, СМЖ – спинно-мозговая жидкость.

* *электрофизиологические*, определяющие четкие нейрофизиологические критерии первично демиелинизирующего поражения нервов (таб. 3);

**Таблица 3. Электрофизиологические критерии ХВДП (EFNS/PNS Joint Task Force, 2010).**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Достоверная ХВДП (требуется наличие хотя бы одного из перечисленных признаков) | a) ДЛ >150% ВГН в двух нервах (исключить карпальный туннельный синдром) ИЛИb) СРВ <70% НГН в двух нервах ИЛИc) Минимальная латентность F-волны >130% ВГН в двух нервах (>150% если амплитуда негативной фазы дистального М-ответа <80% НГН) ИЛИd) Отсутствие F-волн в двух нервах при амплитуде М-ответа >80% НГН + >1 других признаков демиелинизации в одном и более другом нерве ИЛИ e) Блок проведения: падение проксимальной амплитуды М-ответа на >50% относительно дистальной, если амплитуда негативной фазы дистального М-ответа >80% НГН – в двух нервах ИЛИ в одном нерве + >1 других признаков демиелинизации в одном и более другом нерве ИЛИf) Темпоральная дисперсия в >2 нервах (увеличение длительности негативной фазы проксимального М-ответа на >30% относительно дистального) ИЛИg) Увеличение длительности дистального М-ответа (интервал между началом первого негативного пика и пересечением с изолинией последнего негативного пика) в >1 нерве (n.medianus >6,6мс, n.ulnaris >6,7мс, n.peroneus >7,6мс, n.tibialis >8,8мс) + >1 других признаков демиелинизации в одном и более другом нерве. |
| 2. Вероятная ХВДП | Падение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа на >30% относительно дистального (исключая n.tibialis), если амплитуда негативного пика дистального М-ответа >80% НГН - в двух нервах, или в одном нерве + >1 других признаков демиелинизации в одном и более другом нерве. |
| 3. Возможная ХВДП | Наличие признаков a-g достоверной ХВДП, но только в одном нерве. |
| Для этих критериев исследуются n.medianus, n.ulnaris (стимуляция ниже локтя), n.peroneus (стимуляция ниже головки малоберцовой кости) и n.tibialis с одной стороны. Если критерии не выполняются, необходимо те же нервы исследовать с другой стороны и/или n.ulnaris и n.medianus исследовать с двух сторон на всём протяжении, включая стимуляцию в области подмышечной впадины и точки Эрба. Блоком проведения не считается падение амплитуды при исследовании n.ulnaris на уровне локтя. Падение амплитуды на 50% и более между точкой Эрба и запястьем считается вероятным блоком проведения. Во время проведения ЭМГ-исследования температура кожи должна поддерживаться в области ладони на уровне не менее 33\*С и наружной лодыжки – не менее 30\*С. |

*Примечание:* ДЛ – дистальная латентность, М-ответ – моторный ответ, ВГН – верхняя граница нормы, НГН – нижняя граница нормы, СРВ – скорость распространения возбуждения.

ЭНМГ-обследование должно проводится всем пациентам с клинической картиной полиневропатии при типичном и тем более при нетипичном варианте развития симптомов; в том числе у лиц, у которых генез неврологических нарушений вроде и не вызывает сомнений. ЭНМГ не только позволяет подтвердить генерализованное поражение нервов, но, главное, выявляет первичный характер их повреждения - демиелинизирующий или аксональный. Перед направлением на ЭНМГ-исследование важно четко сформулировать перед нейрофизиологом задачу, которая у пациента, подозрительного на ХВДП, может звучать так: подтвердить невральный уровень поражения, уточнить первичный характер неврального повреждения, определить активность патологического процесса. Нейрофизиолог в свою очередь при обследовании пациента с направительным диагнозом "ХВДП" обязан провести достаточное по объёму исследование, которое должно включать оценку стандартных ЭНМГ-параметров минимум 3х двигательных и 3х чувствительных нервов на руках и такое же количество на ногах; обязательное исследование нервов на всем их протяжении (при исследовании рук - включительно до точки Эрба), а также оценку величины минимальной латентности F-волн. В своём заключении нейрофизиолог должен указать первичный характер неврального повреждения (фраза "аксонально-демиелинизирующий характер" недопустима), а также наличие или отсутствие соответствия с международными нейрофизиологическими критериями ХВДП (EFNS/PNS) (Bril V. et al., 2009).

