



Обзор

Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики

Ризванова А.С.¹ • Гришина Д.А.¹ • Супонева Н.А.¹

Ризванова Алина Сафовна – врач-невролог Центра заболеваний периферической нервной системы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>

✉ 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация. Тел.: +7 (967) 250 37 93. E-mail: rizvanova.alina@gmail.com

Гришина Дарья Александровна – канд. мед. наук, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>. E-mail: dgrishina82@gmail.com

Супонева Наталья Александровна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения нейрореабилитации и физиотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>. E-mail: nasu2709@mail.ru

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – самая распространенная приобретенная нейропатия дизиммунного генеза, проявляющаяся симметричным двигательным дефицитом и нарушениями чувствительности. С момента первого упоминания о заболевании описано множество вариантов его атипичного течения, которые составляют около половины всех случаев ХВДП и характеризуются особенностями диагностики и ответа на терапию. Активное изучение патогенеза ХВДП способствует получению новой информации о группе дизиммунных нейропатий в целом и ставит вопрос о классификации этих заболеваний. В настоящее время ХВДП рассматривается скорее как спектр заболеваний, нежели отдельная нозология. Предложено более 15 диагностических критериев, что обуславливает трудности диагностики этого заболевания. Многие полинейропатии имеют схожую с ХВДП клиническую картину, поэтому нередко ХВДП становится диагнозом исключения. Ключевым инструментальным методом считается электронейромиография, однако именно с особенностями ее проведения и интерпретацией результатов связано наибольшее количество случаев

ошибочного диагноза. Дополнительные лабораторно-инструментальные методы диагностики обладают вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем определение достаточного и необходимого объема обследования, особенно в случаях атипичного течения заболевания, становится непростой задачей. Очевидно, что необходимость грамотной и своевременной диагностики тесно сопряжена с наличием эффективной патогенетической терапии, определяющей прогноз и степень инвалидизации пациента.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, дизиммунные полинейропатии, полинейропатия

Для цитирования: Ризванова АС, Гришина ДА, Супонева НА. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):56–64. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-007.

Поступила 09.09.2019; доработана 17.02.2020; принята к публикации 18.02.2020; опубликована онлайн 06.03.2020

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация



Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – приобретенное аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, характеризующееся ремиттирующим, прогрессирующим или стационарным течением на протяжении более 8 недель, наличием электрофизиологических или патоморфологических признаков демиелинизации периферических нервов, а также ответом на иммуносупрессивную и/или иммуномодулирующую терапию [1, 2].

Распространенность заболевания, по данным разных источников, варьируется от 0,7 до 10,3 случая на 100 тыс. Эпидемиологических данных по ХВДП на территории Российской Федерации нет. Мужчины болеют чаще женщин (соотношение 1,5–4:1) [3].

В настоящее время ХВДП рассматривается как клинически и иммунологически более гетерогенное заболевание, чем считалось ранее. В связи с этим частота ошибочного диагноза ХВДП может достигать 50% [4, 5]. Обусловлено это прежде всего ошибочной интерпретацией инструментальных и электрофизиологических данных, а также большим перечнем заболеваний, протекающих под маской ХВДП [5, 6].

Очевидно, что имеющиеся сложности диагностики приводят к задержке адекватного лечения и, как следствие, инвалидизации пациентов, преимущественно трудоспособного возраста [7].

Целью настоящего обзора стал анализ актуальных научных работ, освещающих вопрос гетерогенности вариантов ХВДП и роль лабораторно-инструментальных данных в установлении диагноза.

Проведен поиск в различных электронных базах данных (Medline, Embase, Scopus, Web of Science, Google Scholar) по ключевым словам «ХВДП» или «хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия», «дизиммунные полинейропатии», «атипичная ХВДП» / "CIDP" или "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy", "dysimmune neuropathy", "atypical CIDP" научных работ на русском и английском языках, опубликованных в период с января 2014 по октябрь 2019 г.

