

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ХРОНІЧНА ЗАПАЛЬНА ДЕМІЄЛІНІЗУЮЧА
ПОЛІРАДИКУЛОНЕЙРОПАТІЯ**

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Комаріда Олександр Олегович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;
Гріценко Олександр Володимирович	заступник начальника Фармацевтичного управління-начальник відділу з питань якості та доступності лікарських засобів, їх раціонального застосування Фармацевтичного управління Міністерства охорони здоров'я України;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Кальбус Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Яцишин Роман Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейко Івано-Франківського національного медичного університету;
Панасюк Олена Леонідівна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою);

Семеряк Орест Михайлович	керівник центру нервово-м'язових захворювань комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);
Тер-Вартаньян Семен Христофорович	головний лікар медичного центру товариства з обмеженою відповідальністю «Інститут ревматології» (за згодою);
Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Личко Володимир Станіславович	доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету;
Мартинюк Володимир Юрійович	директор державного закладу "Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України";
Крамарьов Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб національного медичного університету імені О.О.Богомольця;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	--

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

МЯЛОВИЦЬКА Олена Анатоліївна	д.мед.н., професор, професор кафедри внутрішньої медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;
ТОВАЖНЯНСЬК А Олена Леонідівна	д.мед.н., професор, завідувачка кафедри неврології Харківського національного медичного університету

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи	2
Скорочення	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	7
Вступ	8
Діагностика	11
Лікування	30
Огляд діагностики та лікування	38
Список літератури	40
Блок схеми	50

Скорочення

ХЗДП – хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія

ХІСП – хронічна імунна сенсорна полірадикулопатія

ЄАН – Європейська Академія Неврології

АПН – Асоціація периферійних нервів

КН – клінічна настанова

КТ – комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

СПМД – сумарний потенціал м'язової дії

СПДН – сенсорний потенціал дії нерву

кПа – кілоПаскаль

УЗД – ультразвукова діагностика

ЦСР – цереброспінальна рідина

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

МАГ - мієлін асоційований глікопротеїн

М-відповідь – амплітуда скорочення м'яза при стимуляції рухового нерва

CNTN1 – контактин-1

NF155 – нейрофасцин-155

NF140/186 – нейрофасцин 140/186

Caspr1 - контактин-асоційований протеїн 1

MGUS - моноклональна гаммапатія невизначеного значення

I-RODS - загальна шкала інвалідизації на основі моделі Раша

INCAT - шкала інвалідизації запальної нейропатії причини та лікування

mISS – модифікована шкала INCAT сенсорної оцінки

MRC – шкала ради з медичних досліджень

POEMS - синдром поліневропатія-органомегалія-ендокринопатія-мієлома-протеїн з ураженням шкіри

AL – легкі ланцюги імуноглобулінів

GFP – зелений флуоресцентний білок

ELISA – імуноферментний аналіз

ВОТ - Buhlmann одиниці титрування

ATTRv - спадковий транстиретиновий амілоїдоз

CANOMAD - синдром хронічної атактичної невропатії з офтальмоплегією, М-протеїн аглютинуючими дізіалозил антитілами

СМТ – хвороба Шарко-Марі-Тута

HNPP - спадкова невропатія зі схильністю до паралічу від тиску

MMN – мультифокальна моторна невропатія

CANVAS – мозочкова атаксія, невропатія, вестибулярна арефлексія синдром

HbA1c - глікозильований гемоглобін

ANA - антинуклеарні антитіла

VEGF - сироватковий ендотеліальний фактор росту судин

ANCA - антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла

GM1 – гангліозиди

MuSK – м'язова специфічна кіназа

в/в – внутрішньовенний

БАС – боковий аміотрофічний склероз

СМА – спінальна-м'язова атрофія

КФК – креатинфосфокіназа

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) є результатом синтезу та адаптації для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force - Second revision - 2021* (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns.12455>), що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам та дітям з хронічною запальною демієлінізуючою полірадікулонеїропатією (ХЗДП) та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних, лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Пропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Клінічна настанова щодо надання медичної допомоги пацієнтам з ХЗДП має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта з урахуванням клінічного варіанту ХЗДП, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force - Second revision - 2021:

Вступ

Цілі та сфера застосування

ЄАН/АПН консенсусна настанова діагностики та ведення хронічної запальної демієлінізуючої полірадикулонеуропатія (ХЗДП) вперше була опублікована у 2005 [1, 2], та переглянута у 2010 [3,4]. Основною метою цього другого перегляду є оновлення настанов 2010 року відповідно до методології Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE), формулювання рекомендацій на основі доказів та надання належних практичних порад оснований на консенсусі для клінічної практики. Основна цільова популяція діагностичної частини складається з пацієнтів будь-якого віку, що мають клінічні ознаки ХЗДП. Пацієнти з будь-якими супутніми захворювання, за винятком тих, що мають підтверджену альтернативну причину їх невропатії. Лікувальні рекомендації стосуються пацієнтів з діагнозом ХЗДП. Ця оновлена настанова рекомендована для неврологів та дитячих неврологів на вторинному та третинному рівні надання медичної допомоги. Метою є оптимізація діагностичної точності та покращення результатів лікування.

Передумова

Діагностика ХЗДП спирається на комбінацію клінічних, електродіагностичних та лабораторних ознаках з виключенням інших захворювань, що можуть імітувати ХЗДП. Критерії ХЗДП більш щільно дотичні до електродіагностичних критеріїв із встановлення демієлінізації периферичних нервів. Порівняння різних опублікованих наборів критеріїв для ХЗДП показало, що ЄАН/АПН критерії настанови [3, 4] мають досить високу діагностичну точність [6-8]. Задokumentоване загальносвітове прийняття та використання цих критеріїв у ХЗДП дослідженнях [9]. Однак, помилкові діагнози зустрічаються часто, особливо серед групи класифікованих варіантів ХЗДП [10-12]. Хоча це може бути пов'язане з помилковою інтерпретацією результатів діагностичних тестів [11, 13] та недотриманням критеріїв або недостатньою обізнаністю з настановою [14], а деякі пацієнти не мають ХЗДП, хоча повністю відповідають критеріям діагностики та правильно інтерпретованим тестам [10, 13]. Поточне оновлення настанови робить спробу покращити специфічність критеріїв. Значно накопичились дані, отримані з рандомізованих клінічних досліджень, що дозволяють надавати доказові рекомендації щодо лікування відповідно до GRADE.

Методи

Методологія розробки цієї настанови відповідала вимогам AGREE II [15], GRADE [5] та рекомендаціям ЄАН з розробки лікування хворих з патологією нервової системи [16]. Дванадцять питань розробки було сформовано у наступному форматі: Популяція/Інтервенція/Порівняння/Результат (Population/Intervention/Comparison/Outcome – PICO) протягом стартової зустрічі у березні 2018 (Скриня 1). Наступні бази даних були проаналізовані для пошуку відповідних досліджень, що відповідали PICO: Medline через PubMed інтерфейс; Embase через інтерфейс embase.com; Cochrane Library, що складалась з систематичних оглядів Cochrane бази даних; Database of Abstracts of Reviews (DARE); та Cochrane центральний реєстр контрольованих клінічних досліджень. Огляд літератури для кожного PICO був проведений між червнем 2018 та липнем 2019 без обмежень по відношенню до дати публікації. Робоча група додатково включила важливі статті опубліковані впродовж підготовки даної настанови. Неопубліковані дані, відомі робочій групі, не використовувались. Дані були отримані та скомбіновані у GRADE підсумкову таблицю знахідок (лікувальні PICOs) та доказові таблиці (діагностичні PICOs). Для досягнення консенсусу учасники робочої групи приготували чорнові положення про визначення, діагностику та лікування відповідно до елементів GRADE «рамки від доказів до рішень» [17, 18]. Робоча група встановила сильну рекомендацію (за або проти втручання), коли учасники групи вирішили, що всі поінформовані люди зроблять рекомендований вибір [19]. Слабку рекомендацію було встановлено, коли учасники групи вирішили, що більшість поінформованих людей виберуть рекомендований шлях дії, але істотна кількість не вибере, тому що вона буде придатна (або доступна) тільки для підгрупи, або доказовість має низький рівень, або співвідношення ризик/результат може не задовольняти всіх пацієнтів. Для діагностичних PICOs формальний GRADE підхід для всіх доказів не вважався корисним із-за обмеження в доказах. Робоча група досягла консенсусу та запропонувала його у вигляді Належних практичних порад [20]. Тільки PICO 1 в електродіагностиці була об'єктом GRADE, що призвело до рішення розглядати інші діагностичні PICOs, як основані на консенсусі PICOs, підтримані системним пошуком літератури без формальної оцінки GRADE. Рекомендації та належні практичні поради були переглянуті та зіставлені в один єдиний документ, який циклічно переглядався робочою групою доки консенсус не був досягнутий. Представники пацієнтів із міжнародної фундації синдрому Гієна-Барре/ХЗДП (GBS/CIDP Foundation International) переглянули всі рекомендації та належні практичні поради та прийняли участь у голосуванні щодо досягнення консенсусу, як частина робочої групи. Детальний протокол розробки настанови може бути знайдений в додатках. Планується оновлювати настанову кожні 5 років.

Рамка 1 Популяція/Інтервенція/Порівняння/Результат питання

Population/Intervention/Comparison/Outcome (PICOs)

Діагностичні PICOs (систематичний огляд літератури та консенсус – за виключенням GRADE для PICO1)

PICO 1 *Електродіагностика* – у пацієнтів з підозрою на ХЗДП; чи впливає використання електрофізіологічного дослідження/електродіагностики (дослідження моторної та сенсорної провідності, сомато-сенсорні викликані потенціали, дослідження F-хвилі, техніка потрійно стимуляції, дослідження збудливості нерву та електроміографія) в порівнянні з не проведенням електродіагностики на точність діагнозу та результат лікування пацієнта?

PICO 2 *Відповідь на лікування, як діагностичний критерій* – У пацієнтів з підозрою на ХЗДП; чи впливає використання пацієнт-орієнтованої відповіді на лікування (суб'єктивною та об'єктивною) в порівнянні з не врахуванням відповіді на лікування на постановку діагнозу та результат лікування пацієнта?

PICO 3 *MPT та УЗД* – у пацієнтів з підозрою на ХЗДП; чи впливає використання МРТ-візуалізації (потовщення або патологічне накопичення шийних/поперекових нервових корінців або плечового/поперекового сплетення) або УЗД нервів (збільшення площі поперечного перетину периферійних нервів або корінців в порівнянні з нормальними показниками) в порівнянні з відсутністю візуалізації, на точність діагностики та результат лікування пацієнтів (відповідь на лікування та перебіг хвороби)?

PICO 4 *ЦСР* – У пацієнтів з підозрою на ХЗДП; чи впливає виконання дослідження ЦСР в порівнянні з невиконанням дослідження ЦСР на діагностичну точність та результат лікування пацієнтів? Чи відрізняються граничні показники підвищення білку у дітей <16 років або будь-яких інших пацієнтів, або в підгрупі осіб з діабетом, або в підгрупі осіб, що раніше піддавались спінальній хірургії?

PICO 5 *Антитіла* – У пацієнтів з підозрою на ХЗДП; чи впливає тестування на наявність ауто-антитіл в сироватці, включаючи анти-нодальні та паранодальні (contactin1, contactin1/contactin-associated protein1 complex, neurofascin155, neurofascin140/neurofascin186, contactin-associated protein1), анти-гангліозидні антитіла, анти-МАГ антитіла в порівнянні з не проведенням тестування на антитіла на точність діагностики та результат лікування пацієнтів?

PICO 6 *Біопсія нерву* – У пацієнтів з підозрою на ХЗДП; чи впливає біопсія нерву (знаходячи макрофаг-асоційовану демієлінізацію, формування «цибулинок», демієлінізованих та недостатньо ремієлінізованих нервових волокон, ендоневральний

набряк, ендоневральну інфільтрацію мононуклеарними клітинами, втрату поперечних смуг або розірвання паранодальних петель, ознаки подразнення волокон) в порівнянні з відсутністю біопсії, на точність постановки діагнозу та результати лікування пацієнта?

PICO 7 *Моноклональні гамопатії* – У пацієнтів з підозрою на ХЗДП; чи впливає тестування на IgG, IgA, IgM або легкі ланцюги моноклональних гамопатій в порівнянні з непроведенням тестування на точність діагностики та результати лікування пацієнта?

Лікувальні PICOs (системний пошук літератури та GRADE – за виключенням консенсусу для PICO 12)

PICO 8 *Кортикостероїди* – У пацієнтів з ХЗДП; чи впливає лікування кортикостероїдами в порівнянні з відсутністю лікування кортикостероїдами або кортикостероїдами в іншій дозі/режимі на пошкодження, інвалідизацію та якість життя? Чи має лікування різний ефект для варіантів ХЗДП та у дітей (<16 років)?

PICO 9 *Імуноглобуліни* – У пацієнтів з ХЗДП; чи впливає лікування з внутрішньовенними імуноглобулінами або імуноглобулінами для підшкірного введення або імуноглобулінами в іншій дозі/режимі на пошкодження, інвалідизацію та якість життя? Чи має лікування різний ефект для варіантів ХЗДП та у дітей (<16 років)?

PICO 10 *Плазмаферез* – У пацієнтів з ХЗДП, чи впливає лікування плазмаферезом в порівнянні з непроведенням плазмаферезу або плазмаферезом в іншій дозі/режимі на пошкодження, інвалідизацію та якість життя? Чи має лікування різний ефект для варіантів ХЗДП та у дітей (<16 років)?

PICO 11 *Інші види імунного лікування* – У пацієнтів з ХЗДП, чи впливає лікування імуномодулюючою терапією, відмінною від кортикостероїдів, імуноглобулінів та плазмаферезу, в порівнянні з відсутністю лікування імуномодуляторами або імуномодуляторами в іншій дозі/режимі на пошкодження, інвалідизацію та якість життя? Чи має лікування різний ефект для варіантів ХЗДП та у дітей (<16 років)?

PICO 12 *Лікування болю* – У пацієнтів з ХЗДП, чи впливають ліки, що зменшують біль (протиепілептичні, антидепресанти, опіати або інші опіатні аналоги, канабіоїди, ацетамінофен, НПЗЗ або інші типові і атипові анальгетики) в порівнянні з відсутністю лікування препаратами, що зменшують біль або інша аналгезія, біль, втому та якість життя?

Результати

1. Діагностичні критерії ХЗДП

1.1. Клінічні критерії

Робоча група удосконалила клінічні критерії, визначив ХЗДП, як «типову ХЗДП» та «варіанти ХЗДП». Ці критерії сформульовані, як консенсус думок експертів, оскільки вони є питанням визначення, ніж дослідницьким питанням. Робоча група замінила назву «атипова ХЗДП», що використовувалась у настанові ЄАН/АПН - 2010 року [3,4], на «варіанти ХЗДП», так як остання добре віддзеркалює сутність кожного специфічного клінічного та електродіагностичного фенотипу (Таблиця 1).

Таблиця 1. Клінічні критерії ХЗДП

Типовий ХЗДП
<p>Все з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Прогресуюча або рецидивуюча, симетрична, проксимальна і дистальна м'язова слабкість верхніх та нижніх кінцівок та порушення чутливості щонайменше у двох кінцівках ● Розвивається щонайменше 8 тижнів ● Відсутні або знижені сухожилкові рефлекси на всіх кінцівках
Варіанти ХЗДП
<p>Одне з наступного, решта - як при типовому ХЗДП (сухожилкові рефлекси можуть бути в нормі в неуражених кінцівках):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Дистальна ХЗДП: дистальна втрата чутливості та м'язової сили переважно в нижніх кінцівках ● Мультифокальна ХЗДП: втрата чутливості та м'язової сили в мультифокальному патерні, зазвичай асиметрично, переважно у верхній кінцівці, в більше ніж в одній кінцівці ● Фокальна ХЗДП: втрата чутливості та м'язової сили тільки в одній кінцівці ● Рухова ХЗДП: симптоми та ознаки розладів руху без порушення чутливості ● Сенсорна ХЗДП: симптоми та ознаки розладів чутливості без порушень функції рухів

Типовий ХЗДП

Найбільш часто захворювання починається з парестезії та слабкості в дистальних відділах кінцівок, як правило з розладами ходи. Клінічний огляд демонструє прогресуючу симетричну дистальну та проксимальну м'язову слабкість, втрату чутливості та зниження або відсутність сухожилкових рефлексів. Перебіг хвороби стабільно прогресуючий, більше ніж 8 тижнів, однак може мати рецидивуюче-ремітуючий характер. На відміну від синдрому Гієна-Барре черепно-мозкові нерви уражаються вкрай рідко та є виключенням порушення дихальної [21,22] або вегетативної функції [23-26]. Типова ХЗДП найбільш часто виникає у чоловіків у будь якому віці, але найчастіше у віці 40 та 60 років. Може виникати також в дитячому та ранньому дитячому віці [27-30]. Типова ХЗДП може розвинути гостро (гостра ХЗДП) у 13% пацієнтів, що швидко прогресує протягом 4 тижнів та може бути діагностована, як синдром Гієна-Барре [31,32]. Розрізнити гостру ХЗДП від синдрому Гієна-Барре важко, 5% пацієнтам з первинним діагнозом синдрому Гієна-Барре пізніше змінюють діагноз на гостру ХЗДП. На відміну від синдрому Гієна-Барре, ХЗДП продовжує прогресувати більше 8 тижнів від початку захворювання або рецидивує щонайменше 3 рази після попереднього покращення. Часто пацієнти з гострою ХЗДП зберігають можливість ходити самостійно, малоімовірно мають слабкість мускулатури обличчя, залучення дихальної та вегетативної нервової системи та більш

вірогідно мають розлади чутливості [32,33]. Хоча ці особливості можуть сприяти діагнозу гострого ХЗДП, не існує специфічних клінічних ознак чи лабораторних тестів, що дозволяють диференціювати синдром Гієна-Барре від гострої ХЗДП в гострій фазі захворювання.