* также выделено *три категории диагноза* ХВДП: «достоверная», «вероятная» и «возможная» ХВДП (таб. 4).

**Таблица 4. Диагностические категории ХВДП (EFNS/PNS Joint Task Force, 2010).**

|  |  |
| --- | --- |
| Достоверная ХВДП | Клинические критерии 1 (a или b) и 2 +ЭМГ-критерий 1 ИЛИ  |
| Вероятная ХВДП + хотя бы один поддерживающий критерий ИЛИ |
| Возможная ХВДП + не менее двух поддерживающих критериев |
| Вероятная ХВДП | Клинические критерии 1 (a или b) и 2 + ЭМГ-критерий 2 ИЛИ |
| Возможная ХВДП + хотя бы один поддерживающий критерий |
| Возможная ХВДП | Клинические критерии 1 (a или b) и 2 + ЭМГ-критерий 3 |
| ХВДП, ассоциированная с сопутствующими заболеваниями | Достоверная, вероятная, возможная ХВДП |

Дополнительно (не входят в критерии) может быть полезным иммунологическое исследование крови на наличие антител к тубулину (IgM и IgG), к Heparan Sulfate (IgM), к отросткам шванновских клеток (IgG), а также к ганглиозидам; УЗИ периферических нервов (Вуйцик Н.Б. и др., 2014; Супонева Н.А. и др., 2009).

Важным является проведение всестороннего обследования с целью исключения вторичных причин ХВДП, в том числе ассоциированных с ней состояний. Минимально необходимыми являются общий и развернутый биохимический анализы крови, ВИЧ/RW/гепатиты, иммунофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией; при указании на укус клеща - иммуноблот/иммуночип на боррелиоз. При обоснованной необходимости список анализов и обследований значительно расширяется. (Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., 2009).

**Парапротеинемические дизиммуные полиневропатии.** Особую группу представляют пациенты, у которых демиелинизирующая полиневропатия, по всем критериям соответствующая ХВДП, сопровождается наличием парапротеинемии. Парапротеинемия характеризуется наличием секреции патологического иммуноглобулина одним клоном В-лимфоцитов (моноклональная секреция) и сопутствует лимфопролиферативным заболеваниям (ЛПЗ): от доброкачественного состояния, связанного с повышением риска развития ЛПЗ в будущем (моноклональной гаммапатией неопределённого значения; MGUS) до злокачественной плазмоклеточной дискразией (множественная миелома, POEMS и др.). Выявить моноклональную секрецию можно при помощи иммуноэлектрофореза белков сыворотки и мочи с применением иммунофиксации. Данные о заболеваемости и распространённости парапротеинемий, ассоциированных с полиневропатий, противоречивы, поскольку их выявляемость осложнена недостаточной настороженностью врачей относительно них. По данным ФГБНУ НЦН парапротеин обнаруживается в каждом 5м случае при подозрении на ХВДП (Гинзберг М.А. и др., 2015; Пирадов М.А. и др., 2014).

Среди лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), одним из проявлений которых может быть хроническая полинейропатия, встречаются множественная миелома («тлеющая», остеосклеротическая), плазмацитома (солитарная, экстрамедуллярная, множественная солитарная), макроглобулинемия Вальденстрема, POEMS синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, кожный синдром), злокачественная секретирующая лимфома, хронический лимфобластный лейкоз, болезнь тяжёлых цепей и первичный амилоидоз (с или без миеломы) и др. Диагноз доброкачественной или злокачественной моноклональной гаммапатии устанавливается онкогематологом после тщательного комплексного гематологического обследования, включающего исследование внутренних органов, рентгенографию костей, общеклинические анализы и биопсию костного мозга (Супонева Н.А., Никитин С.С., 2010).