Классификация и краткое описание форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

В большинстве случаев ХВДП проявляется наиболее распространенной и изученной «классической» формой, которая клинически

выражается вялым тетрапарезом с равномерным вовлечением проксимальных и дистальных отделов, преобладанием моторного дефицита над сенсорным, нарушениями глубокой и – в меньшей степени – поверхностной чувствительности, наличием сенситивной атаксии, снижением или выпадением сухожильных рефлексов, что отражает вовлечение в патологический процесс толстых, наиболее миелинизированных нервных волокон. Черепные нервы, дыхательная мускулатура, вегетативные волокна поражаются достаточно редко. Степень выраженности неврологического дефицита может варьировать от легкой до тяжелой. Несмотря на то что одним из критериев установления диагноза служит временной фактор – прогрессирование симптоматики в течение минимум 8 недель, до 16% случаев заболевания приходится на дебют с острым началом, имитирующий синдром Гийена – Барре [1, 2, 8].

Впервые клиническая картина «классической» ХВДП, патоморфологические изменения при данном состоянии и ответ на терапию глюкокортикостероидами были описаны J. Austin в 1958 г. Позднее, в 1975 г., P. Dyck с коллегами предложили термин «хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия», описав помимо клинической картины особенности электронейромиографии, изменения в спинномозговой жидкости и биоптатах нервов [2].

Сегодня, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ/обществ периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nervous System – EFNS/PNS, 2010), выделяют следующие атипичные формы ХВДП: мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия (синдром Льюиса – Самнера), дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная полинейропатия, преимущественно сенсорная форма, преимущественно моторная форма, фокальная форма [1].

Проведенные в течение последних лет исследования в области иммунологии позволили взглянуть по-новому на патогенез дизиммунных нейропатий благодаря выявлению аутоантител к нодальным и паранодальным белкам периферических нервов (NF155, CNTN1, CASPR1, NF140, NF186) [9, 10].

Характеристика основных вариантов ХВДП, включая недавно выделенные, ассоциированные с анти-IgG4-антителами, приведена в табл. 1.

**Таблица 1.** Основные формы хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [11–14]

Форма	Доля среди всех форм ХВДП	Клинические проявления	Характер распределения симптоматики	Ответ на терапию	Дифференциальный диагноз
Типичная ХВДП	> 50%	Хроническое течение, сенсорный и моторный дефицит	Симметричный; равномерное вовлечение проксимального и дистального отделов	ВВИГ, ГКС, ПФ	Другие формы моторно-сенсорной ПНП (парапротеинемические, наследственные и пр.)
ХВДП с острым началом	До 18%	Острое, подострое начало; сенсорный и моторный дефицит	Симметричный; равномерное вовлечение проксимального и дистального отделов	ВВИГ, ГКС, ПФ	Синдром Гийена – Барре; ПНП, ассоциированные с наличием NF155- и CNTN1-антител
Синдром Льюиса – Самнера (MADSAM)	До 34%	Хроническое течение, сенсорный и моторный дефицит	Асимметричный; верхние конечности вовлечены в большей степени, чем нижние; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	ВВИГ, ГКС, ПФ	Мультифокальная моторная нейропатия, нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, васкулит-ассоциированная ПНП, невралгическая амиотрофия, спинальная мышечная атрофия
Дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная ПНП (DADS)	До 17%	Хроническое течение, преимущественно сенсорный дефицит	Симметричный; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	ВВИГ, ГКС, ПФ	Диабетическая ПНП; НМСН; IgM-MGUS ПНП, ассоциированная с анти-MAГ-антителами; NF155-ассоциированная ПНП
Преимущественно сенсорная ХВДП, включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию	До 35%	Хроническое течение, преимущественно сенсорный дефицит	Симметричный; нижние конечности вовлечены в большей степени, чем верхние; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	ВВИГ, ГКС, ПФ	Паранеопластические ПНП, парапротеинемические ПНП, ПНП при болезнях соединительной ткани
Преимущественно моторная	До 10%	Хроническое течение, преимущественно моторный дефицит	Симметричный; равномерное вовлечение проксимального и дистального отделов	ВВИГ, возможно ухудшение состояния на фоне ГКС	Другие моторные ПНП; болезни двигательного нейрона; ПНП, ассоциированная с анти-CNTN1-антителами
Фокальная	1%	Хроническое течение, медленное прогрессирование, сенсорный и моторный дефицит	Асимметричный; плечевое или пояснично-крестцовое сплетение; один нерв или более на одной конечности; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	ВВИГ, ГКС, ПФ	Мультифокальная моторная нейропатия, нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, васкулит-ассоциированная нейропатия, невралгическая амиотрофия, болезнь двигательного нейрона
ХВДП, ассоциированная с нодальными и паранодальными анти-IgG4-антителами					
NF155	10%	Подострый дебют с выраженным дефицитом (преимущественно моторным), возраст 25 лет, сенсорная атаксия, тремор	Симметричный; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	Плохой ответ на ВВИГ, частичный ответ на ГКС, потенциально хороший ответ на ПФ и ритуксимаб	Анти-NF155-антитела выявляются при других ПНП (синдром Гийена – Барре, ряд наследственных ПНП и др.)
NF140, NF186		Подострый дебют, моторный и сенсорный дефицит, чувствительная атаксия, вовлечение черепной мускулатуры	Симметричный	Частичный ответ на ВВИГ и ГКС, потенциально хороший ответ на ритуксимаб	Другие атактические ПНП
CNTN1		Подострый дебют с выраженным дефицитом (преимущественно моторным), возраст около 25 лет, сенсорная атаксия, тремор	Симметричный; равномерное вовлечение проксимального и дистального отделов	Плохой ответ на ВВИГ, частичный ответ на ГКС, потенциально хороший ответ на ПФ и ритуксимаб	Синдром Гийена – Барре, моторные ПНП, болезнь двигательного нейрона
CASPR1		Подострый дебют с выраженным дефицитом (преимущественно моторным), нейропатический болевой синдром	Симметричный; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	Плохой ответ на ВВИГ, потенциально хороший ответ на ритуксимаб	Другие ПНП с нейропатическим болевым синдромом