Варіанти ХЗДП

Клінічні прояви, що відрізняються від типової ХЗДП, називають варіантами ХЗДП, тому що вони мають схожі ознаки демієлінізації та реагують на імунну терапію. Не до кінця зрозуміло, чи варіанти ХЗДП мають інший патогенетичний механізм, тому що з часом вони набувають ознак типового ХЗДП [34-36]. Важливим у діагностичному процесі залишається встановлення клінічного фенотипу, диференційний діагноз може відрізнитися від типового ХЗДП.

- Дистальна ХЗДП, також відома як дистальна набута демієлінізуюча симетрична невропатія [37], проявляється втратою чутливості в дистальних відділах верхніх та нижніх кінцівок, а також порушенням ходи. Може виникати м'язова слабкість з переважанням в дистальних відділах з домінуванням симптоматики в нижніх кінцівках. Приблизно дві третини пацієнтів з цим фенотипом мають ІgМ парапротеїнемічну невропатію, найчастіше з антитілами до мієлін асоційованого глікопротеїну (МАГ) [38-40]. Дистальні невропатії з ІgМ парапротеїнемією та анти-МАГ антитілами, анти-МАГ невропатією не відносяться до ХЗДП, так як більшість пацієнтів мають специфічні електродіагностичні та патологічні знахідки та не відповідають на лікування внутрішньовенними імуноглобулінами та кортикостероїдами.
- Мультифокальна ХЗДП (синоніми: мультифокальна демієлінізуюча невропатія з персистуючим блоком проведення, синдром Льюїса-Самнера [41], мультифокальна набута демієлінізуюча сенсорна та моторна невропатія [42], мультифокальна запальна демієлінізуюча невропатія [43] зазвичай вражає верхні кінцівки. Нижні кінцівки вражаються пізніше, іноді можуть бути вражені від початку захворювання [42, 43]. Черепно-мозкові нерви, включаючи окоорухові, трійчастий, лицевий, блукаючий та під'язиковий можуть бути уражені частіше, ніж при інших формах ХЗДП [38, 44-49].
- Фокальна ХЗДП є рідкісною патологією, зазвичай вражає плечове або попереково-крижове сплетення, але може і вражати окремо периферійні нерви [50, 51].
- Моторна ХЗДП проявляється відносно симетричною проксимальною та дистальною слабкістю м'язів, але з нормальною чутливою функцією клінічно та електродіагностично [52, 53]. Це відрізняє її від типової ХЗДП, де чутливість є порушеною, та мультифокальною моторною невропатією, де патерн слабкості є асиметричним та з домінуванням у верхніх кінцівках [54]. Якщо провідність чутливими нервами порушена при клініці моторної ХЗДП [55], діагноз виставляється, як моторно-предомінантна ХЗДП. Стан пацієнтів з моторною ХЗДП може погіршуватись після використання кортикостероїдів [36,52,55,56].
- Сенсорна ХЗДП зазвичай характеризується атаксією ходи, порушеннями глибокої та поверхневої чутливості [35, 57,58]. Згідно з визначенням м'язова слабкість відсутня. Якщо провідність по моторному нерву уповільнена або

є моторні блоки проведення [57,59,60], діагноз виставляється, як сенсорно-предомінантна ХЗДП. Дослідження з тривалим періодом спостереження демонструють, що сенсорна ХЗДП часто є транзиторною клінічною стадією перед виникненням слабкості у 70% пацієнтів [36,61].

Розлади, що не класифіковані як ХЗДП

Хронічна імунна сенсорна полірадикулопатія (ХІСП): пацієнти, що вірогідно мають клінічну сенсорну ХЗДП, але з нормальним проведенням моторними та чутливими нервами, можливо, мають ХІСП [62-64]. Зміни показників сомато-сенсорних викликаних потенціалів можуть бути відсутні або демонструють уповільнення проведення збудження в проксимальних відділах при ХІСП, тому що уражені чутливі аксони проксимально по відношенню до спінальних гангліїв. Із-за того, що ганглії задніх корінців спинного мозку залишаються інтактними, дослідження проведення чутливими волокнами не виявляє порушень. Хоча ХІСП найбільш вірогідно є імунно-опосередкованою та реагує на імунну терапію, залишається недостатньо даних, що вона є демієлінізуючою або відноситься до сенсорної ХЗДП, тому не віднесена до класифікації варіантів ХЗДП (див. блок-схему 2).

Аутоімунна нодулопатія: антитіла проти нодулярно-паранодулярних клітинно-адгезивних молекул (контактин-1 [CNTN1], нейрофасцин-155 [NF155], контактин-асоційований протеїн 1 [Caspr1], та ізоформи нейрофасцину NF140/186) були визначені в невеликій групі пацієнтів, що відповідали критеріям ЄАН/ПНС 2010 для ХЗДП. Пацієнти з цими антитілами часто мають специфічну клінічну характеристику [65,66]. Антитіла до CNTN1 часто визначаються у пацієнтів з ХЗДП, у яких початок захворювання має гострий або підгострий характер, моторні або атактичні симптоми, та мають погану або відсутню відповідь до застосування внутрішньовенного імуноглобуліну [67-69]. Антитіла до NF155 визначались у пацієнтів з ХЗДП, що були молодші за віком від початку хвороби, та мали підгострий або хронічний перебіг хвороби, дистальну слабкість, атаксію, тремор та відсутність або погану реакцію на терапію внутрішньовенним імуноглобуліном [70-72]. Антитіла до Caspr1 присутні при гострій/підгострій невропатії часто асоційованій з атаксією, невропатичним болем, залученням черепно-мозкових нервів та поганою відповіддю на терапію внутрішньовенним імуноглобуліном [73-75]. Антитіла до всіх ізоформ нейрофасцину призводять до тяжких фенотипів, зокрема при IgG3 ізотипі [76,77]. Робоча група запропонувала назву цій групі «аутоімунні нодулопатії» та не віднесла їх до ХЗДП, так як вони мають інші клінічні ознаки, не явне запалення або макрофаг-опосередковану демієлінізацію [68,78,79] та погану відповідь на лікування, що є ефективною при ХЗДП, зокрема на внутрішньовенний імуноглобулін. Однак, Ритуксимаб може бути ефективним [73,76,80].

ХЗДП асоційовано з багатьма станами (такими як цукровий діабет, IgG та IgA моноклональна гаммапатія невизначеного значення (monoclonal gammopathy of undetermined significance - MGUS), IgM моноклональними гаммапатіями без антитіл до МАГ, ВІЛ інфекцією, злоякісними новоутвореннями) [81]. Немає достатніх даних, що ХЗДП, асоційована з цими патологіями, відрізняється від ідіопатичної ХЗДП. В деяких випадках ХЗДП може бути імунно-асоційованим побічним явищем застосування медикаментів або біологічної терапії [82-84]. В таких випадках більшість клініцистів приймають рішення про припинення такої терапії, однак це рішення повинно прийматись на підґрунті індивідуальної клінічної ситуації. В більшості опублікованих статей терапія не відрізнялась від тієї, що застосовується для лікування ідіопатичної ХЗДП. Диференційний діагноз типової ХЗДП та варіантів ХЗДП є об'ємним і потребує уважного відбору додаткових досліджень (Таблиця 4 та 5, Блок схема 2).

1.2. Електродіагностичні критерії

Робоча група наполегливо рекомендує електродіагностику (дослідження проведення нервами) для підтвердження клінічного діагнозу типової ХЗДП та варіантів ХЗДП. (Таблиця 2 та 3). Робоча група прийняла рішення знизити кількість рівнів значення електродіагностики, які використовувалися в критеріях настанови ЄАН/ПНС 2010 [3,4] з трьох (певна, ймовірна та можлива ХЗДП) до двох (ХЗДП та можлива ХЗДП), тому що емпіричні дані продемонстрували, що чутливість та специфічність електродіагностичних критеріїв для ймовірної та певної ХЗДП не значно відрізняються [8,92]. Оскільки немає золотого стандарту діагностики ХЗДП, робоча група прийняла рішення уникнути найменування «певна ХЗДП». Робоча група прийняла рішення вимагати виконувати не тільки дослідження проведення моторними, але також і сенсорними нервами для категоризації у типову ХЗДП та варіанти ХЗДП (Таблиця 6, Блок-схема 1).

Таблиця 2 – Критерії порушення проведення руховими нервами

(1) Сильно підтримують демієлінізацію
<p>Щонайменше одне з наступного:</p> <p>(а) Подовження дистальної рухової латентності $\geq 50\%$ вище верхньої межі норми в двох нервах (виключаючи невропатію серединного нерва при карпальному тунельному синдромі), або</p> <p>(б) Зменшення швидкості провідності руховими нервами $\geq 30\%$ нижче нижньої межі норми в двох нервах, або</p> <p>(в) Подовження латентності F-хвилі $\geq 20\%$ вище верхньої межі норми в двох нервах ($\geq 50\%$ якщо амплітуда негативного піку дистальної M-відповіді $< 80\%$ нижньої межі норми), або</p> <p>(г) Відсутність F-хвилі в двох нервах (якщо ці нерви мають амплітуду негативного піку M-відповіді $\geq 20\%$ верхньої межі норми) + ≥ 1 інший параметр демієлінізації(а) в ≥ 1-му іншому нерві, або</p> <p>(д) Блок проведення руховими нервами: $\geq 30\%$ зменшення амплітуди проксимальної M-відповіді по відношенню до негативного піку дистальної M-відповіді, за виключенням великогомілкового нерва, та амплітуди негативного піку дистальної M-відповіді $\geq 20\%$ нижньої межі норми в двох нервах; або в одному нерві + ≥ 1 інший параметр демієлінізації(а) за виключенням відсутності F-хвилі в + ≥ 1 іншому нерві, або</p> <p>(е) Порушення часової дисперсії: $> 30\%$ підвищення тривалості між негативними піками проксимальної та дистальної M-відповіді (щонайменше 100% у великогомілковому нерві) в ≥ 2 нервах, або</p> <p>(ж) Тривалість дистальної M-відповіді (інтервал між початком першого негативного піку та поверненням до базової лінії) подовжена в ≥ 1 нерві(б) + ≥ 1 інший параметр демієлінізації(а) в ≥ 1 іншому нерві.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● (LFF 2 Гц) серединний > 8.4 мс, ліктьовий > 9.6 мс, литковий > 8.8 мс, великогомілковий > 9.2 мс ● (LFF 5 Гц) серединний > 8.0 мс, ліктьовий > 8.6 мс, литковий > 8.5 мс, великогомілковий > 8.3 мс ● (LFF 10 Гц) серединний > 7.8 мс, ліктьовий > 8.5 мс, литковий > 8.3 мс, великогомілковий > 8.2 мс ● (LFF 20 Гц) серединний > 7.4 мс, ліктьовий > 7.8 мс, литковий > 8.1 мс, великогомілковий > 8.0 мс

(2) Слабко підтримують демієлінізацію

Як в (1), але тільки в одному нерві

Примітка 1 Ці критерії були визначені з використанням фільтру смуги пропуску від 2 Гц до 10 кГц для всіх параметрів, за виключенням тривалості дистальної М-відповіді, де були визначені окремі критерії для чотирьох різних LFF 2, 5, 10 і 20 Гц. Температура шкіри повинна бути витримана в межах 33°C для долоні і 30°C - для зовнішньої кісточки.

Примітка 2 Об'єм досліджень проведення руховими нервами (кількість нервів та корінців, що повинна бути досліджена):

- Для отримання оцінки проведення руховими нервами повинні бути досліджені серединний, ліктьовий (стимульовані нижче ліктя), литковий (стимульований нижче голівки малогомілкової кістки) та великогомілковий нерви.
- Якщо критерії не підтвердились, ті ж самі нерви повинні бути досліджені на іншій стороні та/або ліктьовий та серединний нерви - на тій же стороні, але при стимуляції у пахвовій ділянці та в точці Ерба.
- Блок проведення руховими нервами або уповільнення проведення не береться до уваги в ліктьовому нерві в ділянці ліктьового суглобу або литковому нерві - в ділянці колінного суглобу.
- Між точкою Ерба та кистю потрібно щонайменше 50% зниження амплітуди М-відповіді для встановлення блоку проведення для серединного і ліктьового нерву. При проксимальному дослідженні серединного нерва повинна використовуватись техніка колізії для запобігання накладання М-відповіді ліктьового нерву на М-відповідь серединного нерва при дослідженні м'язу *abductor pollicis brevis* (але не при дослідженні м'язу *flexor carpi radialis*) [3,4,49,85,86].
- Для оцінки блоку проведення ліктьовим нервом передпліччя повинен бути виключений анастомоз Мартіна-Грубера при стимуляції серединного нерва в ділянці ліктьового згину при реєстрації М-відповіді з м'язу *abductor digiti minimi*.
- Для оцінки блоку проведення серединним нервом передпліччя повинна бути виключена одномоментна стимуляція ліктьового нерва на кисті. Стимуляція серединного нерва на кисті при одночасному запису з м'язів *abductor pollicis brevis* та *abductor digiti minimi* може виявити ко-стимуляцію ліктьового нерва; тому стимуляція повинна бути адаптована, щоб не було запису М-відповіді при стимуляції ліктьового нерва, що іннервує м'яз *abductor digiti minimi*.
- Якщо амплітуда дистальної М-відповіді значно знижена (<1мВ), можна спробувати реєструвати відповідь більш проксимальних м'язів, що іннервовані литковим, серединним, променеви́м та ліктьовими нервами, для пошуку відповідності електродіагностичним критеріям.

Абревіатури: М-відповідь – амплітуда скорочення м'язу при стимуляції рухового нерва (аналогічно поняттю “сумарний потенціал м'язової дії” (СПМД), LFF – фільтр низьких частот

a – будь які нерви відповідають критеріям (a-ж)

b – Mitsuma et al. [87]

Таблиця 3 – Критерії порушення проведення сенсорними нервами

(1) ХЗДП

<ul style="list-style-type: none"> ● Порушення проведення в двох чутливих нервах (подовжена дистальна латентність або редукція амплітуди сенсорного потенціалу дії нерва (СПДН), або уповільнення швидкості проведення за межами нормальних показників.
(2) Можлива ХЗДП
<ul style="list-style-type: none"> ● Як в (1) ● Сенсорна ХЗДП з нормальними показниками дослідження проведення руховими нервами повинна мати (А) або (Б): А. швидкість проведення сенсорними нервами < 80% від нижньої межі норми (для амплітуди СПДН > 80% від нижньої межі норми) або < 70% від нижньої межі норми (для амплітуди СПДН < 80% від нижньої межі норми) [85] щонайменше в двох нервах (серединному, ліктьовому, променево-літковому), або Б. литковий спаринг патерн (зниження амплітуди СПДН для променевого або серединного нерва при нормальній амплітуді СПДН для литкового нерва) (за виключенням карпального тунельного синдрому) [88-90]
<p><i>Примітка 1</i> Температура шкіри повинна бути витримана в межах 33°C для долоні і 30°C - для зовнішньої кісточки. Враховуючи те, що ці критерії не визначають нормальні показники, відповідні до демієлінізації чутливих нервів, діагноз сенсорної ХЗДП не може бути більше ніж можлива сенсорна ХЗДП, базуючись на клінічних та електрофізіологічних критеріях.</p> <p><i>Примітка 2</i> Зниження амплітуди потенціалу дії литкового нерва можливе з віком, тому треба брати до уваги показники норми для віку старше 60 років [91].</p> <p>Абревіатури: СПДН – сенсорний потенціал дії нерву</p>

Рекомендація 1 – типова ХЗДП

- Для підтвердження клінічного діагнозу ХЗДП щонайменше два рухових нерва повинні мати патологію, що відповідають критеріям порушення проведення моторними нервами. Якщо критерії відповідають ураженню тільки одного нерва, діагноз визначається як можлива типова ХЗДП.
- Патологія проведення сенсорними нервами повинна бути присутня у щонайменше двох нервах
- У пацієнтів, підозрюваних на наявність типової ХЗДП із-за того, що вони мають клінічні критерії, але не відповідають мінімальним критеріям електродіагностики, діагноз можливої типової ХЗДП може бути виставлений при об'єктивному покращенні після лікування внутрішньовенними імуноглобулінами, кортикостероїдами або плазмаферезом та якщо щонайменше один додатковий підтримуючий критерій є позитивним.

Рекомендація 2 – дистальна ХЗДП

- Для підтвердження діагнозу дистальної ХЗДП критерії порушення проведення руховими нервами повинні виконуватись щонайменше у двох нервах верхніх кінцівок. Амплітуда негативного піку дистальної М-відповіді повинна складати щонайменше 1 мВ. Коли критерії виконуються в двох нервах нижніх кінцівок, а не у нервах верхніх кінцівок або у одному нерві

верхньої кінцівки, максимальна діагностична достовірність визначається, як можлива дистальна ХЗДП.