Моноклональная гаммапатия неясного значения является самой распространённой парапротеинемией, на неё приходится до двух третей всех случаев парапротеинемических заболеваний. В настоящее время установлены критерии этого состояния: уровень моноклонального иммуноглобулина должен составлять <30 г/л, содержание плазматических клеток в костном мозге <10%, кроме того требуется отсутствие таких системных проявлений как анемия, гиперкальциемия, поражение костей или почечная недостаточность.

**Терапевтическая тактика.** Результаты многочисленных контролируемых исследований определили методы 1й линии терапии ХВДП, к которым относятся глюкокортикостероиды (ГКС), плазмаферез (ПФ) и внутривенные иммуноглобулины класса G (ВИГ). Выбор первоначального метода лечения должен быть персонифицированным и основанным на совокупной оценке показаний, противопоказаний и возможных побочных эффектов у каждого пациента.

*Глюкокортикостероидам* (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) в качестве терапии ХВДП первой линии во многих странах мира, в том числе и в России, отдаётся предпочтение, что в первую очередь обусловлено доступностью этих препаратов для широкого круга пациентов. Как правило, преднизолон или метилпреднизолон назначаются в дозе 60-80 мг/сутки (из расчета 1–1,5 мг/кг веса пациента). Режим приёма (ежедневно, через день или по альтернирующей схеме) определяется выраженностью неврологического дефицита и взвешенным риском развития побочных эффектов. Прием в указанной стартовой дозе проводится в течение 1-3 месяцев с последующим постепенным снижением до поддерживающей - 5-20 мг через день или до полной отмены. Что касается дексаметазона - его эффект сопоставим с преднизолоном, при этом побочные эффекты оказались менее выраженными. Рекомендуется пероральный прием дексаметазона по 40мг/сутки по схеме – 4 дня приём, затем 24 дня перерыв (всего 6 циклов) (Schaik I. et al., 2010).

Факт отсутствия эффекта на фоне длительного приёма (в течение 3х месяцев) наиболее часто применяемых преднизолона или метилпреднизолона при убедительных данных за ХВДП свидетельствует о резистентности к ГКС (наблюдается у 10-20% пациентов), однако требует повторного обследования пациента для возможного пересмотра диагноза (Супонева Н.А. и др., 2016).

При назначении ГКС необходима комплексная оценка риска развития побочных эффектов в каждом конкретном случае. Перед назначением ГКС важно провести обследование, включающее исследование крови (общий и биохимический анализ), оценку состояния желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия), у пациентов из группы риска – исследование плотности костной ткани. Дополнительно с ГКС назначаются гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы), строгая диета (увеличение в рационе продуктов, обогащенных белком и калием; ограничение потребления легкоусвояемых углеводов), препараты калия и кальция (1000 мкг в сутки) и витамин Д3, при наличии остеопороза - бифосфонаты или алендроновая кислота. У всех больных необходимо регулярно проводить контроль гемодинамических показателей, уровня сахара и калия крови, расширенного общего и биохимического анализа крови – с периодичностью не реже 1 раза в месяц. Плотность костной ткани (денситометрия) оценивается 1 раз в год, осмотр окулиста проводится 2 раза в год, при необходимости требуются консультации специалистов других специальностей (кардиолог, эндокринолог и т.д.). Согласно данным ФГБНУ НЦН самыми частыми побочными эффектами ГКС являются прибавка в весе (63%), кушингоидные черты лица (50%), угревая сыпь (33%), повышение АД (26%) и дисменорея (66%). Большинство из этих побочных эффектов дозозависимы и являются обратимыми.

*Плазмаферез* при ХВДП в отечественной практике применяется достаточно широко: эффект наступает быстро, но продолжительность его невелика, что не позволяет его использовать для поддерживающей терапии. Назначается в дебюте заболевания, при обострениях и при резистентности к другой терапии 1-й линии. Объём эксфузии плазмы при лечении ХВДП составляет 30-40 мл/кг плазмы за один сеанс, сеансы проводят 2-3 раза в неделю в течение 4-6 недель. Чаще всего после курса ПФ проводится последующая иммуносупрессорная терапия (Dyck P.J. et al., 1994; Choudhary P.P. et al., 1995).