ВВИГ – внутривенная высокодозная терапия иммуноглобулином, ГКС – глюкокортикостероидные препараты, НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия, ПНП – полинейропатия, ПФ – плазмаферез, ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия



Диагностика

Клиническая гетерогенность ХВДП наряду с неспецифичностью лабораторно-инструментальных методов исследования и отсутствием биомаркеров заболевания делает диагностику ХВДП весьма непростой задачей [4, 13, 15]. На данный момент предложено около 15 различных диагностических критериев ХВДП. Наиболее актуальными признаны критерии, разработанные EFNS/PNS в 2010 г., которые учитывают клинические, электрофизиологические, лабораторные, нейровизуализационные и морфологические данные, позволяя диагностировать типичный и атипичный варианты заболевания и выделять «достоверную», «возможную» и «вероятную» ХВДП [1].

Несмотря на высокую чувствительность используемых критериев, клиническим критериям EFNS/PNS (2010) могут удовлетворять до 44% пациентов с альтернативным диагнозом, электрофизиологическим – до 14,8% пациентов без ХВДП [4].

Электронейромиография – ключевой метод в диагностике ХВДП, она должна быть проведена у всех пациентов с подозрением на данное заболевание [2, 15].

Демиелинизирующий нейрофизиологический паттерн включает:

- наличие блока проведения импульса, оцениваемого по падению амплитуды и площади М-ответа в проксимальной точке стимуляции по отношению к дистальной на 50% и более;
- значительное замедление скорости распространения возбуждения;
- изменение формы М-ответа в виде темпоральной дисперсии, увеличение длительности ответа;
- увеличение дистальной латентности М-ответа;
- выраженное увеличение латентности поздних ответов (F-волн) или их отсутствие в результате нарушения проведения возбуждения на проксимальном отрезке периферического нерва [1, 2, 15].