- Порушення проведення сенсорними нервами повинно бути присутнє у щонайменше двох нервах.

Рекомендація 3 – мультифокальна та фокальна ХЗДП

- Відповідність критеріям порушення проведення руховими нервами повинна бути щонайменше в двох нервах, причому в двох або більше кінцівках для підтвердження клінічного діагнозу мультифокальна ХЗДП та щонайменше в двох нервах однієї кінцівки - для діагнозу фокальна ХЗДП. Коли критерії електрофізіологічних змін наявні тільки для одного нерва, максимальна діагностична достовірність визначається, як можлива мультифокальна або фокальна ХЗДП.
- Порушення сенсорної провідності повинно бути визначено щонайменше в двох нервах уражених кінцівок для діагнозу мультифокальної або фокальної ХЗДП та в одному нерві ураженої кінцівки - для діагнозу можлива фокальна ХЗДП.

Рекомендація 4 – моторна ХЗДП (та моторно-предомінантна ХЗДП)

- Моторна ХЗДП повинна відповідати критеріям порушення проведення моторними нервами щонайменше в двох нервах, а проведення сенсорними нервами повинно бути в нормі щонайменше в усіх чотирьох нервах (серединному, ліктьовому, променево-радіальному та литковому) для підтвердження клінічного діагнозу моторної ХЗДП. Якщо критерії електрофізіологічних змін спостерігаються в одному руховому нерві, діагноз виставляється, як можлива моторна ХЗДП.
- Моторна ХЗДП з порушенням проведення в двох сенсорних нервах діагностується, як моторно-предомінантна ХЗДП.

Рекомендація 5 – сенсорна ХЗДП (та сенсорно-предомінантна ХЗДП)

- Сенсорна ХЗДП повинна відповідати критеріям порушення проведення сенсорними нервами, а проведення руховими нервами повинне бути у нормі щонайменше в усіх чотирьох нервах (серединному, ліктьовому, великогомілковому та малогомілковому нервах) для підтвердження клінічного діагнозу. Максимальна діагностична достовірність – можлива сенсорна ХЗДП.
- Сенсорна ХЗДП з наявністю критеріїв порушення проведення в одному руховому нерві діагностується як можлива сенсорно-предомінантна ХЗДП. Якщо критеріям порушення проведення руховими нервами відповідають зміни з боку двох нервів, діагностична достовірність зростає до сенсорно-предомінантної ХЗДП.

Міркування, що підтримують рекомендації (допоміжна інформація)

Підсумок доказовості: Дані отримані з 38 когортних досліджень, що досліджували прийнятність до використання 27 електродіагностичних параметрів або критеріїв, піддалися GRADE аналізу. Достовірність доказовості була від низької до дуже низької за всіма результатами.

Раціональність: Рекомендації робочої групи для електродіагностичного тестування у пацієнтів з клінічно підозрюваним ХЗДП базуються на досить високій діагностичній точності електродіагностичних критеріїв 2010 ЄАН/АПН [3,4] з високою чутливістю та специфічністю до ХЗДП 95/96% [6], 81%/96% [7], 73%/91% [8], що були повідомлені в різних пацієнтських популяціях. Переваги електродіагностичного тестування включають тривалий час клінічного використання, доступність, маловартісність та незначне обтяження для пацієнта. Робоча група розширила електродіагностичні критерії 2010 ЄАН/АПН [3,4] включивши дослідження проведення сенсорними нервах та визначивши критерії, специфічні для варіантів ХЗДП (Таблиця 2 та 3). Враховуючи те, що до 20% пацієнтів з клінікою типової ХЗДП не відповідають електродіагностичним критеріям, робоча група прийняла рішення, що таким пацієнтам можна виставити діагноз: можлива типова ХЗДП, як запропоновано Koski et al [93].

1.3. Допоміжні критерії

Ефективність лікування, нейровізуалізація, оцінка спинномозкової рідини або біопсія нерва може допомагати в діагностиці ХЗДП у пацієнтів, що відповідають клінічним критеріям ХЗДП, але електродіагностичні критерії визначають діагноз, як можлива ХЗДП. З того часу, як дослідження проведення чутливими нервами увійшло у пакети електродіагностичних критеріїв, було видалено загальні підтримуючі критерії, за виключенням діагностики пацієнтів з сенсорною ХЗДП без порушення проведення руховими нервами, яким потрібно мати критерії порушення проведення сенсорними нервами.

(a) Відповідь на лікування

Належна практична порада

- Робоча група визначила, що об'єктивна відповідь на лікування з імуномодулюючим агентом (внутрішньовенні імуноглобуліни, плазмаферез, кортикостероїди) підтверджує клінічний діагноз ХЗДП у пацієнтів, у яких клініка, електродіагностичні та інші критерії дозволяють встановити діагноз можливої ХЗДП.
- Об'єктивна відповідь на лікування вимагає покращення щонайменше за однією шкалою інвалідизації та шкалою пошкодження. Недостатність покращення після лікування не виключає діагнозу ХЗДП та позитивна відповідь не є специфічною щодо ХЗДП. При ХЗДП використовується багато шкал для оцінки результату. Деякі з них представлені нижче:
 - Інвалідизація може бути оцінена за Загальною шкалою інвалідизації на основі моделі Раша (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) [94-96] та шкалою інвалідизації запальної нейропатії причини та лікування (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale) [97,98]
 - Пошкодження може бути оцінено сумарною оцінкою Шкали ради з медичних досліджень (Medical Research Council - MRC) [96, 98, 99], модифікованою шкалою сенсорної оцінки - INCAT Sensory Sum (mISS) [98, 100], оцінки невропатичного пошкодження (Neuropathy Impairment Score) [101] та при визначенні сили стискання ручного динамометра [98, 102-104].

- Зміни, що відповідають визначенню встановленого покращення, не валідизовані адекватно. Наступні показники, що використовувались в клінічних дослідженнях, можуть бути використані у якості рекомендованих:
 - I-RODS: $+ \geq 4$ бали
 - INCAT шкала інвалідизації: $- \geq 1$ бал
 - mISS: $- \geq 2$ бали
 - MRC сумарна оцінка (0-60): $+ \geq 2$ до 4 балів*
 - Сила стискання:
 - Вігориметр Мартина: $+ \geq 8$ до 14 кПа
 - Ручний динамометр Жамара: $+ \geq 10\%^{**}$

* - вищі показники можуть підвищити діагностичну специфіку

** - показник, отриманий шляхом усереднення даних при проведенні дослідження протягом трьох послідовних днів, покращує діагностичну специфічність [104]

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови зазначені шкали офіційно не валідизовані в Україні та не перекладені українською мовою.

Міркування, що підтримують Належну практичну оцінку (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Дані, що оцінювали відповідь на лікування із застосуванням внутрішньовенних імуноглобулінів, плазмаферезу або кортикостероїдів, були отримані з шести когортних досліджень та проаналізовані у доказових таблицях. Помірний рівень доказовості отримали кортикостероїди та плазмаферез; та значний рівень доказовості - внутрішньовенні імуноглобуліни, що вони відновлюють пошкодження [105]. Неконтрольовані дослідження показали, що позитивна відповідь на лікування внутрішньовенними імуноглобулінами, кортикостероїдами та плазмаферезом відмічається у варіативній пропорції пацієнтів (68% - 99%) [35, 49, 106-108]. Причиною терапевтичних невдач могли бути неадекватні дози та різна тривалість лікування [12]. Неправильні діагнози могли бути важливою причиною того, що пацієнти не відповідали на лікування препаратами першої лінії для ХЗДП [10-12].

Раціональність: Сучасна імуномодулююча терапія не є специфічною для ХЗДП, адже інші аутоімунні захворювання можуть також реагувати на таке лікування. Відповідь на лікування повинно прийматися до уваги з обережністю в клінічному та електродіагностичному контексті для запобігання гіпердіагностики. Якщо пацієнт має відповідь на лікування, оцінену об'єктивно, вірогідність діагнозу ХЗДП зростає. Незначна кількість не-респондентів (один з трьох), що не мали ефективності від лікування, можуть таки мати діагноз ХЗДП. Такі пацієнти потребують проведення додаткових тестів для виключення інших захворювань, що нагадують ХЗДП, до моменту прийняття рішення у застосуванні інших лікувальних стратегій.

(б) Нейровізуалізація

Ультразвукова діагностика (УЗД)

Належна практична порада

- Робоча група вважає за необхідне використовувати УЗД у дорослих пацієнтів для діагностики ХЗДП, у яких діагностичні критерії

відповідають діагнозу можлива ХЗДП, а не ХЗДП. Діагноз ХЗДП може бути більш вірогідним, якщо нерв збільшений* щонайменше в двох місцях в проксимальній частині серединного нерву та/або в плечовому сплетенні (дивись примітку нижче про виключення мімікрії).

* - площа поперечного перетину серединного нерву $>10 \text{ mm}^2$ в ділянці передпліччя, $>13 \text{ mm}^2$ верхня кінцівка, $>9 \text{ mm}^2$ між драбинчастими м'язами (тулуб) або $>12 \text{ mm}^2$ - для нервових корінців.

- На даний час немає доказової бази по відношенню до педіатричного контингенту пацієнтів.

Міркування, що підтримують Належну практичну оцінку (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Дані отримані з 12 когортних досліджень, що оцінювали ефективність використання УЗД. Збільшення проксимальних сегментів нервів рук та спінальних нервових корінців є найбільш характерними ознаками для ХЗДП [109-112]. Чіткі граничні показники, що використовувались в практичному протоколі ультразвукового дослідження (плечове сплетення та проксимальні сегменти серединного нерва з двох сторін) були валідовані у проспективній когорті пацієнтів з діагнозом можлива ХЗДП [113, 114]. На противагу до дорослої популяції систематичні дослідження результативності УЗД у дітей з можливою ХЗДП не дали результатів. Тільки декілька невеликих досліджень повідомили показники в нормі для порівняння сонографічних розмірів нервів у дітей в різних вікових категоріях [115, 117], але чітко визначених меж показників, що базувались би на контролі захворювання, недостатньо.

Раціональність: Враховуючи те, що у дітей спадкові демієлінізуючі нейропатії зустрічаються набагато частіше ніж ХЗДП та недостатність досвіду лікарів-спеціалістів з проведення УЗД діагностики нервів у дітей, робоча група пропонує не використовувати ультразвукове дослідження для підтвердження діагнозу у дітей. Ультразвукове дослідження не є дороговартісним, широко доступним, неінвазивним методом дослідження з помірною діагностичною точністю.

MPT

Належна практична порада

- Робоча група пропонує не використовувати MPT у дорослих пацієнтів для діагностики ХЗДП за виключенням пацієнтів, що мають діагностичні критерії можливої ХЗДП, але не ХЗДП. Діагноз ХЗДП може бути встановленим з більшою впевненістю, якщо відмічається збільшення або посилення інтенсивності сигналу нервових корінців у T2-зваженому MPT режимі (DIXON/STIR, коронарна та сагітальна площина)* (дивись ПРИМІТКУ нижче про виключення мімікрії).
* найкраще провести кількісну оцінку розміру корінців спінальних нервів (діаметр нервового корінця безпосередньо після ганглію, виміряний у висоту в коронарній площині з граничним значенням $>5 \text{ мм}$) або напівкількісну оцінку патології корінців спінальних нервів та стовбурів з використанням наступних категорій: норма, можлива патологія, патологія.
- На даний момент немає доказів використання MPT в педіатричній групі пацієнтів.

Міркування, що підтримують Належну практичну оцінку (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Виділені та проаналізовані дані з 18 досліджень, що оцінювали придатність використання MPT. MPT плечового та попереково-крижового сплетення

може допомогти в діагностиці ХЗДП, демонструючи гіпертрофію нервових корінців, посилення інтенсивності сигналу або накопичення контрасту [109, 118-121]. Розширені МРТ послідовності підвищують якість дискримінації тканин [122]. Більшість МРТ досліджень оцінюють тільки пацієнтів зі встановленим ХЗДП, використовуючи різний дизайн дослідження (з або без контрольної групи), тоді як тільки декілька досліджували їх додані діагностичні показники, що могли б підійти для більш рутинного клінічного використання [123,124]. Важливе обмеження полягає у відсутності об'єктивних граничних показників. Два дослідження показало низьку відтворюваність результатів у пацієнтів з хронічною запальною невропатією та контролем, навіть між досвідченими спеціалістами [125, 127]. Тільки декілька досліджень використовували об'єктивні граничні показники патологічних розмірів нервових корінців, що становили >5 мм, для покращення ефективності та узгодженості результатів МРТ-досліджень нервових сплетень [123,128].

Раціональність: МРТ дослідження може бути доцільним у пацієнтів, що відповідають тільки можливим електродіагностичним критеріям, у випадках недоступності УЗД або УЗД результати не додають впевненості в діагнозі. У дітей з підозрою на ХЗДП, систематичні МРТ-дослідження є малоінформативними, тому що спадкові демієлінізуючі невропатії зустрічаються частіше, ніж ХЗДП, при яких також може бути збільшення розміру нервів, та досвідченість реєтерів для дитячого віку обмежена. Низька надійність оцінок між реєтерами, відсутність чітких граничних показників та високий кошторис МРТ-дослідження сприяють положенню проти використання МРТ.

ПРИМІТКА: Перед висновком, що УЗД або МРТ патологічні знахідки підтверджують діагноз ХЗДП, повинні бути відсутні лабораторні/клінічні ознаки інших захворювань, таких як мультифокальна моторна невропатія, хвороба Шарко-Мари-Тута, IgM парапротеїнемічна нейропатія (особливо з анти-МАГ антитілами), синдром поліневропатії-органомегалії-ендокринопатії-міелома-протеїн з ураженням шкіри (polyneuropathy-organomegaly-endocrinopathy-M-protein-skin changes syndrome - POEMS), діабетична радикулоплексопатична невропатія, амілоїдна невропатія, невралгічна невропатія, лепра, нейрофіброматоз або нейролімфоматоз.

(в) Аналіз цереброспінальної рідини (ЦСР)

Належна практична порада

- Робоча група пропонує не проводити аналіз цереброспінальної рідини, якщо критерії діагнозу підтверджені.
- Аналіз ЦСР повинен бути виконаний для виключення інших діагнозів або для підтвердження ХЗДП в наступних ситуаціях:
 - Пацієнт відповідає критеріям можливої ХЗДП, а не ХЗДП
 - У випадку гострого або підгострого початку
 - Якщо запідозрена або можлива інфекційна або онкологічна етіологія
 - Підвищення білку у ЦСР повинно бути оцінено з обережністю при наявності діабету
 - Враховуючи вищі показники рівня білку ЦСР у людей старше 50 років в нормі, потрібно мати вищий показник рівня білку для підтвердження діагнозу ХЗДП; наразі відсутні дослідження, що встановлюють точні межі показника.

Міркування, що підтримують Належну практичну оцінку (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Було встановлено 42 когортних клінічних досліджень, 9 було включено для отримання даних та аналізу. Білок у ЦСР завжди є підвищеним у пацієнтів з ХЗДП (чутливість 42%-77%), але без відомої специфічності для відокремлення ХЗДП від мімікрії ХЗДП [7,47]. При ймовірній ХЗДП з нехарактерним проявом або при наявності системних симптомів/ознак рекомендовано провести аналіз ЦСР для виключення іншої причини, такої як інфекція або онкологія [129]. Присутній ризик помилкового діагнозу у випадку тільки наявності підвищеного білку у ЦСР та невідповідності критеріям електродіагностики [11]. Невизначена специфічність нових встановлених підвищених нормативів граничних показників рівня білку у ЦСР для людей старшого віку (>0,6 г/л старше 50 років) [130]. Liberatore et al. [131] встановили, що, використовуючи граничні показники $\geq 0,5$ г/л для пацієнтів молодше 50 років та $>0,6$ г/л для пацієнтів біля 60 років, чутливість показника підвищеного білка в ЦСР складає 68%. Інтерпретація рівня білка в ЦСР у дітей є комплексною, відсутні валідовані нормативні показники для різних вікових категорій.

Раціональність: Незалежне діагностичне значення аналізу ЦСР залишається не встановленим. При нормальному рівні білка у ЦСР може виникнути непотрібний сумнів у діагнозі. У деяких випадках, коли клінічна діагностика і електрофізіологічні діагностичні результати повністю не підтверджують діагноз, аналіз ЦСР може підтвердити діагноз або виключити альтернативні діагнози. Чутливість ЦСР при ХЗДП варіантах не встановлена. Може бути доцільним проведення розширених електродіагностичних тестів перед прийняттям рішення проведення люмбальної пункції.

(г) Біопсія нерва

Належна практична порада

Робоча група рекомендує не проводити біопсію нерва у рутинній практиці для діагностики ХЗДП, за виключенням специфічних ситуацій:

- У випадках, коли ХЗДП підозрюється, але не може бути підтверджена даними клінічних, лабораторних, візуалізаційних та електрофізіологічних досліджень.
- У випадках, коли підозрюється ХЗДП, але відсутній або наявний дуже незначний результат від лікування, коли може розглядатись альтернативний діагноз у таких випадках, як демієлінізуюче захворювання Шарко-Мари-Тута, амілоїдоз, саркоїдоз, або пухлина оболонки нерва/нейрофіброматоз.
- Біопсія нерва повинна розглядатись тільки в наступних випадках:
 - Доступні навчені (нейро)хірурги, нейро-патологоанатоми та досвідчене відділення патологоанатомічної лабораторії
 - Симптоми настільки важкі, щоб виправдати потенційну смертність, асоційовану з біопсією нерва
 - Низька точність тесту повністю зрозуміла пацієнтом перед початком біопсії
- Біопсія нерва береться в наступних випадках:
 - Повинен бути дотриманий поточний консенсус експертів по мінімальним стандартам для проведення та оцінки біопсії нерва [132]
 - Найбільш часто проводять біопсію литкового або малоомілкового нервів, але більш корисну інформацію дає біопсія клінічно пошкодженого нерва
 - Фактори, що можливо допомагають в діагностиці ХЗДП:
 - Погано мієлінізовані аксони та малі цибулиноподібні утворення [133]

- Погано мієлінізовані або демієлінізовані ділянки між перехватами Ранв'є в досліджуваних волокнах [134]
- Переваскулярні кластери макрофагів [135]
- Допоміжні ознаки демієлінізації за даними електронної мікроскопії [136]

Міркування, що підтримують Належну практичну оцінку (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Дані з 26 досліджень були отримані та проаналізовані для ідентифікації оцінки неуспішних біопсій нервів для досягнення консенсусу. Декілька досліджень спробували визначити точність біопсії нервів в постановці діагнозу ХЗДП, але варіабельність результатів була достатньо висока, що унеможливило зробити висновки внаслідок використання широкого спектру оцінок. Навіть при використанні однакових параметрів присутній високий рівень гетерогенності чутливості в пошуку пропонованого діагнозу ХЗДП, що може бути результатом суб'єктивності оцінки біопсії, часу проведення біопсії у відношенні до періоду захворювання та наявності супутніх захворювань [137]. Декілька досліджень проводили оцінку клінічних результатів, коли лікування розпочиналось після проведення біопсії. Клінічний результат у пацієнтів з підозрюваною ХЗДП, пролікованих імуномодулюючими агентами, призначеними після підтвердження діагнозу біопсією, був успішний [137-139]. Однак, недостатня кількість осіб контрольної групи не дають можливості використати отримані дані для аналізу. Оскільки знахідки біопсії нервів можуть задати напрямок диференційного діагнозу або встановлення іншого діагнозу, біопсія може врятувати пацієнта від ускладнень імунної терапії та призначити коректне лікування. Біопсія нерву має низьку чутливість та специфічність, її внесок в постановку діагнозу обмежений точністю.

Раціональність: Положення про біопсію нерва направлене на зменшення кількості проведення непотрібних біопсій для підозрюваної ХЗДП, враховуючи низьку діагностичну точність та інвазивність процедури. Робоча група очікує, що тільки невелика кількість обережно обраних біопсій нерва призведе до встановлення більш точного діагнозу ХЗДП та зменшить вірогідність помилки діагнозу, особливо у незвичайних випадках, коли всі інші дослідження не дали результатів, включаючи пацієнтів, яким виставлений діагноз ХЗДП, але відсутній результат у лікуванні. Біопсія литкового нерва асоціюється з онімінням ділянки втручання [140-142]. Інші ускладнення включають гострий біль [143], хронічний біль [142], аллодинію [144], дизестезію [145], формування невриноми [143], інфекцію рани [144].

1.4. Критерії для імунологічної діагностики

Тестування моноклональної гаммапатії

Належна практична порада

- Робоча група рекомендує тестування сироватки на моноклональні протеїни у дорослих пацієнтів з клінічно підозрюваною ХЗДП
- Тестування повинно включати електрофорез білків сироватки з імунофіксацією (для підвищення чутливості встановлення важливих низькорівневих парапротеїнів, встановлення класу парапротеїнів та легких ланцюгів), точкову імунофіксацію для легких ланцюгів (білок Бенс-Джонс). Вимірювання сироваткових вільних легких ланцюгів може встановити патологію, що інакше не визначається. Занотуйте, що важливі моноклональні протеїни можуть продовжувати мати нормальне

вимірювання легкого ланцюгу та відношення при аналізі сироваткових вільних легких ланцюгів. Якщо встановлена гаммапатія, може бути потрібне подальше обстеження та повинна бути проведена гематологічно-онкологічна консультація.

- У пацієнтів з дистальною ХЗДП, якщо не визначаються IgM парапротеїни або не визначаються анти-МАГ антитіла, повинен бути проведений повторний аналіз.
- Тестування рівня судинного ендотеліального фактору росту в сироватці показано пацієнтам з дистальною та больовою формою ХЗДП, у яких знайдені лямбда легкі ланцюги IgA та IgG парапротеїни, коли підозрюється POEMS синдром.

Міркування, що підтримують Належну практичну оцінку (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Дані з 35 обсерваційних досліджень, що оцінювали наявність та важливість моноклональних протеїнів та анти-МАГ антитіл, були виділені та підсумовані у таблицях доказовості. Невропатії з MGUS можуть вести себе як типова ХЗДП [146-148]. Однак, моноклональні гаммапатії можуть асоціюватись з невропатіями, подібними до ХЗДП, такими як анти-МАГ IgM невропатіями [37, 149], POEMS синдромом [150-152], множинною мієломою або AL-амілоїдозом [151].

Раціональність: У пацієнтів з підозрою на ХЗДП та моноклональною гаммапатією коректна діагностика обох неврологічних та онкологічних станів має першочергове значення, тому що призводить до вибору менеджменту та лікування. Обтяження пацієнта є незначним. Дані дослідження є маловартісними і доступні у більшості лікарень.

Тестування антитіл

Належна практична порада

- Робоча група пропонує розглянути проведення тестування нодулярних та паранодулярних антитіл у всіх пацієнтів з підозрою на ХЗДП:
 - Коли тестування нодулярних та паранодулярних антитіл (anti-NF155, anti-CNTN1, anti-Caspr1) та можливо anti-NF140/186 доступне і відповідає стандартам якості.
 - Тестування нодулярних та паранодулярних антитіл рекомендовано при ХЗДП в наступних ситуаціях:
 - Резистентність до стандартної терапії з внутрішньовенними імуноглобулінами та кортикостероїдами
 - Гострий або підгострий початок, попередній діагноз синдрому Гієна-Барре або гострої ХЗДП
 - Низькочастотний тремор, атаксія, диспропорційна ступеню пошкодження чутливості, або інші мозочкові ознаки, або дистальна слабкість
 - Порушення дихання та залучення черепно-мозкових нервів
 - Асоційований нефротичний синдром
 - Дуже високий рівень білка у ЦСР
- Робоча група рекомендує використовувати тестування на нодальні та паранодальні антитіла:
 - Клітино-базисний аналіз, використовуючи вектор експресії ссавців кодування людини NF155, CNTN1, NF186/NF140 та Caspr1. Вектори експресії повинні запобігати використанню будь-якого протеїнового тегу на стороні N-терміналі, будь-якого протеїнового тегу на стороні C-терміналі

для CNTN1 та використання в загальному GFP-позначених векторів експресії.

- Підтверджуючий тест з ELISA (використовуючи людський рекомбінантний протеїн) або імуногістохімічний тест нерва. Порядок аналізів можна змінювати. Наполегливо рекомендовано додавання додаткових тестів до протоколу у випадках низьких титрів сироватки або сумнівного зафарбовування при аналізі на клітинній основі для запобігання помилково позитивних результатів.
- Робоча група рекомендує проведення тестування на анти-МАГ антитіла у всіх пацієнтів з IgM парапротеїнами, що мають критерії ХЗДП (особливо дистальної ХЗДП), тому що високий титр анти-МАГ антитіл (>7000 Buhlmann одиниць титрування, BOT [153]) чітко вказує на відмінний від ХЗДП діагноз.
- Робоча група рекомендує для анти-МАГ тестування:
 - Buhlmann тест ELISA або
 - Локально валідований ELISA, Вестерн-блот або імуногістохімічний аналіз.

Міркування, що підтримують Належну практичну оцінку (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Дані з 16 когортних досліджень, що оцінювали наявність нодальних-паранодальних та анти-МАГ антитіл, були вилучені та проаналізовані. Діагностична користь виглядає сильною для anti-NF155, anti-CNTN1 IgG [67,69,72] та anti-Caspr1 IgG [73-75]. Більше доказів потрібно для anti-NF155 IgM [154], анти-нодального NF140/186 IgG [76, 77] та анти-МАГ без наявності парапротеїну [155]. Для аутоантитіл до CNTN1 та NF155 доступні реплікаційні дослідження та систематичні огляди [156] з чіткими зв'язками до клінічно значимих ознак та високою діагностичною специфічністю. Для антитіл до Caspr1, нодального-NF та МАГ були опубліковані тільки маленькі серії випадків або неофіційні випадки. Доказ, що виявлення антитіл може бути підставою для лікування, залишається неофіційним. Є декілька повідомлень про випадки та серії випадків, асоційованих з визначенням нодальних-паранодальних антитіл, особливо anti-NF155 та anti-CNTN1 з незадовільною відповіддю на звичайне лікування [66, 156]. Є неофіційний доказ, що ці пацієнти можуть добре реагувати на ритуксимаб [80, 157]. Хоча доказ слабкий із-за малої кількості пацієнтів, відповідь на ритуксимаб була повторена в незалежній когорті та величина ефекту була дуже значною, щонайменше для підгрупи в цій когорті пацієнтів.

Раціональність: Дослідження нодальних-паранодальних або анти-МАГ антитіл повинно бути проведено у пацієнтів, які відповідають критеріям ХЗДП (блок-схема 1) та коли вони не реагують на застосування доказаної ефективної терапії для ХЗДП. Анти-МАГ антитіла є важливими, якщо асоціюються з фенотипом дистальної ХЗДП та IgM парапротеїнами. Тестування антитіл має низьку вартість та гарний результат, що суттєво впливає на діагностику та лікування. Доступ до тестування антитіл вимагає спеціалізованих лабораторних процедур, що широко не доступні у світі та повинна бути проведена міжлабораторна валідація та стандартизація даних. Навантаження на пацієнта незначне.

1.5. Рекомендована стратегія діагностики ХЗДП

ХЗДП повинно розглядатись у будь-яких пацієнтів з прогресуючою симетричною або мультифокальною полірадикулоневропатією, у яких клінічний перебіг має рецидивуючий або прогресуючий характер більше 8 тижнів, особливо при наявності чутливих симптомів,

проксимальної слабкості, арефлексії без атрофії або переважаючої втрати вібраційної або м'язово-суглобової чутливості (блок-схема 1 та 2, таблиця 6). Електрофізіологічні тести є обов'язковими; найбільш значимі ознаки, що відповідають діагнозу ХЗДП, представлені в таблиці 1-3 та блок-схемі 1. Чутливість електродіагностичних критеріїв для рухових нервів може бути збільшена при дослідженні більше чотирьох нервів та при додаванні в тестування стимуляції проксимальних відділів на верхніх кінцівках. Якщо на початку електродіагностичні критерії не підтвердились, потрібно провести повторне дослідження. Підтримуючі критерії можуть бути використані для підтвердження діагнозу ХЗДП у пацієнтів з можливим діагнозом, що ґрунтується на клінічних та електродіагностичних критеріях. Дослідження ЦСР, УЗД проксимального сегменту серединного нерва, шийних спінальних корінців та плечового сплетення або МРТ спінальних корінців, плечового та поперекового сплетення та спроба лікування імунотерапією з об'єктивною оцінкою кінцевих точок може допомогти в постановці діагнозу. Біопсія литкового нерва або в деяких випадках - маломілкового нерва може забезпечити допомогу в підтвердженні діагнозу ХЗДП, але позитивні знахідки не є специфічними, а негативні не виключають діагноз. Тестування на моноклональну гаммапатію повинно бути проведено всім пацієнтам з діагнозом можлива ХЗДП. Якщо визначається ІgМ парапротеїн, анти-МАГ антитіла повинні бути перевірені. Коли присутні специфічні клінічні ознаки, то тестування нодальних-паранодальних антитіл може бути призначене для діагностики аутоімунних невропатій (блок-схема 1). Існує лише низька достовірність всіх цих рекомендацій. Оскільки інші стани можуть імітувати ХЗДП, повинна бути проведена діагностика інших можливих хвороб (таблиця 4 та 5, блок-схема 2). Діагностична категоризація для типової ХЗДП та варіантів ХЗДП окреслена обов'язковими клінічними та електродіагностичними критеріями, та якщо це дає змогу виставити лише діагноз можливої ХЗДП, тоді потрібно мати два додаткових підтримуючих критерія (блок-схема 1, таблиця 6).

ТАБЛИЦЯ 4 Диференційний діагноз (див Блок-схему 2)^а

<p>Типова ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● AL-амілоїдоз, АТTRv поліневропатія ● Хронічна атактична невропатія офтальмоплегія М-протеїн аглютинуючі дізіалозіл антитіла (CANOMAD) ● Синдром Гієна-Барре ● Печінкова невропатія ● ВІЛ-асоційована невропатія ● Множинна мієлома ● Остеосклеротична мієлома ● РОEMS синдром ● Уремічна невропатія ● Дефіцит вітаміну В12 – фактичний або функційний (наприклад, отруєння оксидом азоту)
<p>Дистальна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Анти-МАГ ІgМ невропатія ● Діабетична невропатія ● Спадкова невропатія (СМТ1, СМТХ1, СМТ4, метахроматична лейкодистрофія, хвороба Рефсума, адреномієлоневропатія, АТTRv поліневропатія) ● РОEMS синдром

<ul style="list-style-type: none"> ● Васкулітна невропатія
<p>Мультифокальна та фокальна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Діабетична радикулопатія/плексопатія ● Механічна невропатія ● Спадкова невропатія зі схильністю до паралічу від тиску (HNPP) ● Мультифокальна моторна невропатія (MMN) ● Невралгічна аміотрофія ● Пухлини периферійних нервів (такі як лімфома, периневринома, шванома, нейрофіброма) ● Васкулітна невропатія (множинна мононевропатія)
<p>Моторна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Спадкова моторна невропатія (така як дистальна спадкова моторна невропатія, спінальна-м'язова атрофія, порфірія) ● Запальна міопатія ● Хвороба рухового нейрона ● Хвороби нервово-м'язової передачі (такі як міастенія, синдром Ламберта-Ітона)
<p>Сенсорна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Мозочкова атаксія, невропатія, вестибулярна арефлексія синдром (CANVAS) ● Хронічна імунна сенсорна полірадикулопатія (ХІСП) ● Ураження заднього стовпа (такі як сифіліс, паранеопластичний синдром, недостатність міді, дефіцит вітаміну В12) ● Спадкова сенсорна невропатія ● Ідіопатична сенсорна невропатія ● Токсичні невропатії (такі як після хіміотерапії та передозування вітаміну В6)
<p>а – диференційний діагноз включає всі перераховані, але не обмежується ними.</p>

ТАБЛИЦЯ 5. Дослідження, які необхідно розглянути

<p>Дослідження обов'язково необхідні при типовій ХЗДП та при варіантах ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Електродіагностика, що включає дослідження моторної та сенсорної провідності ● Визначення моноклональних протеїнів в сироватці та сечі методом імунофіксації ● Рівень глюкози натще ● Загальний аналіз крові ● Функція нирок ● Функція печінки
<p>Дослідження, які необхідно провести при наявності показань</p> <ul style="list-style-type: none"> ● УЗД плечового сплетення та шийних нервових корінців у дорослих пацієнтів ● МРТ шийних та попереково-крижових нервових корінців у дорослих пацієнтів ● Дослідження цереброспінальної рідини, включаючи клітини і білок ● Біопсія нерву ● Глікозильований гемоглобін (HbA1c) ● Серологічне дослідження на <i>Borrelia burgdorferi</i> ● С-реактивний білок ● Антинуклеарні антитіла (ANA) ● ВІЛ серологія

<ul style="list-style-type: none"> ● Сироватковий ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) ● Анти-МАГ антитіла (коли присутня ІgМ моноклональна гаммапатія) ● Антитіла до нодального-паранодального білку ● Огляд кісток ● Рентген органів грудної клітки ● Генетичне тестування на спадкові нейропатії
<p>Додаткові дослідження, якщо показані при варіантах ХЗДП:</p> <p>Дистальна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Анти-МАГ антитіла, коли присутня ІgМ моноклональна гаммапатія <p>Мультифокальна та фокальна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ШОЕ ● Антинуклеарні антитіла (ANA) та антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) ● Анти-GM1 ІgМ антитіла <p>Моторна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Рівень креатинкінази ● Біопсія м'язу ● Дослідження нервово-м'язової передачі (ритмічна стимуляція, антитіла до ацетилхолінових рецепторів, MuSK або пресинаптичних вольтаж-залежних кальцієвих каналів) <p>Сенсорна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ІgМ парапротеїнемічна невропатія з анти-МАГ антитілами (анти-МАГ невропатія) ● Антигангліозидні антитіла ● Вітамін В12 та В6 ● Скринінг на паранеопластичні антитіла ● Сомато-сенсорні викликані потенціали, коли дослідження нервової провідності в нормі

ТАБЛИЦЯ 6 Діагностичні категорії (див. Блок-схему 1)

<p>Типова ХЗДП</p> <p>Типова ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + критерії порушення проведення в двох моторних нервах + порушення проведення сенсорними нервами; або ● Можлива типова ХЗДП + два додаткових підтримуючих критерії <p>Можлива типова ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + критерії порушення проведення одним моторним нервом + порушення проведення двома сенсорними нервами; або ● Клінічні критерії + порушення проведення моторними нервами, що не відповідають критеріям ХЗДП в одному нерві + порушення проведення двома сенсорними нервами + об'єктивна відповідь на лікування + один підтримуючий критерій
<p>Дистальна ХЗДП</p> <p>Дистальна ХЗДП</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + порушення проведення двома моторними нервами верхніх кінцівок + порушення проведення двома сенсорними нервами; або ● Можлива дистальна ХЗДП + щонайменше два підтримуючі критерії <p>Можлива дистальна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + критерії порушення проведення одним моторним нервом верхньої кінцівки + порушення проведення одним сенсорним нервом; або ● Клінічні критерії + порушення проведення тільки двома моторними нервами нижніх кінцівок + порушення проведення двома сенсорними нервами (діагноз тільки можлива дистальна ХЗДП, яка не може бути підвищений підтримуючими критеріями)
<p>Мультифокальна або фокальна ХЗДП</p> <p>Мультифокальна або фокальна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + порушення проведення двома моторними нервами + порушення проведення двома сенсорними нервами; або ● Можлива мультифокальна або фокальна ХЗДП + щонайменше два підтримуючих критерії <p>Можлива мультифокальна або фокальна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + критерії порушення проведення двома моторними нервами + порушення проведення двома сенсорними нервами ● Фокальна ХЗДП, яка відповідає клінічним критеріям + критерії порушення проведення одним моторним нервом + порушення проведення одним сенсорним нервом (діагноз тільки можлива фокальна ХЗДП, не може бути підвищений підтримуючими критеріями)
<p>Моторна ХЗДП</p> <p>Моторна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + критерії порушення проведення двома моторними нервами + нормальне проведення чотирма сенсорними нервами; або ● Можлива моторна ХЗДП + щонайменше один підтримуючий критерій <p>Можлива моторна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + критерії порушення проведення одним моторним нервом + нормальна сенсорна провідність в чотирьох нервах
<p>Моторно-предомінантна ХЗДП</p> <p>Як і при моторній ХЗДП, але з порушення проведення двома нервами</p>
<p>Сенсорна ХЗДП</p> <p>Можлива сенсорна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + критерії порушення провідності сенсорними нервами (діагноз тільки можлива сенсорна ХЗДП, не може бути підвищений підтримуючими критеріями). Проведення моторними нервами повинна бути в нормі щонайменше чотирма нервами
<p>Сенсорно-предомінантна ХЗДП</p> <p>Можлива сенсорно-предомінантна ХЗДП</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Клінічні критерії + порушення проведення двома сенсорними нервами + порушення проведення двома моторними нервами або позитивні критерії порушення проведення одним моторним нервом <p>Сенсорно-предомінантна ХЗДП</p>

- Клінічні критерії + порушення проведення двома сенсорними нервах + позитивні критерії порушення проведення двома моторними нервами

2. Лікування ХЗДП

2.1 Кортикостероїди

Рекомендації

- Робоча група наполегливо рекомендує лікування кортикостероїдами
- Кращий режим лікування кортикостероїдами не відомий
- Пульс-терапія високими дозами кортикостероїдів з пероральним дексаметазоном або в/в метилпреднізолоном може розглядатись як альтернатива щоденному пероральному прийому преднізону/преднізолону або дексаметазону разом для індукції та постійного лікування
- Тривалий прийом кортикостероїдів може спровокувати значні побічні явища
- Оскільки стан пацієнтів з моторною ХЗДП може погіршитись після застосування кортикостероїдів, внутрішньовенні імуноглобуліни повинні розглядатися як терапія першої лінії для моторної ХЗДП (належна клінічна оцінка).

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб за міжнародної непатентованою назвою преднізон зареєстровано в Україні у формі ректальних супозиторіїв.

Міркування, що підтримують рекомендації (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Хоча це не доказано (дуже низький рівень доказовості з одним дослідженням, 28 учасниками) [158], що щоденний пероральний преднізон (120 мг на день з повільним зниженням протягом 4-х місяців) відновлює пошкоджені нерви в порівнянні з відсутністю лікування, але обсерваційні дослідження та багата клінічна практика впевнено підтверджують, що кортикостероїди ефективні при ХЗДП. Найпоширеніше використовуються добові дози преднізону або преднізолону 60 мг, еквівалентні метилпреднізолону 48 мг, повільно знижують дозу протягом 6-8 місяців, враховуючи клінічний ефект та можливі побічні явища. Хоча деякі центри віддають перевагу добовій дозі в 1-2 мг/кг преднізолону, немає даних за те, що вищі дози мають кращий ефект. Як альтернатива щоденному прийому кортикостероїдів може бути пульс-терапія пероральними та в/в кортикостероїдами. Є помірна доказова база (1 дослідження, 41 учасник) [159], що 6-місячне лікування із застосуванням пульс-терапії пероральним дексаметазоном (4 дні 40 мг щомісяця) немає кращого ефекту у порівнянні з пероральним преднізолоном (60 мг, з повільним зниженням дози за 8 місяців). Присутня дуже низька доказова база за даними відкритих досліджень спостереження або рандомізованих контрольованих досліджень, що пульс-терапія кортикостероїдами (40 мг/день 4 дні на місяць) дає схожий ефект у порівнянні з пероральним преднізолоном (60 мг, з повільним зниженням дози за 8 місяців). Також присутня дуже низька доказова база за даними відкритих досліджень спостереження або рандомізованих контрольованих досліджень, що пульс-терапія кортикостероїдами (40 мг/день дексаметазону перорально або 500 мг/день метилпреднізолону в/в щодня 4 дні на місяць протягом 6 місяців) можуть викликати більш часту і тривалу ремісію в порівнянні з щоденним пероральним прийомом кортикостероїдів [10, 160]. Є дані від низької до помірної доказовості, що спостерігається менше побічних явищ і настає швидший результат на пульс-терапії з кортикостероїдами

в порівнянні з щоденним пероральним прийомом кортикостероїдів. Стан деяких пацієнтів може погіршитись після кортикостероїдної терапії, особливо з моторною ХЗДП [36, 52, 55]. Тому, кортикостероїди не рекомендовані в якості терапії першої лінії для таких пацієнтів [105].

Раціональність: Враховуючи багату клінічну практику, кортикостероїди можуть бути використані в якості терапії першої лінії. Однак, у пацієнтів з відповідними протипоказами до тривалої терапії високими дозами кортикостероїдів, внутрішньовенні імуноглобуліни (або підшкірні імуноглобуліни) можуть бути рекомендованим лікуванням. Пацієнти повинні бути під ретельним спостереженням щодо ефективності проведеного лікування, який зазвичай настає через декілька тижнів або місяців. Спроби знизити дозу повинні виконуватись регулярно для вирішення питання, чи потрібно утримувати пацієнта на високій дозі, чи пацієнт вже знаходиться в ремісії. Повинно бути розглянуто питання про додаткове призначення кальцію та біфосфонату. Потенційні побічні явища кортикостероїдів (наприклад остеопороз, виразка шлунку, діабет, катаракта, асептичний некроз довгих кісток, артеріальна гіпертензія) можуть знизити користь від лікування у пацієнтів з легкою інвалідизацією.

2.2 Імуноглобуліни

(а) Внутрішньовенні імуноглобуліни в порівнянні з плацебо

- Робоча група наполегливо рекомендує лікування внутрішньовенними імуноглобулінами.
- Індукція лікування: Зазвичай загальна доза внутрішньовенних імуноглобулінів складає 2 г/кг розділена на 2-5 днів. Оскільки не всі пацієнти реагують на цей перший курс, треба розглянути необхідність введення додаткових ін'єкцій: від двох до п'яти доз 1 г/кг що 3 тижні для прийняття рішення про ефективність або неефективність внутрішньовенних імуноглобулінів. Альтернативно клінічний досвід демонструє, що другий курс 2 г/кг через декілька тижнів після першого курсу може бути достатнім для прийняття рішення про неефективність внутрішньовенних імуноглобулінів.
- Підтримуюча терапія: більшість пацієнтів потребують підтримуючої терапії внутрішньовенними імуноглобулінами. Ефективна доза та графік прийому підтримуючої терапії внутрішньовенними імуноглобулінами невідомі. Найчастіше використовується наступна схема підтримуючої терапії в/в імуноглобулінами в клінічних дослідженнях: 1 г/кг кожні 3 тижні, але в клінічній практиці повинні бути розглянуті менші дози та більші інтервали (наприклад 0,4 – 1 г/кг кожні 2-6 тижнів).
- Повинно бути мінімізоване об'єктивне погіршення кінця дози перед наступним введенням внутрішньовенних імуноглобулінів. Якщо таке трапилось, доза в/в імуноглобулінів може бути підвищена або скорочений інтервал між повторним введенням.
- Якщо пацієнт клінічно стабільний, рекомендовано періодично перевіряти, коли доза в/в імуноглобулінів може бути знижена (наприклад 25% на кожну інфузію), збільшена тривалість інтервалу між інфузіями або припинене лікування. Враховуючи клінічний досвід, така спроба може бути виконана кожні 6-12 місяців в перші 2-3 роки, потім менш часто (наприклад, кожні 1-2 роки).

Резюме доказовості: У відповідності до високо достовірних доказів (5 досліджень, 269 учасників) [104], індукція терапії з в/в імуноглобулінами призводить до більш короткого періоду відновлення в порівнянні з плацебо. Побічні явища більш часті на в/в імуноглобулінах в порівнянні з плацебо (високий рівень доказовості), але серйозні побічні явища не спостерігались (помірний рівень доказовості, 3 дослідження, 315 учасників) [105]. ICE - рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало, що 94% пацієнтів відреагувало на 2 г/кг індукційної терапії та двох подальших курсів терапії 1 г/кг з 3-х тижневими інтервалами [161]. Відкриті дослідження PRIMA та PRISM відмітили, що відповідь на лікування може бути очікувана після трьох до п'яти інфузій 1 г/кг кожні 3 тижні [162, 163]. Альтернативний клінічний досвід відмічає, що більшість пацієнтів об'єктивно реагує не більше ніж на два ініціальні лікувальні курси по 2 г/кг [164]. Не достатньо добре відомо, чому реакція на лікування виникає тільки після проведення декількох курсів: чи то в наслідок відстроченої дії ліків або необхідності іншого режиму лікування. Режим 1 г/кг кожні 3 тижні, що використовувався в дослідженні ICE протягом 6 місяців, вважається стандартною підтримуючою терапією [161, 165], хоча ICE дослідження порівнювало в/в імуноглобуліни з кортикостероїдами, використовувалася підтримуюча доза 2 г/кг кожні 4 тижні [166]. Досвід з клінічної практики вказує, що підтримуюча доза в/в імуноглобулінів може бути нижчою (0,4-1 г/кг кожні 2-6 тижнів), але вона повинна підбиратися індивідуально [164, 167-169]. Відсутні докази у різниці ефективності між різними препаратами в/в імуноглобулінів у лікуванні ХЗДП. Рандомізоване контрольоване дослідження на 27 пацієнтах з ХЗДП порівняння 5% заморожено-висушеного та 10% рідкого в/в імуноглобуліну показало відсутність різниці в ефективності лікування [170]. Клінічний досвід визначає, що перехід на інший препарат може допомогти зменшити побічні явища.

Раціональність: Робоча група вважає, що продемонстрована ефективність в/в імуноглобулінів в дослідженнях разом із значним клінічним досвідом ефективності нівелює часті мінімальні та більш рідкісні, але більш серйозні побічні явища. Лікування в/в імуноглобулінами прийнятне та можливе. Головний бар'єр - це висока ціна, незручність для пацієнтів та необхідність венозного доступу. Ініціація лікування в/в імуноглобулінами зазвичай потребує перебування у стаціонарі або в режимі денного стаціонару. Підтримуюче лікування в/в імуноглобулінами зазвичай виконується у режимі денного стаціонару, інфузійних центрах, або в деяких країнах на дому під належним контролем. Потенційне обтяження повторюваними інфузіями та висока ціна медичного обслуговування при лікуванні внутрішньовенним імуноглобуліном може зменшити користь від лікування при малоінвалідизуючому перебігу хвороби.

(б) в/в імуноглобуліни в порівнянні з кортикостероїдами

- в/в імуноглобуліни та в/в кортикостероїди є терапією першої лінії для ХЗДП. Враховуючи рівень доказовості, робоча група не надає загальної переваги будь-якому методу лікування та надає слабку рекомендацію вибору або в/в імуноглобулінів, або кортикостероїдів.
- Також повинні бути враховані короткострокова та довгострокова ефективність, ризик, легкість використання та кошторис лікування:
 - ефективність в/в імуноглобулінів може бути вищою, коли очікується більш швидка відповідь або коли присутні протипокази до кортикостероїдів.
 - є декілька доказів, що пульс-терапія кортикостероїдами може бути кращою для довготривалої ефективності лікування, тому що, можливо, має більшу

частоту покращення та тривалішу ремісію, або коли в/в імуноглобуліни недоступні.

Резюме доказовості: Присутня незначна або відсутня різниця в короткотривалому покращенні від в/в імуноглобулінів у порівнянні з пероральними кортикостероїдами (помірний рівень доказовості; 1 дослідження, 29 учасників) або отримане довготривале покращення після в/в метилпреднізолону (високий рівень доказовості; 1 дослідження, 45 учасників) [105]. Клінічне покращення після в/в імуноглобулінів може бути швидшим та прихильнішим до лікування в/в імуноглобулінами може бути кращою в порівнянні з в/в метилпреднізолоном [166]. Кількість побічних явищ при довготривалому лікуванні може бути меншим при застосуванні в/в імуноглобулінів (досвід з реального життя). Пульс-терапія в/в кортикостероїдами після 6 місяців застосування може підвищувати частоту та тривалість ремісії у порівнянні з в/в імуноглобулінами, базуючись на одному невеликому дослідженні (низький рівень доказовості) [160]. Дослідження, що порівнювало стандартну терапію перорального преднізолону з пульс-терапією дексаметазоном не показало різниці в частоті досягнення ремісій [159].

Раціональність: Вибір між в/в імуноглобулінами та кортикостероїдами базується на серії пацієнт-орієнтованих рішень. Постійний прийом високих доз пероральних кортикостероїдів вірогідно має більший шанс побічних явищ у порівнянні з в/в імуноглобулінами, але дані довготривалого лікування (>6 місяців) ХЗДП кортикостероїдами не доступні. В/в імуноглобуліни набагато дорожчі за кортикостероїди. Супутні захворювання можуть бути важливими для вибору методу лікування. В/в імуноглобуліни можуть мати пріоритетність при значному ризику розвитку остеопорозу або діабету. У дітей таблетки переносяться краще, ніж регулярні в/в інфузії, але вплив на лікування на зріст у них повинен братись до уваги.

(в) В/в імуноглобуліни та плазмаферез

- Хоча докази досліджень обмежені, робоча група дає слабку рекомендацію щодо переваги лікування в/в імуноглобулінами у порівнянні з плазмаферезом, в основному базуючись на доступному використанні в/в імуноглобулінів.
- У деяких пацієнтів з легким доступом до судин, плазмаферез може бути прийнятним методом для тривалого лікування.

Резюме доказовості: Прийнято рішення, що обидва типи терапії є ефективними, не дивлячись на те, що доказова база, заснована на порівняльних дослідженнях, є досить слабкою (дуже низький рівень доказовості). Для індукції лікування плазмаферез та в/в імуноглобуліни вважаються однаково ефективними [105, 171, 172]. Дози, які використовувались у порівняльних дослідженнях для в/в імуноглобулінів: 0,4 г/кг щотижня 3 тижні, 0,2 г/кг щотижня наступні 3 тижні, та для плазмаферезу: 2 рази/тиждень впродовж 3-х тижнів, потім 1 раз/тиждень впродовж 3-х тижнів. Для підтримуючої терапії немає адекватних досліджень, щоб оцінити довготривалу ефективність та безпеку плазмаферезу. Довготривалий ефект в/в імуноглобулінів відомий набагато краще. В/в імуноглобулін ефективніший за плазмаферез особливо у маленьких дітей, що в основному базується на практичних причинах. Неконтрольовані дослідження показують, що плазмаферез може бути ефективним при відсутності результатів лікування в/в імуноглобулінами або кортикостероїдами [106].

Раціональність: Основна перевага в/в імуноглобулінів - це доступність використання (хоча плазмаферез часто може бути проведений через доступ до периферійних вен при

використанні центрифугуючої машини). В/в імуноглобуліни не потребують спеціального обладнання. Якщо плазмаферез може бути проведений через периферійну вену, профіль побічних явищ доволі низький. Обидві терапії є кошторисними, але в/в імуноглобуліни більш кошторисні, ніж плазмаферез. Кошторис плазмаферезу залежить не тільки від вартості апаратури, а в тому числі від замісних рідин, таких як альбуміни або свіжозаморожена плазма. Кошторис може варіювати в різних країнах. У дітей в/в імуноглобуліни є більш бажаними, ніж плазмаферез, базуючись на практичних засадах.

(г) Введення імуноглобулінів підшкірно

- Робоча група наполегливо рекомендує використання підшкірних імуноглобулінів для підтримуючої терапії ХЗДП
- Робоча група вказує на відсутність переваги внутрішньовенного або підшкірного імуноглобуліну для підтримуючої терапії ХЗДП
- Під час спостереження доза повинна підбиратись у відповідності до індивідуальної реакції на терапію
- Робоча група надає слабку рекомендацію щодо використання підшкірних імуноглобулінів для індукції при лікуванні ХЗДП

Резюме доказовості: Ефективність підшкірних імуноглобулінів в порівнянні з плацебо продемонстрована в двох рандомізованих контрольованих дослідженнях з високим рівнем доказовості (РАТН дослідження у 172 пацієнтів) [173] та іншому рандомізованому контрольованому дослідженні у 30 пацієнтів [174] з ХЗДП, що попередньо відреагували на лікування в/в імуноглобулінами. Існує недостатня доказова база переваги більших доз (0,4 г/кг щотижня) над низькими дозами (0,2 г/кг щотижня) для підтримуючої терапії [95]. Однак, 24-тижневе відкрите додаткове дослідження показало меншу частоту загострень в групі з вищою дозою [175]. Тому дозування для тривалої терапії повинно підбиратись індивідуально та повинна використовуватись більш адекватна доза. Присутні часті незначні побічні реакції (в основному шкірні). Обмежена інформація, що пацієнти з ХЗДП в деяких випадках можуть потребувати більшої середньої дози для підшкірних імуноглобулінів у порівнянні з дозою в/в імуноглобулінів. Існує дуже низького рівня доказовість щодо ефективності використання підшкірних імуноглобулінів в якості індуктивної терапії (одне рандомізоване контрольоване перехресне дослідження у 20 пацієнтів [175]).

Раціональність: Коли пацієнти з ХЗДП переключаються з в/в імуноглобулінів на підшкірні, розумно починати використовувати ту саму дозу (1:1) на тиждень. Якщо ефект лікування недостатній, доза повинна бути підвищена, використовуючи надійний метод оцінки ефективності. Якщо доза значна (>20-30 г/інфузію), доцільно розділити дози, підвищуючи частоту або використовуючи ін'єкції в різних місцях для підшкірної інфузії. Потрібно брати до уваги думку пацієнта при виборі підшкірного чи внутрішньовенного введення імуноглобулінів. Аргументи в сторону переваги підшкірних імуноглобулінів включають автономність та зручність самостійного введення в домашніх умовах, що запобігає венозній кануляції та, можливо, зменшує системні побічні явища. Недоліки підшкірних імуноглобулінів включають місцеві побічні реакції (підшкірний набряк та біль) та більш часті інфузії. Підтримуюча терапія підшкірними імуноглобулінами є прийнятною та зазвичай можливою.

2.3 Плазмаферез

Рекомендації

- Робоча група наполегливо рекомендує лікування плазмаферезом
- Ініціальна терапія може розпочинатись з 5 обмінів протягом 2 тижнів; після того інтервали між процедурами підбираються індивідуально. Якщо можливо, повинні використовуватись периферійні вени.

Міркування, що підтримують рекомендації (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: По відношенню до помірного рівня доказовості (2 дослідження, 59 учасників), плазмаферез 2 рази на тиждень дає швидше покращення стану хворих (на 3-й або 4-й тиждень), ніж процедура-плацебо [105, 176-178]. У великому обсерваційному дослідженні 3,9% процедур плазмаферезу мали ускладнення [179].

Раціональність: Для плазмаферезу потрібно мати гарний доступ до судин та специфічне обладнання. У пацієнтів із складним доступом до судин, які потребують неодноразові процедури плазмаферезу в короткому проміжку часу, може бути використаний катетер, встановлений в центральну вену. Для окремих процедур плазмаферезу протягом тривалого періоду підтримуючої терапії може бути використаний тунельний катетер. Ці недоліки роблять плазмаферез третьою опцією тривалої терапії після кортикостероїдів та в/в імуноглобулінів.

2.4 Інші опції лікування

Рекомендації та підтримуючі міркування (підтримуюча інформація)

(а) Метотрексат

- Робоча група надає слабку рекомендацію щодо використання метотрексату.

Резюме доказовості: Базуючись на низькому рівні доказовості (1 рандомізоване дослідження в паралельних групах, 60 учасників) [180], збільшення дози метотрексату до 15 мг щотижня протягом 32 тижнів не дозволили учасникам знизити дозу кортикостероїдів або в/в імуноглобулінів більше, ніж на 20% (первинна кінцева точка). Серйозні побічні явища були чистішими на метотрексаті (три випадки) у порівнянні з плацебо (один випадок).

Раціональність: Формуючи цю рекомендацію, недостатність ефективності в одному дослідженні мало вирішальне значення [180]. Однак, визнано, що вибір пацієнтів (недостатня оцінка активності захворювання перед включенням у дослідження) та відносно низька доза метотрексату (15 мг щотижня) у цьому дослідженні, можливо, призвело до недооціненої потенційної ефективності метотрексату. Обсерваційні дані припускають потенційну ефективність метотрексату [29, 181-183]. Тим не менш, враховуючи продемонстровану недостатню ефективність та потенційні побічні явища, такі як тератогенний ефект, порушення функції печінки та фіброз легень [105], метотрексат не рекомендований для пацієнтів з ХЗДП.

(б) Бета-інтерферон 1a

- Робоча група наполегливо не рекомендує використання бета-інтерферону 1a.

Резюме доказовості: По відношенню до помірного рівня доказовості (2 дослідження, 87 учасників), бета-інтерферон 1a у порівнянні з плацебо не дозволив пацієнтам з ХЗДП відмінити терапію в/в імуноглобулінами [184, 185]. Можливе зростання серйозних побічних явищ не підтвердилось (низький рівень доказовості). Препарат може мати серйозні побічні явища (у жодного із 20 учасників перехресного дослідження, але у

чотирьох в групі бета-інтерферону 1a і у жодного в групі плацебо серед 67 учасників рандомізованого контрольованого дослідження).

Раціональність: Рекомендації не застосовувати бета-інтерферону 1a робоча група надала, ґрунтуючись на продемонстрованій недостатній ефективності препарату в двох рандомізованих клінічних дослідженнях, що мало вирішальне значення [184, 185]. Препарат може мати серйозні побічні явища.

(г) Фінголімод

- Робоча група дає слабку рекомендацію не використовувати фінголімод

Резюме доказовості: Рекомендація основана на недостатній ефективності фінголімоду (0,5 мг один раз в день) в рандомізованому контрольованому дослідженні на 106 пацієнтах, що попередньо отримували лікування в/в імуноглобулінами або кортикостероїдами, надаючи помірний рівень доказовості [186]. Однак, дизайн дослідження міг призвести до недооцінки потенційної ефективності, тому що в/в імуноглобуліни відмінялися швидко у всіх 41 пацієнтів, які отримували в/в імуноглобуліни і яким був призначений фінголімод. Тому, деякі пацієнти мали загострення відразу після початку дослідження саме до того коли фінголімод зміг продемонструвати ефективність. Внаслідок некоректного дизайну дослідження деякі пацієнти могли не мати активності захворювання під час рандомізації. Побічні явища виникали у 76% пацієнтів на фінголімоді та у 85% - на плацебо, серйозні побічні явища, такі як головний біль, гіпертензія та біль в кінцівках виникали у 17% та 8% відповідно.

Раціональність: Робоча група не підтримує використання фінголімоду у лікуванні пацієнтів з ХЗДП, що обумовлено недостатньо продемонстрованою ефективністю та асоційованим негативним профілем безпеки фінголімоду.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою фінголімод відповідно до чинної інструкції з медичного застосування лікарського засобу має показання розсіяний склероз.

(д) Інші імуносупресивні медикаменти

- Хоча наявний дуже низький рівень доказовості, робоча група радить до використання азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, мікофенолат мофетил та ритуксимаб (після отримання відсутності ефекту від доказаної ефективної терапії або як додаткової терапії)
- Робоча група радить не використовувати алемтузумаб, бортезоміб, етанерцепт, фампрідин, флударабін, імуноадсорбцію, інтерферон альфа, абатацепт, наталізумаб та такролімус.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2022 лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами: бортезоміб, фампрідин, флударабін, абатацепт, наталізумаб в Україні не зареєстровані.

Належна клінічна оцінка

- Азатіоприн, мікофенолат мофетил або циклоспорин можуть бути розглянуті, як кортикостероїд-зберігаючий агент при ХЗДП у пацієнтів, що лікуються або в/в імуноглобулінами, або кортикостероїдами, як базисною терапією

- Циклофосфамід, циклоспорин або ритуксимаб можуть бути розглянуті у пацієнтів які рефрактерні до доказаної ефективної терапії (в/в імуноглобуліни, кортикостероїди та плазмаферез)

Резюме доказовості: Азатиоприн та мікофенолат мофетил часто використовуються при ХЗДП як імуноглобулін- або кортикостероїд-спаринг агенти, хоча їх ефективність при зниженні імуноглобулінів або кортикостероїдів не визначена [187-194]. Хоча доволі незначна доказовість із серії випадків, що циклофосфамід [195-200], циклоспорин [201-204] та ритуксимаб [205-207] можуть розглядатись у пацієнтів з недостатньою ефективністю або рефрактерністю до звичайної терапії. Робоча група пропонує, що ритуксимаб може бути використаний у дітей після неефективності доказаної ефективної терапії, порівнюючи з циклофосфамідом, тому що має кращий профіль щодо побічних явищ. Робоча група розглядає обмеженою доступність доказовості ефективності алемтузумабу та доволі високий його потенційний ризик, щоб підтримати використання препарату [208]. Те саме стосується бортезомібу [209], етанерцепту [210], фампрідину [211], флударабіну [212], імуноабсорбції [213, 214], альфа інтерферону [215], абатацепту [216], наталізумабу [217] та такролімусу [218]. Робоча група також відмітила недостатню доказову базу щодо позитивного ефекту трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, оскільки наявний значний ризик смертності та захворюваності після проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Це лікування повинно розглядатись, як остання опція, що проводиться в спеціалізованих щодо ХЗДП центрах [219, 220].

2.5 Фармакологічне лікування болю

Належна клінічна оцінка

- Робоча група рекомендує проводити оцінку та лікування болю, якщо він виник у хворих на ХЗДП
- Оцінюється причина(и) болю: чи то невропатичний, чи ноцицептивний (особливо м'язово-скелетний) біль. І той, і інший можуть бути наслідком ХЗДП або не залежати від ХЗДП. Треба розглянути альтернативні діагнози, що нагадують ХЗДП (такі як РОEMS, васкуліт, діабет, амілоїдоз, СМТ1В), при яких невропатичний біль зустрічається набагато частіше.
- Для невропатичного болю або дизестезії рекомендовано лікування за опублікованими настановами [221,222]. Рекомендовані трициклічні антидепресанти, прегабалін, габапентин або інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин або венлафаксин), як терапія першої лінії.

Міркування, що підтримують Належну практичну оцінку (підтримуюча інформація)

Резюме доказовості: Поширеність болю (будь якого типу, але без іншої причини, ніж ХЗДП) в будь який час перебігу ХЗДП встановлено на рівні 46% в систематичних оглядах [223] та варіює між 7% і 72% в різних дослідженнях, розглянуто Thakur et al[224]. Невропатичний біль зустрічається в 20% серед 79 пацієнтів з ХЗДП в дослідженні Vjelica et al [225], додатково 20% попередньо приймали медикаменти від невропатичного болю. Якісна характеристика болю охоплює багато різних типових симптомів невропатичного болю, таких як печія, дизестезія та інші. Не невропатичний біль при ХЗДП окремо не вивчався, але ноцицептивний/механічний біль може бути вторинним до дегенеративних змін внаслідок м'язової слабкості, зміненої ходи та патерну використання м'язів, плоскостопості. Корінцевий біль внаслідок компресії гіпертрофованих спінальних корінців зустрічався в публікаціях, як не частий при ХЗДП [226]. Наявний низький рівень

доказовості щодо методів лікування болю при ХЗДП. Використання антиневропатичних знеболюючих медикаментів при ХЗДП описане в невеликій кількості неконтрольованих досліджень [223, 225]. Ця обмежена доказова база не передбачає, що лікування невропатичного болю при ХЗДП повинно сильно відрізнятися від лікування невропатичного болю іншої причини. Імунна терапія (в основному в/в імуноглобуліни та кортикостероїди), хоча первинно даються для лікування моторного та сенсорного дефіциту, також зменшують біль в 89% із 46 пацієнтів з больовою ХЗДП в об'єднаному огляді невеликої неконтрольованої серії, зробленого Michaelides et al [223]. Хоча, такі докази мають низький рівень, а біль не оцінювалась як кінцева точка в контрольованих дослідженнях, імунна терапія демонструє ефективність. Робоча група не рекомендує використовувати імунну терапію для лікування болю в першу чергу. Ліки від невропатичного болю часто дають побічні явища, але у пацієнтів із сильним болем потенційні результати значно переважали. Лікування болю є можливим, прийнятним і розумно доступним.

3. Огляд діагностики та лікування

Рекомендації та належна клінічна оцінка

Діагностичні критерії для ХЗДП (Блок-схема 1):

1. Клінічно: типова ХЗДП та варіанти ХЗДП (Належна клінічна оцінка) (Таблиця 1)
2. Електродіагностика: сильно та слабо підтверджує демієлінізацію (рекомендації) (Таблиця 2 та 3)
3. Допоміжне: ЦСР, візуалізація (УЗД, МРТ), біопсія нерва та відповідь на лікування (Належна практична порада)
4. Категоризація: ХЗДП та можливої ХЗДП (Таблиця 6)

Лікування ХЗДП (Блок-схема 3)

Для індукційного лікування

1. В/в імуноглобуліни та кортикостероїди повинні бути розглянуті для типової ХЗДП та варіантів ХЗДП при присутності інвалідизуючих симптомів (сильна рекомендація). Плазмаферез має схожий ефект (сильна рекомендація), але може гірше переноситись та складніше виконати. Наявність протипоказів до одного з цих варіантів лікування може допомогти зробити вибір на користь іншого (слабка рекомендація). Переваги та недоліки необхідно роз'яснити пацієнту, який повинен бути включений у процес прийняття рішення (Належна практична порада).
2. Якщо об'єктивна відповідь на ініціальну терапію неадекватна або підтримуюча доза лікування (в/в імуноглобуліни, кортикостероїди або плазмаферез) призводить до значних побічних явищ, повинна бути використана інша терапія першої лінії перед переходом на комбіновану терапію (сильна рекомендація). Може бути розглянуте додавання імуносупресантів або імуномодуляторів, але немає достатніх доказів для рекомендації будь-яких конкретних препаратів (належна клінічна оцінка). При прийнятті рішення повинно братись до уваги активність захворювання: наявність прогресії, загострень або демонстрації стійкої залежності від лікування, з іншого боку - наявність дефіциту, який не може бути покращений внаслідок тяжкої хронічної аксональної дегенерації (Належна практична порада)
3. При моторній ХЗДП в/в імуноглобуліни повинні бути розглянуті як ініціальна терапія (Належна практична порада).

Для підтримуючої терапії

1. Якщо терапія першої лінії ефективна, повинно бути розглянуто продовження цієї терапії до досягнення максимального результату (сильна рекомендація) та потім доза повинна бути зменшена або збільшений інтервал для пошуку найменшої ефективної підтримуючої дози (Належна практична порада)
2. Підшкірні імуноглобуліни та в/в імуноглобуліни можуть бути підтримуючою терапією у імуноглобулін-чутливих пацієнтів з активним захворюванням (сильна рекомендація)
3. Невропатичний біль повинен бути лікований препаратами відповідно до опублікованих настанов лікування невропатичного болю (Належна практична порада)
4. Повинні бути надані поради по догляду за стопами, вправам, дієті, керуванню автомобілем та стилю життя. В залежності до потреб пацієнта повинні надаватись ортези, фізіотерапія, реабілітаційна та психологічна терапія (Належна практична порада). Повинна бути поширена інформація про групи допомоги пацієнтам (Належна практична порада).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint TF of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10:220-228.
2. Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint TF of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol.* 2006;13:326-332.
3. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint TF of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15:1-9.
4. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint TF of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:356-363.
5. Schünemann HJ, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations. The GRADE Working Group; 2013. <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>.
6. Tackenberg B, Lünemann JD, Steinbrecher A, et al. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 2007;68:1622-1629.
7. Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, Bouche P, Van den Bergh PY. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1364-1368.
8. Breiner A, Brannagan TH III. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2014;50:40-46.
9. Rajabally YA, Fowle AJ, Van den Bergh PY. Which criteria for research in CIDP? An analysis of current practice. *Muscle Nerve.* 2015;51:932-933.
10. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN, PREDICT. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology.* 2012;78: 1079-1084.
11. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology.* 2015;85:498-504.
12. Kaplan A, Brannagan TH. Evaluation of patients with refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2017;55:476-482.
13. Allen JA, Ney J, Lewis RA. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle Nerve.* 2018;57:542-549.
14. Rajabally YA, Van den Bergh P. Compliance with international guidelines for chronic inflammatory neuropathies. *Eur J Neurol.* 2019;8: 285-288.
15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182:E839-E842.
16. Leone MA, Keindl M, Schapira AH, Deuschl G, Federico A. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN TFs. *Eur J Neurol.* 2015;22:1505-1510.
17. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089.
18. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al. GRADE Working Group. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol.* 2016; 76:89-98.
19. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66: 726-735.
20. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol.* 2016;80:3-7.

21. Stojkovic T, de Seze J, Hurtevent JF, Fourrier F, Vermersch P. Phrenic nerve palsy as a feature of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2003;27:497-499.
22. Henderson RD, Sandroni P, Wijdicks EF. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and respiratory failure. *J Neurol*. 2005;252:1235-1237.
23. Sakakibara R, Hattori T, Kuwabara S, Yamanishi T, Yasuda K. Micturitional disturbance in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1998;50:1179-1182.
24. Yamamoto K, Watarai M, Hashimoto T, Ikeda S. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with autonomic involvement. *Muscle Nerve*. 2005;31:108-112.
25. Boukhris S, Magy L, Li Y, Debras C, Vallat JM. Autonomic nervous system involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)*. 2005;161:1228-1231.
26. Stamboulis E, Katsaros N, Koutsis G, Iakovidou H, Giannakopoulou A, Simintzi I. Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2006;33:78-84.
27. Nevo Y, Pestronk A, Kornberg AJ, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology*. 1996;47:98-102.
28. Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve*. 1997;20:1569-1575.
29. Ryan MM, Grattan-Smith PJ, Procopis PG, Morgan G, Ouvrier RA. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *Neuromuscul Disord*. 2000;10:398-406.
30. Hattori N, Misu K, Koike H, et al. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2001;184:57-63.
31. Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology*. 2005;65:138-140.
32. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA, Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2010;74:1680-1686.
33. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010;41:202-207.
34. Verma A, Tandan R, Adesina AM, Pendlebury WW, Fries TJ, Bradley WG. Focal neuropathy preceding chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy by several years. *Acta Neurol Scand*. 1990;81:516-521.
35. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Periph Nerv Syst*. 2010;15:50-56.
36. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Italian CIDP Database study group. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:125-132.
37. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000;54: 615-620.
38. Maisonobe T, Chassande B, Verin M, Jouni M, Léger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:36-42.
39. Larue S, Bombelli F, Viala K, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur J Neurol*. 2011;18:899-905.
40. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD002827.
41. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*. 1982; 32:958-964.
42. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve*. 1999;22:560-566.
43. van den Berg-Vos RM, van den Berg LH, Franssen H, et al. Multifocal inflammatory demyelinating neuropathy: a distinct clinical entity? *Neurology*. 2000;54:26-32.
44. Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 1997;2: 362-369.

45. Jeanjean AP, Duprez T, Van den Bergh PY. Massive peripheral nerve hypertrophy in a patient with multifocal upper limb demyelinating neuropathy (Lewis-Sumner syndrome). *Acta Neurol Belg.* 2001;101: 234-238.
46. Weiss MD, Oakley JC, Meekins GD. Hypoglossal neuropathy in Lewis-Sumner syndrome masquerading as motor neuron disease. *Neurology.* 2006;67:175-176.
47. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-Sumner syndrome of pure upperlimb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve.* 2009;39:206-220.
48. Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:901-906.
49. Lucke IM, Wieske L, van der Kooi AJ, van Schaik IN, Eftimov F, Verhamme C. Diagnosis and treatment response in the asymmetric variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2019;24:174-179.
50. Thomas PK, Claus D, Jaspert A, et al. Focal upper limb demyelinating neuropathy. *Brain.* 1996;119:765-774.
51. Van den Bergh PY, Thonnard JL, Duprez T, Laterre EC. Chronic demyelinating hypertrophic brachial plexus neuropathy. *Muscle Nerve.* 2000;23:283-288.
52. Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:778-783.
53. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi L, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2001;248:772-777.
54. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint TF of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15:295-301.
55. Pegat A, Boisseau W, Maisonobe T, et al. Motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in 17 patients: clinical characteristics, electrophysiological study, and response to treatment. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25:162-170.
56. Eftimov F, Liesdek MH, Verhamme C, van Schaik IN, PREDICT Study Group. Deterioration after corticosteroids in CIDP may be associated with pure focal demyelination pattern. *BMC Neurol.* 2014;14:72. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-72>.
57. Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. Chronic sensory demyelinating neuropathy: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55:677-680.
58. Ayrignac X, Viala K, Koutlidis RM, et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve.* 2013;48:727-732.
59. Berger AR, Herskovitz S, Kaplan J. Late motor involvement in cases presenting as “chronic sensory demyelinating polyneuropathy”. *Muscle Nerve.* 1995;8:440-444.
60. Thonnard JL, Detrembleur C, Van den Bergh PYK. Assessment of hand function in a patient with chronic sensory demyelinating neuropathy. *Neurology.* 1997;49:253-257.
61. van Dijk GW, Notermans NC, Franssen H, Wokke JH. Development of weakness in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and only sensory symptoms at presentation: a longterm follow-up study. *J Neurol.* 1999;246:1134-1139.
62. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJB. Chronic immune sensory polyradiculoneuropathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology.* 2004;63:1662-1669.
63. Rajabally YA, Wong SL. Chronic inflammatory pure sensory polyradiculoneuropathy: a rare CIDP variant with unusual electrophysiology. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2012;13:149-152.
64. Clerici AM, Nobile-Orazio E, Mauri M, Squellati FS, Bono GG. Utility of somatosensory evoked potentials in the assessment of response to IVIG in a long-lasting case of chronic immune sensory polyradiculopathy. *BMC Neurol.* 2017;17:127.
65. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:533-547.
66. Vural A, Doppler K, Meinl E. Autoantibodies against the node of Ranvier in seropositive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic, pathogenic, and therapeutic relevance. *Front Immunol.* 2018;9:1-14.
67. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol.* 2013;73:370-380.

68. Doppler K, Appeltshauser L, Wilhelmi K, et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:720-728.
69. Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain*. 2015;138:1484-1491.
70. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 2014;82:879-886.
71. Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:960-971.
72. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2016;86:800-807.
73. Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain*. 2016;139:2617-2630.
74. Cortese A, Lombardi R, Briani C, et al. Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP: clinical relevance of IgG isotype. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7: e639.
75. Pascual-Goñi E, Fehmi J, Lleixà C, et al. Antibodies to the Caspr1/contactin-1 complex in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2021;144:1183-1196.
76. Delmont E, Manso C, Querol L, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017;140:1851-1858.
77. Stengel H, Vural A, Brunder A-M, et al. Anti-pan-neurofascin IgG3 as a marker of fulminant autoimmune neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6:e603.
78. Vallat JM, Yuki N, Sekiguchi K, et al. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with antineurofascin 155 antibodies. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:290-293.
79. Koike H, Nishi R, Ikeda S, et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP. *Neurology*. 2018;4: 1051-1060.
80. Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e149.
81. Nobile-Orazio E, Gallia F, Judica E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and related disorders. In: Katirji B, Kaminsky HJ, Ruff RL, eds. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. 2nd ed. New York, NY: Springer; 2014:612-614.
82. Tsouni P, Bill O, Truffert A, et al. Anti-TNF alpha medications and neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20:397-402.
83. Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(suppl 2):S74-S85.
84. Velasco R, Alberti P, Bruna J, Psimaras D, Argyriou AA. Bortezomib and other proteasome inhibitors-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(suppl 2):S52-S62.
85. Rajabally YA, Jacob S, Hbabbih M. Optimizing the use of electrophysiology in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a study of 20 cases. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10: 282-292.
86. Vo ML, Hanineva A, Chin RL, Carey BT, Latov N, Langsdorf JA. Comparison of 2-limb versus 3-limb electrodiagnostic studies in the evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2015;51:549-553.
87. Mitsuma S, Van den Bergh P, Rajabally YA, et al. Effects of low frequency filtering on distal compound muscle action potential duration for diagnosis of CIDP: a Japanese-European multicenter prospective study. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:1805-1810.
88. Bragg JA, Benatar MG. Sensory nerve conduction slowing is a specific marker for CIDP. *Muscle Nerve*. 2008;38:1599-1603.
89. Bromberg MB, Albers JW. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in demyelinating and axonal peripheral nerve disorders. *Muscle Nerve*. 1993;16:262-266.
90. Rajabally YA, Narasimhan M. The value of sensory electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:1999-2004.
91. Esper GJ, Nardin RA, Benatar M, Sax TW, Acosta JA, Raynor EM. Sural and radial sensory responses in healthy adults: diagnostic implications for polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2005;31:628-632.
92. Van den Bergh PY, Piéret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2004;29:565-574.

93. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2009;277:1-8.
94. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology.* 2011;76:337-345.
95. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018;17:35-46.
96. Rajabally YR, Gashemi M. Comparative value and determinants of suitability of outcome measures in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2019;61:182-186.
97. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, Samijn JP, van Doorn PA, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:596-601.
98. Merkies IS, van Nes SI, Hanna K, Hughes RA, Deng C. Confirming the efficacy of intravenous immunoglobulin in CIDP through minimum clinically important differences: shifting from statistical significance to clinical relevance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81:1194-1199.
99. Medical Research Council. Aids to the Investigation of the Peripheral Nervous System. London: Her Majesty's Stationary Office; 1943.
100. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology.* 2000;54:943-949.
101. Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10:158-173.
102. Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG - the ICE study. *Eur J Neurol.* 2013;20:748-755.
103. Doneddu PE, Mandia D, Gentile F, et al. Home monitoring of maintenance intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic inflammatory neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25: 238-246.
104. Allen JA, Pasnoor M, Dimachkie MM, et al. Quantifying treatment-related fluctuations in CIDP: results of the GRIPPER study. *Neurology.* 2021;96:e1876-e1886.
105. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010369.
106. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, Venance SL, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:1331-1336.
107. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2010;17:289-294.
108. Chan Y-C, Allen DC, Fialho D, Mills KR, Hughes RAC. Predicting response to treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77: 114-116.
109. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol.* 2017;24:1307-1313.
110. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology.* 2017;88:143-151.
111. Grimm A, Rattay TW, Winter N, Axer H. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J Neurol.* 2017;264:243-253.
112. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol.* 2013;260: 3115-3121.
113. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound improves detection of treatment-responsive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology.* 2020;94:e1470-e1479.
114. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: a multicenter validation study. *Neurology.* 2020;95:e1745-e1753.





115. Druzhinin D, Naumova C, Nikitin S. Nerve ultrasound normal values in children and young adults. *Muscle Nerve*. 2019;60:757-761.
116. Schubert C, Grimm AS, Stahl JH, et al. Nerve ultrasound reference data in children from two to seven years. *Clin Neurophysiol*. 2020; 131:859-865.
117. Wang W, Wang Q. Sonographic measurements of normal C5-C8 nerve roots in children. *Muscle Nerve*. 2020;61:649-653.
118. Kuwabara S, Nakajima M, Matsuda S, Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinating foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1997;48:874-877.
119. Duggins AJ, JMcLeod JG, Pollard JD, et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 1999;122:1383-1390.
120. Rajabally YA, Knopp MJ, Martin-Lamb D, Morlese J. Diagnostic value of MR imaging in the Lewis-Sumner syndrome: a case series. *J Neurol Sci*. 2014;342:182-185.
121. Goedee HS, van der Pol WL, Hendrikse J, van den Berg LH. Nerveultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:526-533.
122. Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2015;77:333-337.
123. Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, et al. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci*. 2016;360:170-175.
124. Jomier F, Bousson V, Viala K, et al. Prospective study of the additional benefit of plexus magnetic resonance imaging in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2020;27:181-187.
125. Oudeman J, Eftimov F, Strijkers GJ, et al. Diagnostic accuracy of MRI and ultrasound in chronic immune-mediated neuropathies. *Neurology*. 2020;94:e62-e74.
126. van Rosmalen MHJ, Goedee HS, van der Gijp A, et al. Low interrater reliability of brachial plexus MRI in chronic inflammatory neuropathies. *Muscle Nerve*. 2020;61:779-783.
127. van Rosmalen MHJ, Goedee HS, van der Gijp A, et al. Quantitative assessment of brachial plexus MRI for the diagnosis of chronic inflammatory neuropathies. *J Neurol*. 2020;268:978-988. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10232-8>.
128. Tanaka K, Mori N, Yokota Y, Suenaga T. MRI of the cervical nerve roots in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a single-institution, retrospective case-control study. *BMJ Open*. 2013;3:e003443.
129. Rajabally YA, Attarian S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and malignancy: a systematic review. *Muscle Nerve*. 2018;57:875-883.
130. Breiner A, Bourque PR, Allen JA. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle Nerve*. 2019;60:180-183.
131. Liberatore L, Manganelli F, Cocito D, et al. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: data from the Italian CIDP database. *J Peripher Nerv Syst*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jns.12378>.
132. Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ, et al. Peripheral Nerve Society guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:164-175.
133. Garces-Sanchez M, Laughlin RS, Dyck PJ, Engelstad JK, Norell JE, Dyck PJ. Painless diabetic motor neuropathy: a variant of diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy? *Ann Neurol*. 2011;69:1043-1054.
134. Xu M, Pinto M, Sun C, et al. Expanded teased nerve fibre pathological conditions in disease association. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:138-140.
135. Sommer C, Koch S, Lammens M, Gabreels-Festen A, Stoll G, Toyka KV. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology*. 2005;65:1924-1929.
136. Vallat JM, Tabaraud F, Magy L, et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve*. 2003;27:478-485.
137. Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, Nalini A, Shankar SK. Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: are supportive pathologic criteria useful in diagnosis? *Neurol India*. 2010;58: 542-548.
138. Haq RU, Fries TJ, Pendlebury WW, Kenny MJ, Badger GJ, Tandan R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a study of proposed electrodiagnostic and histologic criteria. *Arch Neurol*. 2000;57:1745-1750

139. Molenaar DS, Vermeulen M, de Haan R. Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:84-89.
140. Ducic I, West J. A modified approach to sural nerve biopsy: minimizing complications. *Ann Plast Surg*. 2009;62:220-222.
141. Ijpma FF, Nicolai JP, Meek MF. Sural nerve donor-site morbidity: thirty-four years of follow-up. *Ann Plast Surg*. 2006;57:391-395.
142. Dahlin LB, Eriksson KF, Sundkvist G. Persistent postoperative complaints after whole sural nerve biopsies in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabet Med*. 1997;14:353-356.
143. Hilton DA, Jacob J, Househam L, Tengah C. Complications following sural and peroneal nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1271-1272.
144. Theriault M, Dort J, Sutherland G, Zochodne DW. A prospective quantitative study of sensory deficits after whole sural nerve biopsies in diabetic and nondiabetic patients. Surgical approach and the role of collateral sprouting. *Neurology*. 1998;50:480-484.
145. Flachenecker P, Janka M, Goldbrunner R, Toyka KV. Clinical outcome of sural nerve biopsy: a retrospective study. *J Neurol*. 1999; 246:93-96.
146. Alkhawajah NM, Dunnigan SK, Bril V. Comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance-associated neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *J Neurol*. 2014;261:1485-1491.
147. Notermans NC, Franssen H, Eurelings M, Van der Graaf Y, Wokke JH. Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve*. 2000;23: 73-79.
148. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology*. 1993;43:2202-2209.
149. Sakamoto Y, Shimizu T, Tobisawa S, Isozaki E. Chronic demyelinating neuropathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody without any detectable M-protein. *Neurol Sci*. 2017;38:2165-2169.
150. Nasu S, Koga S, Kuwabara S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83: 476-479.
151. Neligan A, Reilly MM, Lunn MP. CIDP: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2014;14:399-408.
152. Marsh ES, Keddie S, D'Sa S, Terris-Presthot F, Lunn MP. Early VEGF testing in inflammatory neuropathy avoids POEMS syndrome misdiagnosis and associated costs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92:172-176.
153. Liberatore G, Giannotta C, Sajeev BP, et al. Sensitivity and specificity of a commercial ELISA test for anti-MAG antibodies in patients with neuropathy. *J Neuroimmunol*. 2020;345:577288.
154. Doppler K, Stengel H, Appeltshauser L, et al. Neurofascin-155 IgM autoantibodies in patients with inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:1145-1151.
155. Pascual-Goñi E, Martín-Aguilar L, Lleixà C, et al. Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy. *Sci Rep*. 2019;9:6155 <http://www.nature.com/articles/s41598-019-42545-8>.
156. Hu W, Xin Y, He Z, Zhao Y. Association of neurofascin IgG4 and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2018;8:e01115. <https://doi.org/10.1002/brb3.1115>.
157. Painous C, Lopez-Pérez M_A, Illa I, Querol L. Head and voice tremor improving with immunotherapy in an anti-NF155 positive CIDP patient. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:499-501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29687027>.
158. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol*. 1982;11:136-141.
159. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, 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.
160. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86: 729-734.
161. Hughes RA, 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: 136-144.

162. Léger JM, de Bleecker JL, 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: 130-140.
163. Nobile-Orazio E, Pujol S, Kasiborski F, et al. An international multicenter efficacy and safety study of IqYmune in initial and maintenance treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: PRISM study. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25:356-365.
164. Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, Rajabally YA, Winer JB, Reilly MM. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21:33-37.
165. Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.* 2010;67:802-807.
166. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:493-502.
167. Kuitwaard K, Fokkink WR, Brusse E, et al. Maintenance IV immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22:425-432.
168. Rajabally YA, Wong SL, Kearney DA. Immunoglobulin G level variations in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clues for future treatment regimens? *J Neurol.* 2013;260:2052-2056.
169. Rajabally YA, Afzal S. Clinical and economic comparison of an individualised immunoglobulin protocol vs. standard dosing for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2019; 266:461-467.
170. Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1374-1379.
171. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 1994;36:838-845.
172. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12): CD001797. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001797.pub3>.
173. van Schaik IN, Mielke O, Bril V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e590.
174. Markvardsen LH, Debest JC, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2013;20:836-842.
175. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol.* 2017;24:412-418.
176. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 1986;314:461-465.
177. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996;119:1055-1066.
178. Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD003906.
179. Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci.* 2016;54:2-15.
180. RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8:158-164.
181. Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, et al. Italian Network for CIDP Register. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol.* 2011;18:1417-1421.
182. Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, Illa I. Response to methotrexate in a chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patient. *Muscle Nerve.* 2009;39:386-388.

183. Fialho D, Chan YC, Allen DC, Reilly MM, Hughes RA. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with methotrexate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:544-547.
184. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RA. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 1999;53:57-61.
185. Hughes RA, Gorson KC, Cros D, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2010;74:651-657.
186. Hughes RAC, Dalakas MC, Merkies I, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018;17:689-698.
187. Bedi G, Brown A, Tong T, Sharma KR. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:634-636.
188. Benedetti L, Grandis M, Nobbio L, et al. Mycophenolate mofetil in dysimmune neuropathies: a preliminary study. *Muscle Nerve*. 2004; 29:748-749.
189. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*. 2001;56:94-96.
190. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1985;35:1173-1176.
191. Gorson KC, Amato AA, Ropper AH. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2004;63:715-717.
192. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci*. 2001;185:119-122.
193. Radziwill AJ, Schweikert K, Kuntzer T, Fuhr P, Steck AJ. Mycophenolate mofetil for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: an open-label study. *Eur Neurol*. 2006;56:37-38.
194. Umapathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. *Eur J Neurol*. 2002;9:683-685.
195. Bouchard C, Lacroix C, Planté V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1999;52:498-503.
196. Brannagan TH III, Pradhan A, Heiman-Patterson T, et al. High-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory CIDP. *Neurology*. 2002;58:1856-1858.
197. Gladstone DE, Prestrud AA, Brannagan TH III. High-dose cyclophosphamide results in long-term disease remission with restoration of a normal quality of life in patients with severe refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10:11-16.
198. Gladstone DE, Golightly MG, Brannagan TH III. High dose cyclophosphamide preferentially targets naïve T (CD45/CD4/RA+) cells in CIDP and MS patients. *J Neuroimmunol*. 2007;190:121-126.
199. Good JL, Chehrena M, Mayer RF, Koski CL. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1998;51:1735-1738.
200. Prineas JW, McLeod JG. Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci*. 1976;27:427-458.
201. Barnett MH, Pollard JD, Davies L, McLeod JG. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 1998;21:454-460.
202. Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW, Goldstein JM, Cornblath DR. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:185-187.
203. Matsuda M, Hoshi K, Gono T, Morita H, Ikeda S. Cyclosporin A in treatment of refractory patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci*. 2004;224: 29-35.
204. Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, Hirata K, Yuki N. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with ciclosporin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1115-1120.
205. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:306-308.
206. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve*. 2007;35:66-69.
207. Velardo D, Riva N, del Carro U, Bianchi F, Comi G, Fazio R. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of four cases. *J Neurol*. 2017;264:1011-1014.

208. Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2010;257:913-919.
209. Pitarokoili K, Yoon MS, Kröger I, Reinacher-Schick A, Gold R, Schneider-Gold C. Severe refractory CIDP: a case series of 10 patients treated with bortezomib. *J Neurol*. 2017;264:2010-2020.
210. Chin RL, Sherman WH, Sander HW, Hays AP, Latov N. Etanercept (Enbrel) therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2003;210:19-21.
211. Leussink VI, Stettner M, Warnke C, Hartung HP. Fampridine-PR (prolonged released 4-aminopyridine) is not effective in patients with inflammatory demyelination of the peripheral nervous system. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21:85-87.
212. Leitch MM, Sherman WH, Brannagan TH III. Fludarabine in the treatment of refractory chronic inflammatory demyelinating neuropathies. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2015;17:1-5.
213. Lieker I, Slowinski T, Harms L, Hahn K, Klehmet J. A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Apher*. 2017;32:486-493.
214. Zinman LH, Sutton D, Ng E, Nwe P, Ngo M, Bril V. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Transfus Apher Sci*. 2005;33:317-324.
215. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, Dew RB III, Simovic D, Allam G. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology*. 1998;50:84-87.
216. Desai J, Ramos-Platt L, Mitchell WG. Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: challenges, controversies and questions. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18: 327-330.
217. Vallat JM, Mathis S, Ghorab K, Milor MA, Richard L, Magy L. Natalizumab as a disease-modifying therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy—a report of three cases. *Eur Neurol*. 2015;73:294-302.
218. Ahlmén I, Andersen O, Hallgren G, Peilot B. Positive effects of tacrolimus in a case of CIDP. *Transplant Proc*. 1998;30:4194.
219. Mahdi-Rogers M, Kazmi M, Ferner R, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for chronic acquired demyelinating neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14:118-124.
220. Press R, Askmark H, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation: a viable treatment option for CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:618-624.
221. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-173.
222. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-e88.
223. Michaelides A, Hadden RDM, Sarrigiannis PG, Hadjivassiliou M, Zis P. Pain in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther*. 2019;8:177-185.
224. Thakur S, Dworkin RH, Freeman R, Gorson KC, Herrmann DN. Pain in acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Pain*. 2016;157:1887-1894.
225. Bjelica B, Peric S, Bozovic I, et al. One-year follow-up study of neuropathic pain in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24:180-186.
226. Kitakule MM, McNeal A. Massive nerve root hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Assoc Acad Minor Phys*. 1997;8:55-57.

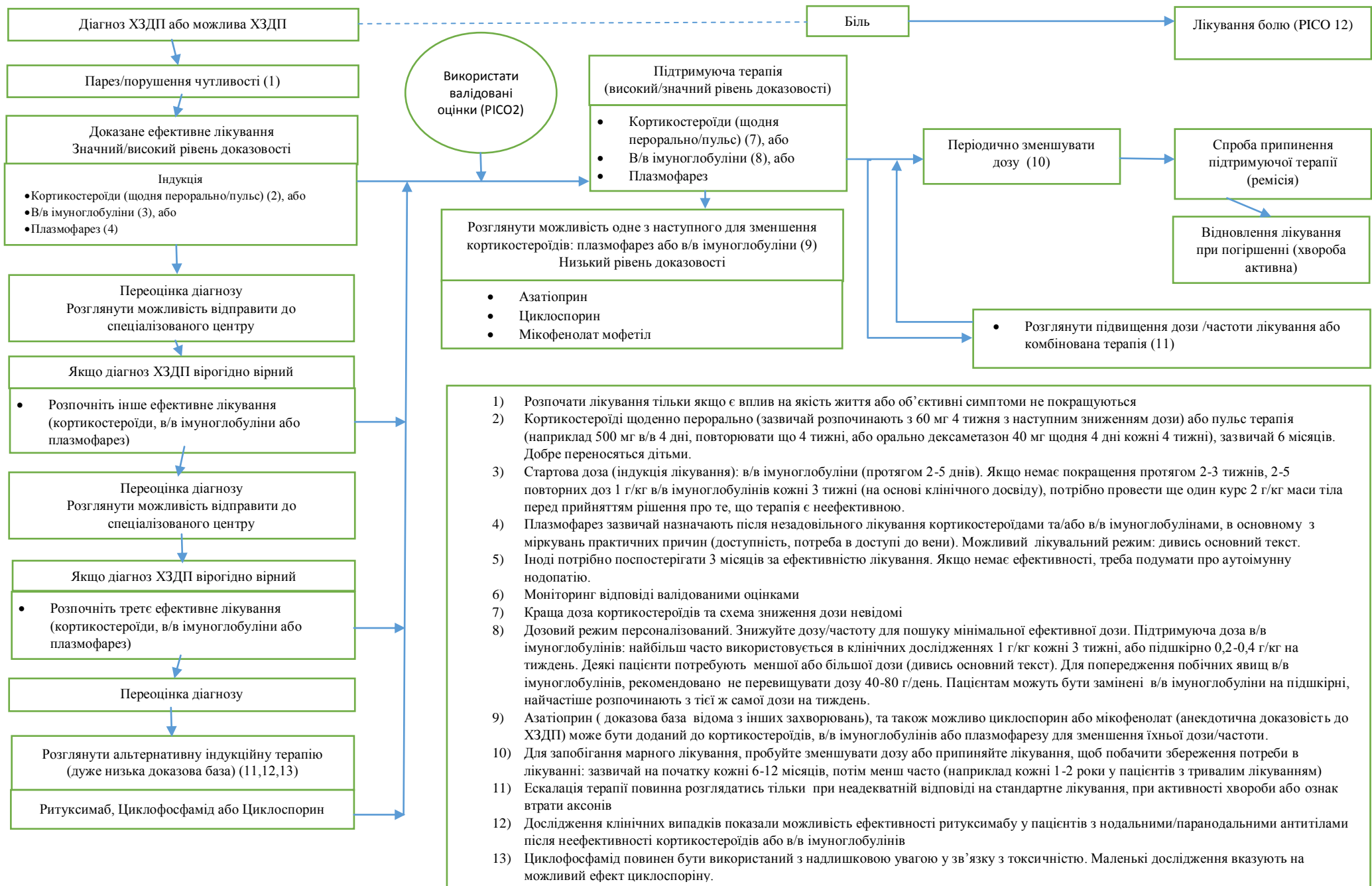
Клінічні критерії (див. таблицю 1)					
	Типова ХЗДП	Дистальна ХЗДП	Мультифокальна/ Фокальна ХЗДП	Моторна ХЗДП	Сенсорна ХЗДП
<ul style="list-style-type: none"> Парез Порушення чутливості 	симетрична в 4-х кінцівках, проксимальний і дистальний у ≥ 2 кінцівках	Домінуюче у нижніх кінцівках, дистально у ≥ 2 кінцівках	у ≥ 2 кінцівках у мультифокальному поширенні, або тільки в 1 кінцівці (фокальна) поширене в уражених нервах	симетрична в 4 кінцівках, проксимальний і дистальний Немає	Немає Симетричне у 4-х кінцівках
 Враховуючи червоні прапорці (клінічні та лабораторні)					
Електродіагностичні критерії (див таблиці 2 та 3)					
<ul style="list-style-type: none"> Критерії моторної провідності Порушення сенсорної провідності Критерії сенсорної провідності 	+	+	+	+	Нормальна моторна провідність
	+	+	+	-	Нормальна сенсорна провідність
	-	-	-	-	+
					
Діагностичні категорії (див. таблиці 1-3 та 6)					
	Типова ХЗДП	Дистальна ХЗДП	Мультифокальна/ Фокальна ХЗДП	Моторна ХЗДП	Сенсорна ХЗДП
ХЗДП <ul style="list-style-type: none"> Клінічні критерії Критерії моторної провідності в 2-х нервах Критерії сенсорної провідності в 2-х нервах 	+	+	+	+	Сенсорно-предомінантна ХЗДП
	+	+ (у верхніх кінцівках)	+	+	+
	+	+	+	-	+
				Сенсорна провідність в 4-х нервах	
				Моторно-предомінантна ХЗДП	
				Якщо сенсорні порушення у ≥ 2 кінцівках	
 Можлива ХЗДП + 2 підтримуючих критерія (ЦСР, МРТ/УЗД нерву, відповідь на лікування або біопсія нерву) = ХЗДП 					
Можлива ХЗДП <ul style="list-style-type: none"> Клінічні критерії Критерії моторної провідності в 2-х нервах Критерії сенсорної провідності в 2-х нервах 	+	+	+	+	Сенсорно-предомінантна ХЗДП
	+	+ (у верхніх кінцівках)	+	+	+
	+	+	+	-	+
				Сенсорна провідність в 4-х нервах	
				Моторно-предомінантна ХЗДП	
				Якщо сенсорні порушення у ≥ 2 кінцівках	

<p>Можлива ХЗДП</p> <p>Рівень діагностичної значимості не підвищується підтримуючими критеріями</p>	<ul style="list-style-type: none"> Клінічні критерії Не-діагностичні порушення моторної провідності Об'єктивна відповідь на лікування + 1 підтримуючий критерій 	<ul style="list-style-type: none"> Клінічні критерії Критерії моторної провідності тільки в нижніх кінцівках Порушення сенсорної провідності в <u>2-х нервах</u> 	<p>Фокальна: Клінічний критерій + Критерій моторної провідності + порушення сенсорної провідності в <u>1 нерві</u> в 1-й кінцівці</p>		<ul style="list-style-type: none"> Клінічні критерії Критерії сенсорної провідності Моторна провідність нормальна в 4-х нервах
<p>Спеціальні ознаки (див. PICO запитання 5)?</p>					
<p>↓ якщо є «ТАК»</p>					
Автоімунні невропатії					
<ul style="list-style-type: none"> Антитіла Типові клінічні ознаки 	<p>Анти-NF155</p> <p>моторна>сенсорна, дистальна>проксимальна, атаксія, тремтіння, в основному молоді дорослі</p>	<p>Анти-CNTN1</p> <p>моторна>сенсорна, дистальна>проксимальна, атаксія, тремтіння, нефротичний синдром</p>	<p>Анти-Caspr1</p> <p>моторна>сенсорна, дистальна>проксимальна, невропатичний біль, іноді залучення краніальних нервів та порушення дихання</p>	<p>Анти-NF140/NF186</p> <p>Моторна та сенсорна, краніальні нерви та бульбарне залучення, може призвести до тетрапарезу та дихальні порушення</p>	

Блок-схема 1. Діагностичні критерії та категорії ХЗДП та ХЗДП варіантів (PICO 1-4, 6). Спочатку визначить малюнок рухових та чутливих порушень для розподілення пацієнтів в один зі стовпчиків для типової ХЗДП та ХЗДП варіантів. Врахуйте червоні прапорці для можливості альтернативних діагнозів. Далі, проведіть електродіагностичні тести. По-третє, об'єднайте їх, для визначення діагностичної категорії. Верхня частина визначає типову ХЗДП та кожний варіант. Середня частина визначає «можливий» значимості для всіх варіантів, що потенційно може бути підвищена за допомогою двох додаткових критеріїв до визначеного діагнозу. Нижче, вказані деякі категорії, що не можуть бути підвищені до значимості більше ніж «можливий» діагноз. Внизу, ознаки, що встановлюють необхідність проведення тестування на антитіла, позитивний аналіз яких передбачає інший діагноз.

Червоні прапорці, що передбачають інший діагноз					
	Типова ХЗДП	Дистальна ХЗДП	Мультифокальна/ Фокальна ХЗДП	Моторна ХЗДП	Сенсорна ХЗДП
Клінічно		Сімейна історія ↓ СМА, амілоїдний TTR варіант Вегетативні ознаки, біль ↓ амілоїдний TTR варіант невропатія, діабетична невропатія	Біль ↓ Діабетична радикуло- плексопатія, невралгічна невропатія? Нормальна чутливість ↓ Мультифокальна моторна невропатія? Фокальна: тільки 1 нерв в 1-ій кінцівці ↓ Пошкодження нерву/пухлина? Сімейний анамнез ↓ HNPP?	Диспнос, дизартрія, дисфагія ↓ Хвороба мотонейрону, міастенія? Сімейний анамнез ↓ Спадкова моторна невропатія (БАС, СМА)? Виражена асиметрія від початку ↓ Мультифокальна моторна невропатія?	Ідіопатична сенсорна аксональна невропатія? Сімейний аналіз ↓ Спадкова сенсорна невропатія?
Лабораторно	Підвищена глюкоза натще або ↓ IgA або IgG моноклональна гаммапатія	Глікозильований гемоглобін IgM моноклональна гаммапатія ↓ Анти-МАГ невропатія? IgA або IgG моноклональна гаммапатія ↓	ANA/ANCA + ↓ Васкулітна невропатія?	Підвищений рівень КФК ↓ Запальна міопатія?	Підвищена глюкоза натще або глікозильований гемоглобін ↓ Діабетична невропатія? Низький рівень вітаміну B12, хіміотерапія ↓ Чутлива нейропатія? IgM моноклональна гаммапатія ↓ Анти-МАГ невропатія? Нормальне моторне та сенсорне проведення ↓ Хронічна імунна сенсорна полірадикулопатія (ХІСП)?

Блок-схема 2. Червоні прапорці, що передбачають інші діагнози за ХЗДП та ХЗДП варіанти (Таблиця 4).



Блок-схема 3. Індукційна та підтримуюча терапія ХЗДП (PICO 8-11)