Эффективность *высокодозной иммунотерапии ВИГ* при ХВДП доказана в большом количестве крупных контролируемых исследований (Cornblath D.R. et al., 1991; Hahn A.F. et al., 1996; Elovaara I. et al., 2008; Hughes R.A. et al., 2008; Eftimov F. et al., 2009). Ключевым является правильный выбор препарата иммуноглобулина: содержание иммуноглобулинов класса IgG не менее 95%; минимальное содержание в препарате IgА; вирусная безопасность; возможность проведение высокодозной терапии (отсутствие ограничений по разовой и суточной дозе); сохранность нативности IgG и отсутствие коагулирующих факторов. Схема внутривенной иммунотерапии ХВДП включает в себя назначение стартовой курсовой дозы 2 г/кг веса пациента (обычно в режиме ежедневных инфузий в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней). Для поддержания ремиссии требуются повторные инфузии, которые проводятся в курсовой дозе 1 г/кг каждые 3-6 недель в течение не менее 6 месяцев. В зависимости от ответа на терапию в дальнейшем увеличиваются промежутки между поддерживающим введением препарата и/или снижается его курсовая доза (Rajabally Y.A. et al., 2006). Терапия ВИГ предпочтительнее у детей, беременных и ослабленных пациентов из-за высокой безопасности (Donofrio P.D. et al., 2010; Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2013, 2014; Супонева Н. А., Гришина Д. А., 2015).

В случае эффективности терапии выбора, её следует продолжить до достижения максимального эффекта, а затем дозу постепенно снизить, добиваясь наименьшей поддерживающей. Если ответ на проводимую терапию неадекватный или применение поддерживающих доз препаратов 1-й линии невозможен, следует назначить другой препарат из этого же перечня, либо добавить препарат 2й линии терапии (иммуносупрессант или иммуномодулятор). Чётких рекомендаций, чему отдать предпочтение, в настоящее время не существует (Nemni R. et al., 1994; Супонева Н.А. и др., 2016).

В качестве препаратов 2й линии терапии ХВДП рассматриваются цитостатики, препараты моноклональных антител, интерфероны, а также трансплантация стволовых клеток.

Лечение атипичных форм ХВДП требует отдельного рассмотрения. В терапии синдрома Льюиса-Самнера, также как при типичной форме ХВДП, в основном применяются ГКС и ВИГ. Однако, как показывает практика, преднизолон/метилпреднизолон при синдроме Льюиса-Самнера не столь эффективены – регресс неврологической симптоматики наблюдается только у каждого 3-го больного против 80-90% при типичной форме ХВДП. В этой связи при синдроме Льюиса-Самнера, а также при моторной форме ХВДП следует рассматривать терапию ВИГ в первую очередь. При ХВДП, ассоциированной с сахарным диабетом, ответ на внутривенную иммунотерапию также более значимый, а в сочетании с низкими побочными эффектами ВИГ, преимущества последних перед ГКС очевидны (Jann S. et al., 2005, 2009 ).

Подходы к ведению больных с парапротеинемическими дизиммунными ПНП следующие: при MGUS-ассоциированной ХВДП и наличии парапротеина класса IgG или IgA пациент получает такую же терапию, как при ХВДП без моноклональной секреции (глюкокортикоиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин). При наличии хронической демиелинизирующей ПНП с парапротеином IgM диагностируется отдельная форма полиневропатии - IgM-ассоциированная демиелинизирующая полиневропатия, подходы к лечению которой имеют свои особенности (в частности, принята «выжидательная» тактика без применения иммуносупрессоров, а при выраженном нарушении двигательных функций препаратом первой линии является ВИГ). В ситуации выявления у пациента с парапротеинемической полиневропатией ЛПЗ, дальнейшее его ведение осуществляется онкогематологом, с привлечением невролога в качестве врача-консультанта. Очевидно, что успех лечения пациентов с ЛПЗ, дебютировавших изолированной неврологической симптоматикой, напрямую зависит от своевременности постановки основного диагноза и начала специфической терапии.