Несмотря на характерную электрофизиологическую картину при ХВДП, именно с интерпретацией результатов электронейромиографии связано большинство случаев ошибочного диагноза [4]. При аксональной полинейропатии с негрубым снижением скорости определяющими становятся следующие факторы:

- ошибочная интерпретация данных, определение «демиелинизации» в распространении

возбуждения по двигательным нервам (например, при диабетической или токсической полинейропатии);

- наличие локального замедления скорости распространения возбуждения или блок проведения в месте, типичном для невралной компрессии (на уровне туннеля), может быть расценен как признак дизиммунной нейропатии, особенно в случае множественного поражения;
- технические ошибки при проведении исследования – низкая поверхностная температура конечностей (рекомендованная температура – не менее 33 °С на ладони и не менее 30 °С в области наружной лодыжки);
- переоценка наличия изменений или отсутствия S-ответов, что может быть связано с техническими особенностями, возрастом пациента или сопутствующими заболеваниями;
- сложности при стимуляции проксимальных точек (точка Эрба) для определения проксимальных блоков;
- методологические ошибки исследования – неверная расстановка маркеров ответов, неправильное измерение расстояния между точками стимуляции, недостаточная сила стимула и т.д. [2, 4, 5].

Повышение уровня содержания белка в цереброспинальной жидкости в отсутствие цитоза служит одним из поддерживающих критериев диагностики ХВДП [1]. Однако данный критерий не облигатен – отсутствие изменений в цереброспинальной жидкости не исключает диагноз ХВДП, в то же время белково-клеточная диссоциация может встречаться в половине случаев альтернативных заболеваний, имеющих схожую с ХВДП клиническую картину [4, 13]. Ряд авторов полагают, что рутинное проведение ликворологического исследования может приводить к гипердиагностике ХВДП и должно применяться только с целью исключения альтернативных заболеваний, но не подтверждения диагноза ХВДП. Отмечено, что наибольший процент пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП имели небольшое отклонение содержания белка от референсных значений – в среднем 53 мг/дл при верхней границе нормы 45 мг/дл, тогда как такое отклонение у больных с подтвержденным ХВДП было значительным – в среднем 105 мг/дл [16]. Помимо прочего, следует учитывать вероятность повышения данных значений до 0,6 г/л у здоровых людей старше 60 лет [17].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) служит вспомогательным инструментом в диагностике ХВДП, а характерные нейровизуализационные изменения входят в поддерживающие критерии EFNS/PNS (2010) [1]. При классической ХВДП описано повышение сигнала и/или гипертрофия стволов сплетений или корешков на T2-взвешенном изображении с накоплением контрастного вещества или без такового, что, по разным данным, встречается у 44–88% пациентов с ХВДП [18–20]. Такой разброс может быть обусловлен различием дизайна и протоколов исследования, малой выборкой пациентов [3]. Большинство исследований не показало достоверной связи между отсутствием или наличием изменений по данным МРТ, а также их характером с длительностью, тяжестью заболевания и проводимой терапией [18]. МРТ – полезный дополнительный метод диагностики ХВДП, особенно в случае несоответствия критериям EFNS/PNS (2010), однако он отличается высокой стоимостью, наличием требований к техническому оснащению и специальной подготовке врача-радиолога [3].

Еще один дополнительный метод диагностики ХВДП – **биопсия нерва** [1]. Типичные изменения в биоптатах нерва при данном заболевании описаны еще в 1958 г. J. Austin и позднее в 1975 г. P. Dyck и коллегами на более объемной выборке пациентов. Характерными морфологическими проявлениями в этом случае становятся участки сегментарной демиелинизации и ремиелинизации периферического нерва с образованием феномена «луковичной головки». В разной степени выраженности также наблюдаются признаки интерстициального отека и эндоневральные воспалительные клеточные инфильтраты, включая лимфоциты и макрофаги [2, 13].

Обычно для биопсии выбирается нерв, наиболее пораженный клинически и электрофизиологически. Ограничение метода состоит в том, что патологические изменения в нервах при ХВДП мультифокальные, более того, поражаются преимущественно моторные волокна, чем сенсорные, а для биопсии в подавляющем большинстве случаев берутся чувствительные нервы (икроножный, поверхностный малоберцовый и др.). Именно поэтому в ряде случаев типичные изменения в биоптате нерва у пациента с ХВДП могут не обнаруживаться [2].

Не будучи рутинным методом диагностики ХВДП, биопсия нерва может быть полезна при атипичном течении заболевания или для

исключения альтернативных причин полинейритического поражения (амилоидная полинейропатия, саркоидоз, васкулит и др.) [5, 6, 13].

Ультразвуковое исследование периферических нервов – сравнительно новый метод диагностики ХВДП, привлекательный своей доступностью и невысокой стоимостью [3]. Характерные ультразвуковые изменения обнаруживаются при дизиммунных, а также ряде наследственных полинейропатий. У пациентов с ХВДП описано увеличение площади поперечного сечения периферических нервов, особенно в проксимальных отделах, утолщение стволов плечевого сплетения и спинальных нервов, изменение ультразвукового сигнала и морфоструктуры нервных фасцикул [21]. Ряд научных коллективов предложили протоколы, отражающие комплексные ультразвуковые параметры, что оказывает неоспоримую помощь в установлении диагноза [22–24]. В работе L. Padua и соавт. показано, что ультразвуковая картина поперечного сечения нерва коррелирует с длительностью заболевания: утолщенные гипо- и гиперэхогенные фасцикулы наблюдаются на ранней и промежуточной стадиях ХВДП соответственно, гиперэхогенные неутрошенные фасцикулы – при длительном/тяжелом течении заболевания [24]. A. Kerasnoudis и соавт. разработали балльную оценку ультразвуковых параметров Бохум (Bochum ultrasound score – BUS), которая позволяет на ранней стадии дифференцировать синдром Гийена – Барре от ХВДП с острым началом с чувствительностью и специфичностью до 90% [23, 25]. С помощью расширенной версии BUS – Nerve Ultrasound Protocol (NUP) этой же группы авторов – можно дифференцировать ХВДП, синдром Льюиса – Самнера и мультифокальную моторную невропатию [25]. Протокол Ultrasound Pattern Sum Score (UPSS) оценивает степень изменения площади поперечного сечения периферических и черепных нервов, стволов плечевого сплетения и позволяет рассчитать суммарный балл, который указывает на воспалительную, наследственную полинейропатию или нейропатию другого генеза [22, 26].

Конфокальная микроскопия – неинвазивный метод, используемый преимущественно в офтальмологической практике, способен определять повреждения тонких немиелинизированных волокон при различных полинейропатиях, в том числе воспалительного генеза. На небольшой группе пациентов с ХВДП было показано снижение параметров волокон

**Таблица 2.** Основные заболевания, имитирующие течение хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Исследование	Нозология	Ключевой признак
Kaida K. [31]; Esposito S., Longo M.R. [32]	Синдром Гийена – Барре	Монофазное заболевание, нарастание симптоматики к 3–4-й неделе с последующей стабилизацией и улучшением симптоматики Наличие до 70% случаев триггерных факторов (инфекция, вакцинация, оперативное вмешательство)
Beardon K. и соавт. [33]; Yeh W.Z. и соавт. [34]	Мультифокальная моторная нейропатия	Асимметричная симптоматика, преимущественно в области рук Отсутствие ответа на терапию ГКС, положительный ответ на ВВИГ Отсутствие объективных и субъективных сенсорных нарушений Обнаружение анти-GM1-антител в 30–80% случаев
Lunn M.P. [35]; Rison R.A., Beydoun S.R. [36]	Парапротеинемические ПНП (РОEMS, MGUS, дистальная приобретенная демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с IgM, с наличием анти-MAG-антител или без таковых; макроглобулинемия Вальденстрема, криоглобулинемия, хроническая атактическая нейропатия с дисаилозильными антителами)	Отсутствие ответа на патогенетическую терапию Обнаружение секрети анормального парапротеина при иммуноэлектрофорезе Плюс-симптомы – отеки, гепатоспленомегалия, кожные проявления Повышение уровня VEGF, обнаружение анти-MAG-антител
Rajabally Y.A. и соавт. [37]; Bril V. и соавт. [38]	Диабетическая ПНП	Отсутствие ответа на патогенетическую терапию для ХВДП Большая продолжительность сахарного диабета с декомпенсированным течением Преимущественно дистальная симптоматика Первично аксональное поражение нервов
Allen J.A., Lewis R.A. [4]; Neligan A. и соавт. [6]; Özel G. и соавт. [39]	Наследственные ПНП (НМСН 1А, дебют НМСН 1В во взрослом возрасте, НМСН 1Х, НМСН 4, ННПП)	Наследственный анамнез Отсутствие эффекта от проводимой терапии Медленно прогрессирующее доброкачественное течение
Lozeron P. и соавт. [1]	Транстриетиновая семейная амилоидная полинейропатия	Наследственный анамнез Отсутствие эффекта от проводимой терапии Быстрое прогрессирование заболевания Вегетативные нарушения (нарушение потоотделения, тазовые расстройства) Необъяснимая потеря массы тела Признаки сопутствующего карпального туннельного синдрома Нарушение работы почек, сердца