**Прогноз.** При своевременной диагностики ХВДП и раннем начале патогенетической терапии лечение эффективно в 70-80% случаев, при этом ремиссии удаётся достичь у каждого второго пациента. Отсроченное установление диагноза, неадекватное лечение, а также резистентность к основным известным видам терапии приводит к инвалидизации и стойкому неврологическому дефициту разной степени выраженности.

**Заключение.** Своевременное выявление ХВДП из всего спектра полиневропатий и проведение адекватной патогенетической терапии данной категории пациентов определяют успех в лечении этого курабельного заболевания. Настороженность в отношении парапротеинемических демиелинизирующих полиневропатий, выявляемых у каждого пятого пациента с клинико-нейрофизиологической картиной ХВДП, обуславливает обязательное скрининговое исследование крови больных с ХВДП на наличие патологической моноклональной секреции.

**Список литературы.**

1. Вуйцик НБ, Супонева НА, Чечеткин АО и др. Ультразвуковая нейровизуализация при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014;8(3):9–13.
2. Гинзберг МА, Варламова АЮ, Рыжко ВВ и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. Медицинский совет. 2015;10:93–99.
3. Зиганшин РХ, Арапиди ГП, Пирадов МА, Супонева НА, Ющук НД, Говорун ВМ и др. протеомные технологии для выявления в сыворотке крови потенциальных биомаркеров аутоиммунных демиелинизирующих полиневропатий. Биоорганическая химия. 2011;31(1):36-44.
4. Кантимирова ЕА, Шнайдер НА. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: дефиниция, эпидемиология, классификация, диагностика. Вестник клинической больницы №51. 2009;7:22.
5. Куренков АЛ, Бурсагова БИ, Кузенкова ЛМ, Никитин СС. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей. Нервно-мышечные болезни. 2012; 2:40-51.
6. Никитин СС, Супонева НА, Грачева ЛА, Быкова ЛП, Пирадов МА, Меркулова ДМ. Исследование антиганглиозидных аутоантител у больных с острой и хронической воспалительной полиневропатией. Нейроиммунология. 2009;1:76-77
7. Никитин СС, Супонева НА, Пирадов МА, Павлов ЭВ, Куренков АЛ. Синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом: проблемы дифференциальной диагностики. Клиническая неврология. 2009;2:35-40.
8. Пирадов МА, Супонева НА, Гинзберг МА и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014;114(4):4–10.
9. Пирадов МА, Супонева НА. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. Руководство для врачей. Москва: Медпресс; 2011.
10. Попова ТЕ, Шнайдер НА, Петрова ММ. Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия в практике невролога: новый подход к диагностике. Consilicum Medicum. 2014;6(9):27-31.
11. Супонева НА, Никитин СС, Пирадов МА. Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России. Современные наукоемкие технологии. 2010;2:114-115.
12. Супонева НА, Пирадов МА. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике. Эффективная фармакотерапия: Неврология и психиатрия. 2014;36–43.
13. Супонева НА, Наумова ЕС, Никитин СС, Гнедовская  ЕВ. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. Нервно-мышечные болезни. 2016;(6)1:44–53.
14. Супонева НА, Гришина ДА. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дизиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата. Нервно-мышечные болезни. 2015;(5)4: 16–24.
15. Супонева НА, Пирадов МА. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. Москва: Горячая линия телеком; 2013.
16. Супонева НА, Павлов ЭВ. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Врач. 2009;9:43-44.
17. Супонева НА, Никитин СС. Хронические полиневропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями. Врач. 2010;9:51-54.
18. Супонева НА, Никитин СС, Варламова ЕЮ, Рыжко ВВ, Павлов ЭВ. Моноклональная гаммапатия в структуре хронической сенсомоторной полиневропатии неясного генеза: лабораторная диагностика. Врач. 2010;11:70-72.
19. Супонева НА., Никитин СС, Пирадов МА, Меркулова ДМ. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. Атмосфера. Нервные болезни. 2007;1:40-44.
20. Ющук НД, Тимченко ОЛ, Манжеева СВ, Пирадов МА, Супонева НА, Федькина ЮА и др. совершенствование алгоритма диагностики демиелинизирующих полиневропатий. Лечащий врач. 2009;10:31-35.
21. [Bril V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bril%20V%22%5BAuthor%5D), [Katzberg H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Katzberg%20H%22%5BAuthor%5D), [Donofrio P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Donofrio%20P%22%5BAuthor%5D), et al. Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV. [ICE Study Group](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22ICE%20Study%20Group%22%5BCorporate%20Author%5D). Muscle Nerve. 2009;39:448-55.
22. [Choudhary PP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Choudhary%20PP%22%5BAuthor%5D), [Hughes RA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hughes%20RA%22%5BAuthor%5D). Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. QJM. 1995;88:493-502.
23. Cornblath DR, Chaudhry V, Griffin JW. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. Ann Neurol. 1991;30:104–106.