ВВИГ – внутривенная высокодозная терапия иммуноглобулином, ГКС – глюкокортикостероидные препараты, ПНП – полинейропатия, ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

роговичного нерва и возникновение в нем воспалительных инфильтратов в сравнении со здоровыми добровольцами [27].

Учитывая обширный список заболеваний, имеющих схожую картину с ХВДП, в подавляющем большинстве случаев необходима оценка ряда **лабораторных показателей**, позволяющих исключить альтернативный диагноз: глюкозы, гликированного гемоглобина, электролитов, гормонов щитовидной железы, витамина В₁₂, а также общего и биохимического

анализа крови, электрофореза белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией и анализом легких цепей. В ряде случаев при наличии настораживающих симптомов требуется исключение боррелиоза, системных заболеваний и наследственных нейропатий. В свою очередь, ХВДП может быть ассоциирована с лимфомой, гепатитом С и ВИЧ-инфекцией [1, 2, 7, 13].

Обнаружение анти-IgG4-антител к нодальным и паранодальным белкам характерно для ряда пациентов с ХВДП-подобным фенотипом,



тем не менее определение данных антител еще не вошло в рутинную клиническую практику, необходимо проведение дальнейших исследований [7, 10, 28, 29].

Антитела к ганглиозидам могут иметь до 40,3% больных. Однако диагностическая ценность этого исследования не определена, поэтому оно не стало рутинным в диагностике ХВДП [30].

Один из важных показателей диагностики заболевания – **ответ на патогенетическую терапию**, что отражено в критериях EFNS/PNS (2010). Ключевым моментом здесь является достаточность объема лечения (соблюдение дозировки, режима и длительности терапии), а также правильность оценки ответа на лечение [4, 15].

Дифференциальный диагноз

В работе J.A. Allen и R.A. Lewis, опубликованной в 2015 г., на когорте из 59 больных показано, что почти половина пациентов с диагнозом ХВДП по факту имели другое заболевание. Следует отметить, что у всех вышеупомянутых пациентов был атипичный фенотип ХВДП [4].

В табл. 2 перечислены основные заболевания, которые могут имитировать течение ХВДП.

Заключение

В настоящее время о ХВДП следует говорить скорее как о спектре заболеваний, нежели отдельной нозологии, при этом обоснования

принадлежности той или иной формы к атипичному варианту ХВДП недостаточно подкреплены имеющимися представлениями о механизмах ее патогенеза.

Показано, что у большого количества (до половины) пациентов с атипичной формой ХВДП со временем данная форма переходит в «классическую», что в очередной раз доказывает общность патогенеза различного спектра форм ХВДП [2, 7, 8, 13]. Тем не менее остальные пациенты сохраняют клиническую картину атипичной ХВДП на протяжении всего времени заболевания [7]. Вопрос, имеют ли атипичный вариант ХВДП или ХВДП-подобное заболевание с другим патогенезом (как в случае полинейропатии, ассоциированной с нодальными и паранодальными антителами к IgG4), до сих пор остается нерешенным [8, 13, 29]. С появлением новых исследований мультифокальная моторная нейропатия, а также полинейропатия, ассоциированная с анти-МАГ-антителами, перестали считаться вариантами ХВДП и сегодня относятся к самостоятельным нозологиям [4, 6]. Ожидается, что по мере дальнейшего изучения заболевания классификация форм ХВДП, а возможно, и критерии ее диагностики будут претерпевать изменения. Важно помнить, что ХВДП – потенциально курьезное состояние, а значит, от специалистов требуется особое внимание при диагностическом поиске, тщательное исключение альтернативного диагноза и информированность о вариантах атипичного течения заболевания. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.С. Ризванова – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, написание текста; Д.А. Гришина – анализ литературы, редактирование текста, финальное утверждение рукописи; Н.А. Супонева – анализ литературы, редактирование текста, финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Lozeron P, Mariani LL, Dodet P, Beaudonnet G, Théaudin M, Adam C, Arnulf B, Adams D. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2018;91(2):e143–52. doi: 10.1212/WNL.0000000000005777.
2. Dyck PJ, Tracy JA. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(6):777–93. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.026.
3. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3–4):161–72. doi: 10.1159/000494291.
4. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85:498–504.
5. Allen JA, Gorson KC, Gelin D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav*. 2018;8(3):e00932. doi: 10.1002/brb3.932.
6. Neligan A, Reilly MM, Lunn MP. CIDP: mimics and chameleons. *Pract Neurol*.



- 2014;14(6):399–408. doi: 10.1136/practneurol-2014-000831.
7. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(9):981–7. doi: 10.1136/jnnp-2019-320314.
 8. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, Benedetti L, Mazzeo A, Marfia GA, Cortese A, Fierro B, Jann S, Beghi E, Clerici AM, Carpo M, Schenone A, Luigetti M, Lauria G, Antonini G, Rosso T, Siciliano G, Cavalletti G, Liberatore G, Santoro L, Peci E, Tronci S, Ruiz M, Cotti Piccinelli S, Toscano A, Mataluni G, Piccolo L, Cosentino G, Sabatelli M, Nobile-Orazio E; Italian CIDP Database study group. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(2):125–32. doi: 10.1136/jnnp-2018-318714.
 9. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, Sekiguchi K, Kokubun N, Ichikawa H, Wong AH, Yuki N. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2016;86(9):800–7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002418.
 10. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, Belghazi M, Malissart P, Labauge P, Taieb G, Yuki N, Illa I, Attarian S, Devaux JJ. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017;140(7):1851–8. doi: 10.1093/brain/awx124.
 11. Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1054–9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308452.
 12. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in South-east England. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):28–33. doi: 10.1111/ene.12190.
 13. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):784–94. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30144-9.
 14. Kuwabara S, Misawa S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:333–43. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_21.
 15. Супонева НА, Наумова ЕС, Гнедовская ЕВ. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):44–53. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53. [Suponeva NA, Naumova ES, Gnedovskaya EV. [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy at adults: principles of diagnostics and first line therapy]. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):44–53. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53.]
 16. London ZN, Nowacek DG. Does cerebrospinal fluid analysis have a meaningful role in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy? *Muscle Nerve*. 2019;60(2):111–3. doi: 10.1002/mus.26513.
 17. Breiner A, Moher D, Brooks J, Cheng W, Hegen H, Deisenhammer F, McCudden CR, Bourque PR. Adult CSF total protein upper reference limits should be age-partitioned and significantly higher than 0.45 g/L: a systematic review. *J Neurol*. 2019;266(3):616–24. doi: 10.1007/s00415-018-09174-z.
 18. Jomier F, Bousson V, Viala K, Péréon Y, Magot A, Cauquil C, Bouhour F, Vial C, Bedat-Millet AL, Taithe F, Bresch S, Siri A, Kubis N, Lozeron P. Prospective study of the additional benefit of plexus magnetic resonance imaging in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):181–7. doi: 10.1111/ene.14053.
 19. Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, Théaudin M, Cauquil C, Denier C, Lacroix C, Adams D. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci*. 2016;360:170–5. doi: 10.1016/j.jns.2015.11.048.
 20. Василенко АФ, Шестакова МВ, Кочетков ИВ, Карпова МИ. Магнитно-резонансная томография конского хвоста при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7(4):44–9. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-44-49. [Vasilenko AF, Shestakova MV, Kochetkov IV, Karpova MI. [Magnetic resonance imaging of the cauda equina in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(4):44–9. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-44-49.]
 21. Дружинин ДС, Наумова ЕС, Никитин СС. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):63–73. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73. [Druzhinin DS, Naumova ES, Nikitin SS. [Ultrasound imaging of peripheral nerves in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):63–73. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73.]
 22. Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score – UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(11):2216–25. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.011.
 23. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):846–52. doi: 10.1002/mus.24484.
 24. Padua L, Granata G, Sabatelli M, Inghilleri M, Lucchetta M, Luigetti M, Coraci D, Martinoli C, Briani C. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):160–5. doi: 10.1016/j.clinph.2013.07.023.
 25. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(3):635–41. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.014.
 26. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve*. 2016;54(5):864–71. doi: 10.1002/mus.25138.
 27. Stettner M, Hinrichs L, Guthoff R, Bairov S, Petropoulos IN, Warnke C, Hartung HP, Malik RA, Kieseier BC. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;3(2):88–100. doi: 10.1002/acn3.275.
 28. Querol L, Devaux J, Rojas-García R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):533–47. doi: 10.1038/nrneuro.2017.84.
 29. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):31. doi: 10.1038/s41572-018-0027-2.
 30. Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Antiganglioside antibodies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2020;408:116576. doi: 10.1016/j.jns.2019.116576.
 31. Kaida K. Guillain-Barré Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:323–31. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_20.
 32. Esposito S, Longo MR. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):96–101. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.022.
 33. Beadon K, Guimarães-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin*