24. Dalakas MC. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2012;17:34-9.
25. [Donofrio PD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Donofrio%20PD%22%5BAuthor%5D), [Bril V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bril%20V%22%5BAuthor%5D), [Dalakas MC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Dalakas%20MC%22%5BAuthor%5D), et al. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. [IGIV-C CIDP Efficacy (ICE) Study Group](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22IGIV-C%20CIDP%20Efficacy%20%28ICE%29%20Study%20Group%22%5BCorporate%20Author%5D). Arch Neurol. 2010;67:1082-8.
26. [Dyck PJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dyck%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1186294), [Lais AC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lais%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1186294), [Ohta M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ohta%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1186294), et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc, 1975;50:621-37.
27. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion  trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy  Ann. Neurol, 1994;35:838-45.
28. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev, 2009.
29. [Elovaara I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Elovaara%20I%22%5BAuthor%5D), [Apostolski S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Apostolski%20S%22%5BAuthor%5D), [van Doorn P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22van%20Doorn%20P%22%5BAuthor%5D), 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. [Hahn AF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hahn%20AF%22%5BAuthor%5D), [Bolton CF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bolton%20CF%22%5BAuthor%5D), [Zochodne D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Zochodne%20D%22%5BAuthor%5D), [Feasby TE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Feasby%20TE%22%5BAuthor%5D). Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain. 1996;119:1067-77.
31. Hughes RA, Donofrio P, Bril V. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7:136–44.
32. [Iijima M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Iijima%20M%22%5BAuthor%5D), [Yamamoto M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Yamamoto%20M%22%5BAuthor%5D), [Hirayama M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hirayama%20M%22%5BAuthor%5D), et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. Neurology. 2005;64:1471-1475.
33. [Jann S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Jann%20S%22%5BAuthor%5D), [Bramerio MA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bramerio%20MA%22%5BAuthor%5D), [Facchetti D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Facchetti%20D%22%5BAuthor%5D), [Sterzi R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sterzi%20R%22%5BAuthor%5D). Intravenous immunoglobulin is effective in patients with diabetes and with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:70-73.
34. [Jann S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Jann%20S%22%5BAuthor%5D), [Beretta S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Beretta%20S%22%5BAuthor%5D), [Bramerio MA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bramerio%20MA%22%5BAuthor%5D). Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment. Muscle Nerve. 2005;32:351-6.
35. [Korinthenberg R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Korinthenberg%20R%22%5BAuthor%5D). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. Neuropediatrics. 1999;30:190-196.
36. [Nemni R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Nemni%20R%22%5BAuthor%5D), [Amadio S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Amadio%20S%22%5BAuthor%5D), [Fazio R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fazio%20R%22%5BAuthor%5D), et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating neuropathy not responsive to other treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57:43-45.
37. Rajabally YA, Seow H, Wilson P. Dose of intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2006;11:325–329.
38. Saperstein D, Katz JS, Amato A, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Muscle Nerve. 2001;24:311-324.
39. Schaik I, Eftimov F, van Doorn P, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol. 2010;9:245–253.
40. [Van den Bergh PY](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Van%20den%20Bergh%20PY%22), [Hadden RD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hadden%20RD%22), [Bouche P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bouche%20P%22), 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. [Joint Task Force of the EFNS and the PNS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Joint%20Task%20Force%20of%20the%20EFNS%20and%20the%20PNS%22%5BCorporate%20Author%5D). J Peripher Nerv Syst. 2010;15:1-9.