- Neurol. 2018;31(5):559–64. doi: 10.1097/WCO.0000000000000605.
34. Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(2):140–8. doi: 10.1136/jnnp-2019-321532.
35. Lunn MP. Neuropathies and paraproteins. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):658–65. doi: 10.1097/WCO.0000000000000726.
36. Rison RA, Beydoun SR. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC Neurol*. 2016;16:13. doi: 10.1186/s12883-016-0532-4.
37. Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, Hartung HP, Malik RA. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(10):599–611. doi: 10.1038/nrneurol.2017.123.
38. Bril V, Blanchette CM, Noone JM, Runken MC, Gelinis D, Russell JW. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1401–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007.
39. Özel G, Maisonobe T, Guyant-Maréchal L, Maltête D, Lefaucheur R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(7–8):575–7. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.012.

Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic challenges

A.S. Rizvanova¹ • D.A. Grishina¹ • N.A. Suponeva¹

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is the most prevalent acquired dysimmune neuropathy with clinical picture of symmetric motor and sensory disturbances. Since the first description of CIDP, many atypical variants have been described, which may reach up to 50% of cases. Diagnosis of atypical CIDP may be challenging due to different clinical presentation and treatment response. Current researches improve our knowledge about dysimmune neuropathies and highlight the importance of its classification. Nowadays CIDP is considered as a spectrum of disorders rather than a separate disease entity. Up to date, more than 15 diagnostic criteria have been proposed reflecting the complexity of CIDP diagnosis. Many polyneuropathies may mimic CIDP, therefore CIDP is frequently a diagnosis of exclusion. The key diagnostic instrument is electroneuromyography; however, the issues related to results misinterpretation and some technical aspects are the most important in CIDP misdiagnosis.

Supportive instrumental and laboratory methods have variable sensitivity and specificity, making challenging CIDP diagnosis, especially its atypical forms. The importance of an early and accurate diagnosis of CIDP is supported by an effective pathogenic treatment, which affects the patient's prognosis and level of disability.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, dysimmune neuropathy, polyneuropathy

For citation: Rizvanova AS, Grishina DA, Suponeva NA. Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic challenges. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):56–64. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-007.

Received 9 September 2019; revised 17 February 2020; accepted 18 February 2020; published online 6 March 2020

Alina S. Rizvanova – MD, Neurologist, Center of Peripheral Nerve Disorders¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
✉ 80 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation. Tel.: +7 (967) 250 37 93.
E-mail: rizvanova.alina@gmail.com

Daria A. Grishina – MD, PhD, Head of the Center of Peripheral Nerve Disorders¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>.
E-mail: dgrishina82@gmail.com

Natalia A. Suponeva – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>.
E-mail: nasu2709@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.S. Rizvanova, the paper concept and design, literature search and analysis, text writing; D.A. Grishina, literature analysis, text editing, final approval of the manuscript; N.A. Suponeva – literature analysis, text editing, final approval of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation