

УДК 616.833-031.14-03612-002-091.934-092-07

DOI: 10.22141/2224-0713.4.90.2017.107266

Селицкий М.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия: от патогенеза к диагностике

Резюме. Актуальность. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — одна из частых аутоиммунных полиневропатий. Использование международных критериев диагностики ХВДП не всегда позволяет достоверно поставить правильный диагноз, поэтому поиск новых диагностических биомаркеров заболевания является неотъемлемой частью повышения качества медицинской помощи при данной патологии. **Целью** нашего исследования является изучение взаимосвязи уровней ВАФФ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с ХВДП с данными клинической картины заболевания и электрофизиологическими характеристиками. **Материалы и методы.** Обследовано 59 пациентов (женщин — 26, мужчин — 33) в возрасте от 36 до 77 лет (средний возраст $58,2 \pm 17,2$ года), соответствующих международным критериям диагностики ХВДП (INCAT — Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, 2001). Группу контроля составили 30 человек. Объем обследования включал: оценку неврологического статуса, проведение стимуляционной электромиографии, определение уровня ВАФФ в сыворотке крови и СМЖ. **Результаты.** При анализе клинических данных выявлено наличие у пациентов симметричных, преимущественно дистальных периферических парезов конечностей. Имеет место частое вовлечение в патологический процесс черепных нервов. Изолированное поражение глубокой чувствительности не характерно для ХВДП. Анализ электрофизиологических характеристик показал наличие у всех пациентов с ХВДП смешанного характера поражения периферических нервов (демиелинизирующий + аксональный). Выявлено статистически значимое различие в содержании ВАФФ в сыворотке крови у пациентов с ХВДП и в группе контроля ($p = 0,001$) и в уровне ВАФФ в СМЖ пациентов основной группы по сравнению с группой контроля ($p = 0,007$). Выявлены корреляционные связи уровня ВАФФ в биосредах организма (сыворотка крови и СМЖ) с клинической картиной заболевания и электрофизиологическими показателями. **Выводы.** Определение уровня ВАФФ в сыворотке крови и СМЖ может быть полезным для диагностики ХВДП, а степень повышения содержания ВАФФ может указывать на активность заболевания. **Ключевые слова:** хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; В-клеточный фактор активации (BAFF)

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — это аутоиммунная полиневропатия, характеризующаяся медленно прогрессирующими двигательными и чувствительными нарушениями в конечностях и/или поражением краниальных нервов, достигающими максимума более чем за 8 недель [1].

По нашим данным, распространенность ХВДП в Республике Беларусь составляет 2,1 случая на 100 тыс.

населения [2]. Многими исследователями высказывается мнение, что реальная частота ХВДП значительно выше, учитывая стертые и атипичные формы заболевания [3, 4].

Отмечается более частое поражение мужчин (соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1,55 : 1). Наиболее часто заболевание начинается в возрасте 35–48 лет, хотя нередки случаи ХВДП в детском и пожилом возрасте [2, 5]

Долгое время заболевание рассматривали как хронический вариант синдрома Гийена — Барре (СГБ), а в отдельную нозологическую форму эта патология выделена относительно недавно. Так, в 1975 году P.J. Dyck с соавт. первыми предложили термин «хроническая воспалительная полирадикулоневропатия» [6]. По сути, основными отличительными чертами СГБ и ХВДП являются клиническое течение и ответ на кортикостероиды. Но в последнее время характер развития симптомов тоже подвергается критической дискуссии, т.к. встречаются формы ХВДП с острым началом, а также описаны случаи рецидивов СГБ [7, 8]. Последняя особенность делает очень затруднительной достоверную диагностику при атипичных формах обоих заболеваний.

В настоящее время для диагностики ХВДП используют международные критерии, которые периодически меняются и дополняются (A.H. Ropper et al., 1991; G. Walton et al., 1994; INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Criteria, 2001; Saperstein Criteria, 2001; EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society) Criteria, 2010), что указывает на их недостаточную достоверность [9–11].

На сегодняшний день по-прежнему основополагающим методом диагностики остается электронейромиография (ЭНМГ) в сочетании с клинической картиной заболевания. При ЭНМГ обычно выявляются признаки демиелинизации периферического нерва, такие как снижение скорости проведения, увеличение дистальной латентности и временной дисперсии, блоки про-

ведения, увеличение латентности F-волны по меньшей мере в двух двигательных нервах (рис. 1). При игольчатой ЭНМГ выявляется снижение потенциалов действия двигательных единиц с признаками мышечной реиннервации [12]. В критериях EFNS 2010 выделены также поддерживающие признаки диагностики ХВДП. К ним относятся: белково-клеточная диссоциация в спинномозговой жидкости (СМЖ), признаки гипертрофии и/или накопления контраста в нервах шейного и поясничного сплетений при выполнении магнитно-резонансной томографии (рис. 2), аномальные электрофизиологические показатели при исследовании сенсорных волокон, положительный эффект иммуномодулирующей терапии, признаки демиелинизации при биопсии периферического нерва [13].

С учетом наличия атипичных форм ХВДП, клинически схожих с другими хроническими дизиммунными невропатиями, частого сочетания с системной патологией диагностические ошибки могут превышать 30 % даже при соответствии всем клиническим и нейрофизиологическим критериям диагностики ХВДП [14]. Таким образом, остается открытым вопрос правильной и своевременной диагностики этого заболевания. Многие авторы обращают внимание на необходимость дальнейшего изучения патогенеза заболевания для определения новых, более точных биомаркеров ХВДП. Однако на сегодняшний день существуют значительные пробелы в нашем понимании иммунопатогенеза ХВДП, отчасти из-за гетерогенной природы этого заболевания.

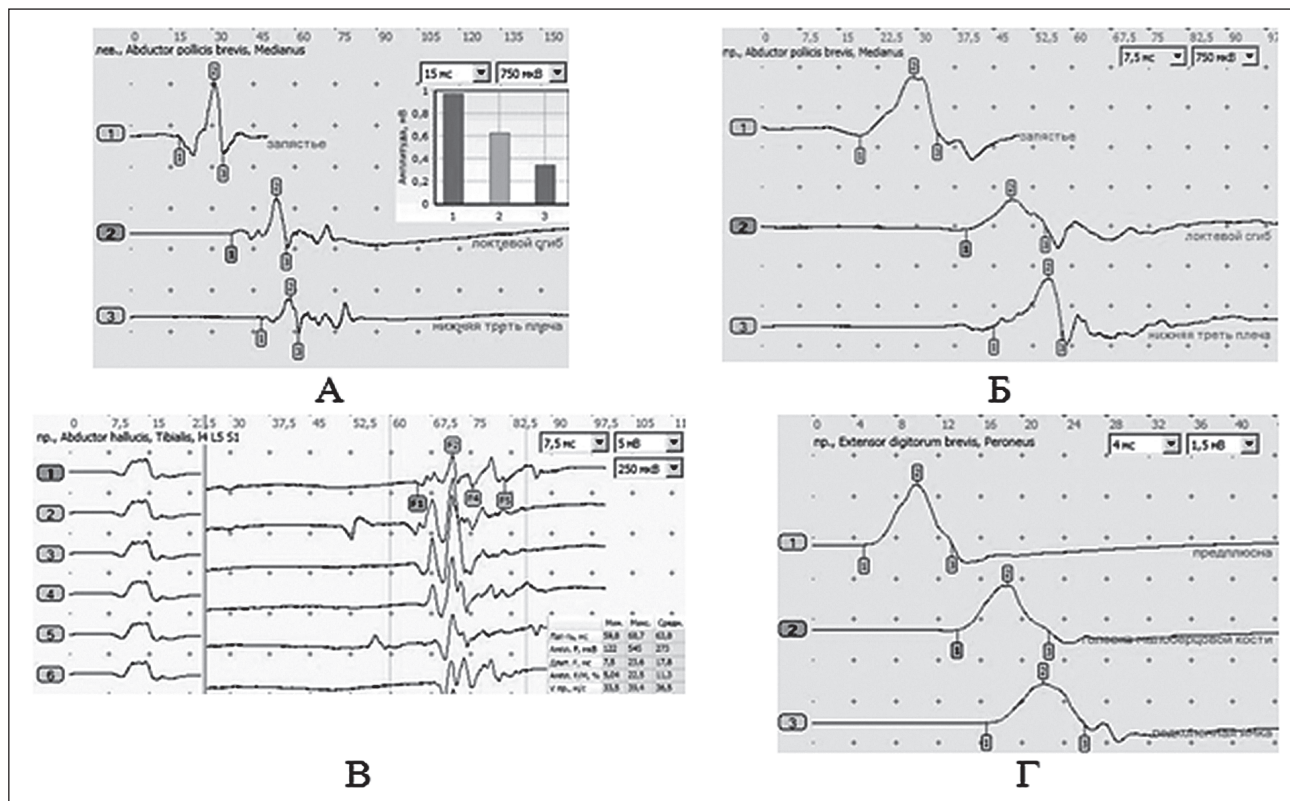


Рисунок 1. А — частичный блок проведения по левому срединному нерву; Б — снижение СРВ по правому срединному нерву (до 12 м/с); В — увеличение латентности F-волн; Г — аномальная хронодисперсия М-ответа при стимуляции правого малоберцового нерва

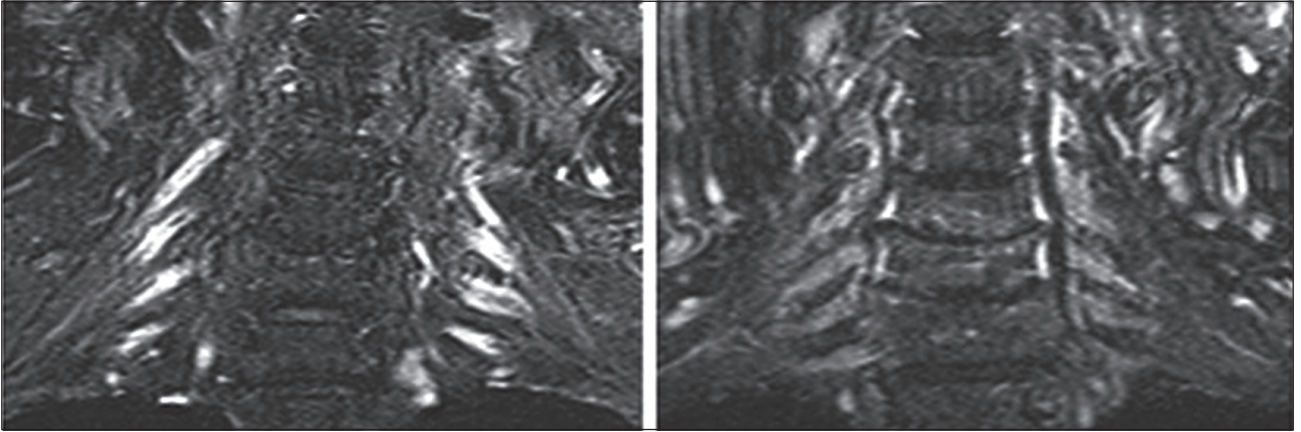


Рисунок 2. МР-нейрография шейного отдела позвоночника: слева — шейные корешки, накапливающие контраст, у пациента с ХВДП; справа — норма

В течение последних трех десятилетий исследования аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы концентрировались преимущественно на роли Т-клеточного звена иммунитета. Вклад активированных В-клеток в эти расстройства традиционно рассматривался как вторичная реакция вследствие нарушения Т-клеточной толерантности [15].

Этиопатогенез заболевания до сих пор остается окончательно не изученным. Такие пусковые факторы, как предшествующая инфекция, вакцинация, стресс, переохлаждение, выявлены только у 20 % пациентов с ХВДП [2].

Согласно основной патогенетической теории развития ХВДП, считается, что заболевание вызвано аномальной иммунной реакцией с участием аутореактивных Т-клеток и В-клеток, макрофагов, воспалительных цитокинов и хемокинов [16].

Основной мишенью аутоиммунных реакций при ХВДП служат ганглиозиды и гликолипиды, являющиеся компонентами миелиновой оболочки, выполняющей в нерве структурную и транспортную функции [17]. В последнее время в патогенезе ХВДП значительная роль отводится гуморальному звену иммунного ответа при участии В-лимфоцитов. Доказательством роли В-клеток в патогенезе ХВДП является осаждение иммуноглобулинов и комплемента на периферических нервах, а также наличие комплементсвязанных антител к миелиноассоциированному гликопротеину (Anti-MAG) и ганглиозидов [18].

Важным фактором, контролирующим рост, выживание, дифференцировку и созревание аутореактивных В-клеток, является В-клеточный фактор активации (BAFF — B-cell activation factor), называемый также В-лимфоцитарным стимулятором (BLyS — B-lymphocyte stimulator). BAFF — это цитокин, относящийся к семейству фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [19, 20]. По структуре BAFF представляет собой трансмембранный белок II типа и в определенных условиях может переходить в растворимую форму путем протеолиза [21]. Внеклеточный домен BAFF содержит фурин (семейство протеаз), который расщепляет мембраносвязанную форму BAFF (mBAFF) с последующим образова-

нием растворимой формы (sBAFF). Миелоидные клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки миелоидного происхождения) являются основными продуцентами как sBAFF, так и mBAFF [22, 23]. sBAFF является гомотримером, который взаимодействует со своими рецепторами [24]. Рецепторами для sBAFF служат: BCMA (B-cell maturation antigen — В-клеточный антиген созревания), TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor — трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина) и BAFF-R (рецептор BAFF, BR3), которые экспрессируются на мембране В-клеток, плазматических клеток и отдельных субпопуляций Т-клеток [25]. Причем экспрессия и секреция mBAFF может усиливаться за счет активности провоспалительных цитокинов [26]. Взаимодействие sBAFF с рецептором различается по степени аффинности: так, с BR3 sBAFF связывается сильнее, чем с BCMA или TACI. sBAFF является единственным лигандом для BR3, в то время как TACI и BCMA могут связываться не только с sBAFF, но и с APRIL (a proliferation-inducing ligand — индуцирующий пролиферацию лиганд). Показано, что именно через BR3 sBAFF выполняет свои основные биологические функции [21]. У BR3-дефицитных мышей значительно уменьшалось количество зрелых В-клеток [27, 28]. Дефекты созревания периферических В-клеток сопровождаются гипогаммаглобулинемией [29]. У BCMA-нулевых мышей количество зрелых В-клеток было нормальным, но отмечена ослабленная выживаемость плазматических клеток костного мозга [30]. И наконец, TACI-рецепторы имеют важное значение для гуморального ответа на Т-независимые антигены типа 2, а также влияют на В-клеточную гиперплазию. Показано, что TACI-рецепторы оказывают негативное воздействие на популяцию периферических В-клеток [31]. При введении BAFF-R-антител мышам выявляется истощение различных популяций В-клеток путем ингибирования BAFF-сигналов и активации антителозависимой клеточной цитотоксичности [32].

Неактивированные моноциты экспрессируют низкий уровень BAFF. Интерферон-гамма, интерферон-альфа и интерлейкин-10 повышают экспрессию BAFF

на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Бактериальные компоненты, такие как липополисахарид, также повышают экспрессию BAFF [22, 33]. Поэтому сигналы как от врожденного, так и от приобретенного иммунного ответа могут регулировать уровень BAFF на миелоидных клетках.

По данным исследований *in vitro*, BAFF является сильным костимулятором активации В-клеток, индуцирующим пролиферацию, дифференцировку, выживание плазматических клеток и переключение синтеза IgG [19].

Результаты исследований на животных моделях показали, что увеличение экспрессии BAFF может приводить к системному аутоиммунному заболеванию [34]. У BAFF-трансгенных животных выявляется гипергаммаглобулинемия, лимфолиферация, В-клеточная гиперплазия, спленомегалия [35]. При старении у BAFF-трансгенных мышей развивается склонность к развитию В-клеточной лимфомы [36]. При избыточной экспрессии BAFF защищает В-клетки от апоптоза, тем самым способствуя аутоиммунитету и развитию злокачественных новообразований. Поскольку BAFF является одним из важнейших и мощных факторов для выживания и роста В-клеток, как нормальные, так и аутореактивные В-клетки конкурируют за свободный BAFF. Показано, что уровень BAFF регулирует порог выживаемости В-клеток. Аутореактивные В-клетки неконкурентоспособны в плане выживания, и они в большей степени зависят от BAFF [37, 38]. Повышенные уровни BAFF способствуют выживанию и созреванию аутореактивных В-клеток, таким образом нарушая иммунную толерантность [39].

Актуальным является вопрос изучения BAFF при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе и заболеваниях нервной системы. BAFF-сывороточные уровни повышаются при различных В-клеточных нарушениях, включая аутоиммунные, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миастения гравис, рассеянный склероз и идиопатические воспалительные миопатии [40–44].

В 2013 году Сандра Бик и соавторы показали, что уровни BAFF в сыворотке крови повышены у больных с ХВДП, а лечение в/в иммуноглобулинами привело к значительному снижению уровня сывороточного BAFF. *In vitro* показано, что в/в Ig ингибирует BAFF в моноцитах [45]. В 2014 году Кристиан Риттер и соавторы в своем исследовании подтвердили повышение уровня BAFF при ХВДП на большей когорте пациентов (23 человека). Кроме того, была выявлена прямая корреляция между уровнем BAFF в сыворотке крови и степенью тяжести клинических проявлений заболевания. Авторы предположили, что если эти данные подтверждаются на большей когорте пациентов, то уровень BAFF может служить биомаркером активности ХВДП [46].

Таким образом, изучение уровней BAFF у пациентов с ХВДП может быть полезным для уточнения патогенеза и улучшения диагностики этого заболевания и, как следствие, для назначения своевременного патогенетического лечения.

Целью нашего исследования является изучение взаимосвязи уровней BAFF в сыворотке крови и СМЖ у пациентов с ХВДП с данными клинической картины заболевания и электрофизиологическими характеристиками.

Задачи исследования включали:

1. Определение уровня BAFF в сыворотке крови и СМЖ у пациентов с ХВДП и в группе контроля.
2. Проведение анализа клинико-электрофизиологических характеристик у пациентов с ХВДП.
3. Определение корреляций между уровнями BAFF (в сыворотке крови и СМЖ) и клинико-электрофизиологическими показателями у пациентов с ХВДП.

Материалы и методы

С ноября 2014 по декабрь 2016 г. в неврологических отделениях 5-й больницы г. Минска наблюдали 59 пациентов (женщин — 26, мужчин — 33) в возрасте от 36 до 77 лет (средний возраст $58,2 \pm 17,2$ года), соответствующих международным критериям диагностики ХВДП (INCAT — Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, 2001) [47]. Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 8 лет. Группу контроля составили 30 человек, не имеющие неврологической патологии, аутоиммунных и онкологических заболеваний, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, метаболических нарушений, токсических факторов воздействия, отягощенного наследственного анамнеза по полиневропатии. Неврологический статус оценивали по шкалам: TSS (Total Symptom Score — общая шкала неврологических симптомов), NIS (Neuropathy impairment score — шкала невропатических нарушений), mISS (modified INCAT sensory sumscore — модифицированная шкала чувствительных нарушений INCAT) [48]. Объективизация степени двигательных и сенсорных расстройств, а также изучение характера повреждений периферических нервов проведены с помощью стимуляционной ЭНМГ на нейрофизиологическом комплексе Нейро-МВП («Нейрософт», Россия). ЭНМГ выполнена всем пациентам основной и контрольной группы по стандартной методике. Минимальный объем исследования включал срединный и локтевой нервы (стимуляция ниже уровня локтевого сустава) на руке и малоберцовый (стимуляция ниже головки малоберцовой кости) и большеберцовый нервы на ноге. При анализе данных ЭНМГ учитывались следующие показатели: скорость проведения импульса (СПИ), амплитуда и длительность М-ответа, резидуальная латентность и латентность F-волны. У всех пациентов основной группы и группы контроля определили уровень BAFF в сыворотке крови. Уровень BAFF в спинномозговой жидкости (СМЖ) был определен у всех пациентов группы контроля и у 37 пациентов основной группы. BAFF определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Human BAFF/Blys/TNFSF13B Quantikine ELISA (R&D Systems, Inc.).

Полученные клинические, электрофизиологические и лабораторные данные обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов

Таблица 1. Корреляция уровней BAFF (в сыворотке крови и СМЖ) со СПИ, амплитудой М-ответа и общим баллом по шкале NIS у пациентов с ХВДП

Исследуемые показатели	n	Коэффициент Спирмена (r)	p
СПИ & BAFF сывор.	59	-0,468	0,017
Амплитуда М-ответа & BAFF сывор.	59	-0,511	0,012
NIS & BAFF сывор.	59	0,612	0,004
СПИ & BAFF СМЖ	37	-0,147	0,063
Амплитуда М-ответа & BAFF СМЖ	37	-0,124	0,601
NIS & BAFF СМЖ	37	0,549	0,012

статистики (использовались программы MS Excel и Statistica 6.0). Рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Степень достоверности определяли с помощью t-критерия Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали результаты при $p < 0,05$. Т-критерий Манна — Уитни использовали для сравнения двух групп при несоответствии выборки критериям использования параметрического метода. Оценку взаимосвязи количественных и/или порядковых признаков производили с помощью ранговой корреляции по Спирмену с определением коэффициента ранговой корреляции (r). Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента r: $r \leq 0,25$ — слабая корреляция; $0,25 < r < 0,75$ — умеренная корреляция; $r \geq 0,75$ — сильная корреляция. Обратную связь обнаруживали при отрицательном значении коэффициента корреляции, а прямую связь — при положительном значении.

Результаты и обсуждение

При анализе клинической картины отмечены следующие особенности. У 42 пациентов (71 %) заболевание начиналось с нарушения поверхностной чувствительности на стопах, а у 18 пациентов (31 %) — с двигательной симптоматики. Одновременное начало с двигательных и чувствительных нарушений зарегистрировано у 19 пациентов (32 %). Изолированного нарушения глубокой чувствительности не наблюдалось, а нарушение поверхностной и глубокой чувствительности было зарегистрировано у 24 пациентов (41 %). Двигательные нарушения на момент осмотра представляли собой симметричные, преимущественно дистальные периферические парезы конечностей. У 13 пациентов (22 %) наблюдались клинические признаки поражения черепных нервов. В большинстве случаев имел место восходящий тип развития клинических симптомов (51 пациент (86 %)), когда заболевание начиналось с поражения нижних конечностей. У 5 пациентов (8 %) клинические симптомы дебютировали одновременно с рук и ног. Нисходящий тип (дебют с верхних конечностей и/или черепных нервов) был зарегистрирован у 3 пациентов, у 2 из которых заболевание начиналось с поражения лицевого нерва. Наиболее значительные изменения ЭНМГ-показателей отмечались при исследовании чувствительных и двигательных нервов нижних конечностей. У всех пациентов с ХВДП кроме признаков демие-

линизации выявлено снижение амплитуды М-ответа (медиана 1,69 мВ, 25% : 75% квантили — 0,32 : 2,31). При исследовании икрожных нервов выявлено существенное снижение амплитуды потенциала действия чувствительного нерва по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). У 21 пациента потенциал действия с *nn.suralis* не регистрировался вовсе. В результате выявленные особенности электрофизиологических показателей у пациентов с ХВДП свидетельствуют о наличии вторичной аксонопатии периферических нервов.

В основной группе медиана уровня BAFF в сыворотке крови составила 465,8 пг/мл (294,9; 596,8), а в группе контроля — 185,5 пг/мл (100,5; 251,2). Медиана уровня BAFF в СМЖ основной группы составила 68,8 пг/мл (52,4; 85,2), в группе контроля — 54,5 пг/мл (39,3; 62,5). При использовании критерия Манна — Уитни выявлено статистически значимое различие в содержании BAFF в сыворотке крови у пациентов с ХВДП и в группе контроля ($p = 0,001$) и в уровне BAFF в СМЖ пациентов основной группы по сравнению с группой контроля ($p = 0,007$). Уровни BAFF в сыворотке крови и СМЖ не коррелировали между собой как в основной группе ($r = -0,14$; $p = 0,27$), так и в группе контроля ($r = -0,09$; $p = 0,42$). Корреляционный анализ уровней BAFF (в сыворотке крови и СМЖ) и скорости проведения импульса (СПИ), амплитуды М-ответа и общего балла по шкале NIS у пациентов с ХВДП представлен в табл. 1.

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что имеет место прямая статистически значимая ($p < 0,05$) зависимость между уровнем BAFF (в сыворотке крови и СМЖ) и общим баллом шкалы NIS. В то же время имеется обратная корреляция между уровнем BAFF в сыворотке крови и ЭНМГ-показателями (СПИ, амплитуда М-ответа). Корреляции между уровнем BAFF в СМЖ и ЭНМГ-показателями (СПИ, амплитуда М-ответа) не выявлено.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование выявило повышенные уровни BAFF в сыворотке крови и СМЖ у пациентов с ХВДП по сравнению с группой контроля. Данная особенность свидетельствует об участии в патогенезе заболевания не только клеточного звена иммунитета (что подтверждается многочисленными исследованиями, проведенными ранее), но и гуморального

звена; а также о возможности использования BAFF как биомаркера аутоиммунного процесса, в том числе и при ХВДП. Факт наличия корреляционных связей между уровнем BAFF, степенью тяжести двигательных нарушений (общим баллом шкалы NIS) и показателями ЭНМГ говорит о том, что определение содержания BAFF в сыворотке крови и СМЖ может быть полезным для объективизации степени активности заболевания и, как следствие, для подбора правильного, своевременного патогенетического лечения. Полагаем, что выявленные нами особенности позволяют более точно дифференцировать ХВДП с другими полиневропатиями.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Levin O.S. Polyneuropathy. Medicinskoe informacionnoe agentstvo // Clinical guidelines. 2005; P. 94-131. (in Russian).
2. Ponomarev V.V., Sialitski M.M., Karneyavets S.V. Epidemiological and clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // ARS MEDICA, nevrologija i neirohirurgija. 2011; 6(42): 100-106. (in Belarus).
3. Vallat J.M., Sommer C., Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition // Lancet Neurol. 2010; 9: 402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70041-7.
4. Gorson K.C., Katz J. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // Neurol. Clin. 2013; 3: 511-532. doi: 10.1016/j.ncl.2013.01.006.
5. Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Nikitin S.S., Bursagova B.I. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children: diagnosis and treatment // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2014; 13(5): 47-53. (in Russian).
6. Dyck P.J., Lais A.C., Ohta M. et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy // Mayo Clin. Proc. 1975; 50: 621-637. PMID: 1186294.
7. Kanbayashi T., Sonoo M. Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy // Brain Nerve. 2015; 67(11): 1388-96. doi: 10.11477/mf.1416200311.
8. Ishii J., Yuki N., Kawamoto M., Yoshimura H., Kusunoki S., Kohara N. Recurrent Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis // J. Neurol. Sci. 2016; 15(364): 59-64. doi: 10.1016/j.jns.2016.03.008.
9. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): report from an ad hoc subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force // Neurology. 1991; 41: 617-8. PMID: 2027473.
10. Saperstein D.S., Katz J.S., Amato A.A., Barohn R.J. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies // Muscle Nerve. 2001; 24: 311-24. PMID: 11353415.
11. Hubertus K., Bernd C. Kieseier, Sebastian J. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy // N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1343-56.
12. Nikolaev S.G. Atlas of Electromyography. — Ivanovo: PresSto, 2010. — 468 p. (in Russian).
13. Van den Bergha K., Haddenb M., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // European Journal of Neurology. 2010; 17: 356-363. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.
14. Haibullin T.I., Habirov F.A., Averianova L.A., Ahmedova G.M. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and pathogenetically similar syndroms: diagnosis and treatment // Prakticheskaja medicina. 2014; 78(2): 21-30. (in Russian).
15. Dalakas M.C. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders // Nature clinical practice (Neurology). 2008; 4: 557-567. doi: 10.1038/ncpneuro0901.
16. Dalakas M.C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP // Nat. Rev. Neurol. 2011; 7: 507-517. doi: 10.1038/nrneurol.2011.121.
17. Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boiko A.N., Nikitin S.S., Spirin N.N., Peresedova A.V. Autoimmune diseases in neurology. Clinical guidelines // Zdorov'e cheloveka. 2014; 2: 49-63. (in Russian).
18. Dalakas M.C., Engel W.K. Immunoglobulin and complement deposits in nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy // Arch. Neurol. 1980; 37: 637-640. PMID: 6252877.
19. Moore P.A., Belvedere O., Orr A. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator // Science. 1999; 285(5425): 260-263. PMID: 10398604.
20. Schneider P., Mackay F., Steiner V. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth // Journal of Experimental Medicine. 1999; 189(11): 17471756. PMID: 10359578.
21. Cancro P.M. BLyS Ligands and Receptors. — New York: Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, 2010. — 289 p.
22. Craxton A., Magaletti D., Ryan E.J., Clark E.A. Macrophage- and dendritic cell-dependent regulation of human B-cell proliferation requires the TNF family ligand BAFF // Blood. 2003; 101(11): 4464-4471. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3123.
23. Gorelik L., Gilbride K., Dobles M., Kalled S.L., Zandman D., Scott M.L. Normal B cell homeostasis requires B cell activation factor production by radiation-resistant cells // Journal of Experimental Medicine. 2003; 198(6): 937-945. DOI: 10.1084/jem.20030789.
24. Oren D.A., Li Y., Volovik Y. Structural basis of BLyS receptor recognition // Nature Structural Biology. 2002; 9(4): 288-292. DOI: 10.1038/nsb769.
25. Ng L.G., Mackay C.R., Mackay F. The BAFF/APRIL system: life beyond B lymphocytes // Mol. Immunol. 2005; 42(7): 763-72. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.06.041.
26. Ohata J., Zvaifler N.J., Nishio M. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines // J. Immunol. 2005; 174(2): 864-70. PMID: 15634908.
27. Sasaki Y., Casola S., Kutok J.L., Rajewsky K., Schmidt-Suprian M. TNF family member B cell-activating factor (BAFF) receptor-dependent and -independent roles for BAFF in B cell physiology // J. Immunol. 2004; 173(4): 2245-52. PMID: 15294936.
28. Shulga-Morskaya S., Dobles M., Walsh M.E. et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family acts through separate receptors to support B cell survival and T cell-independent antibody formation // J. Immunol. 2004; 173(4): 2331-41. PMID: 15294946.
29. Schiemann B., Gommerman J.L., Vora K. et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-

independent pathway // *Science*. 2001; 293(5537): 2111-2114. DOI: 10.1126/science.1061964.

30. O'Connor B.P., Raman V.S., Erickson L.D. et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells // *J. Exp. Med.* 2004; 199(1): 91-8. DOI: 10.1084/jem.20031330.

31. Seshasayee D., Valdez P., Yan M., Dixit V.M., Tumas D., Grewal I.S. Loss of TACI causes fatal lymphoproliferation and autoimmunity, establishing TACI as an inhibitory BlyS receptor // *Immunity*. 2003; 18(2): 279-88. PMID: 12594954.

32. Lin W.Y., Gong Q., Seshasayee D. et al. Anti-BR3 antibodies: a new class of B-cell immunotherapy combining cellular depletion and survival blockade // *Blood*. 2007; 110(12): 3959-67. DOI: 10.1182/blood-2007-04-088088.

33. Zhou L., Zhong R., Hao W. et al. Interleukin-10 and interferon- γ up-regulate the expression of B-cell activating factor in cultured human promyelocytic leukemia cells // *Experimental and Molecular Pathology*. 2009; 87(1): 54-58. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.04.002.

34. Gross J.A., Johnston J., Mudri S. et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease // *Nature*. 2000; 404(6781): 995-9. DOI: 10.1038/35010115.

35. Khare S.D., Sarosi I., Xia X.Z. et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97(7): 3370-3375. DOI: 10.1073/pnas.050580697.

36. Mackay F., Woodcock A.S., Lawton P. et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations // *Journal of Experimental Medicine*. 1999; 190(11): 1697-1710. PMID: 10587360.

37. Lesley R., Xu Y., Kalled S.L. et al. Reduced competitiveness of autoantigen-engaged B cells due to increased dependence on BAFF // *Immunity*. 2004; 20(4): 441-453. PMID: 15084273.

38. Thien M., Phan T.G., Gardam S. et al. Excess BAFF rescues self-reactive B cells from peripheral deletion and allows them to enter forbidden follicular and marginal zone niches // *Immunity*. 2004; 20(6): 785-798. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.05.010.

39. Ota M., Duong B.H., Torkamani A. et al. Regulation of the B cell receptor repertoire and self-reactivity by BAFF // *Journal of Immunology*. 2010; 185(7): 4128-4136. DOI: 10.4049/jimmunol.1002176.

40. Vincent F.B., Morand E.F., Mackay F. et al. BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus // *Immunol. Cell Biol.* 2012; 90: 293-303. DOI: 10.1038/icc.2011.111.

41. Leandro M.J., Cambridge G. Expression of B cell activating factor (BAFF) and BAFF binding receptors in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2013; 40: 1247-1250. DOI: 10.3899/jrheum.130677.

42. Kim J.Y., Yang Y., Moon J.S. et al. Serum BAFF expression in patients with myasthenia gravis // *J. Neuroimmunol.* 2008; 199: 151-154. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.010.

43. Kannel K., Alnek K., Vahter L., Gross-Pajuk K., Uibo R., Kisand K. Changes in Blood B Cell-Activating Factor (BAFF) Levels in Multiple Sclerosis: A Sign of Treatment Outcome // *Plos. One*. 2015; 10(11): e0143393. DOI: 10.1371/journal.pone.0143393.

44. Baek A., Park H.J., Na S.J. et al. The expression of BAFF in the muscles of patients with dermatomyositis // *J. Neuroimmunol.* 2012; 249: 96-100. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.04.006.

45. Bick S., Tschernatsch M., Karg A. et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy — a new mechanism of action? // *J. Neuroimmunol.* 2013; 256: 84-90. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.01.001.

46. Ritter C., Förster D., Albrecht P., Hartung H., Kieseier Bernd C., Lehmann Helmar C. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Journal of Neuroimmunology*. 2014; 274: 225-229. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.06.007.

47. Bromberg B.M. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Muscle & Nerve*. 2011; 780-794. DOI: 10.1002/mus.22038.

48. Sonja van Nes. Improving and standardising assessment of patients with immune-mediated neuropathies // *Scholma Druk, Bedum*; 2011. 264 p.

Получено 27.02.2017 ■

Селицький М.М.

Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ, Республіка Білорусь

Хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія: від патогенезу до діагностики

Резюме. Актуальність. Хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія (ХЗДП) — одна з найчастіших аутоімунних поліневропатій. Використання міжнародних критеріїв діагностики ХЗДП не завжди дозволяє достовірно поставити правильний діагноз, тому пошук нових діагностичних біомаркерів захворювання є невід'ємною частиною підвищення якості медичної допомоги при даній патології. **Метою** нашого дослідження є вивчення взаємозв'язку рівнів BAFF у сироватці крові і спинномозковій рідині (СМР) у пацієнтів із ХЗДП з даними клінічної картини захворювання і електрофізіологічними характеристиками. **Матеріали та методи.** Обстежено 59 пацієнтів (жінок — 26, чоловіків — 33) віком від 36 до 77 років (середній вік $58,2 \pm 17,2$ року), що відповідають міжнародним критеріям діагностики ХЗДП (INCAT — Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, 2001). Групу контролю становили 30 осіб. Обсяг обстеження включав: оцінку неврологічного статусу, проведення стимуляційної електронейроміографії, визначення рівнів BAFF у сироватці крові та СМР. **Результати.** При аналізі клінічних даних ви-

явлено наявність у пацієнтів симетричних, переважно дистальних периферичних парезів кінцівок. Має місце часте залучення в патологічний процес черепних нервів. Ізольоване ураження глибокої чутливості не характерне для ХЗДП. Аналіз електрофізіологічних характеристик показав наявність у всіх пацієнтів із ХЗДП змішаного характеру ураження периферичних нервів (демієлінізуючий + аксональний). Виявлена статистично значуща відмінність вмісту BAFF в сироватці крові у пацієнтів з ХЗДП і в групі контролю ($p = 0,001$) і рівня BAFF в СМР пацієнтів основної групи порівняно з контрольною групою ($p = 0,007$). Виявлено кореляційні зв'язки рівня BAFF в біосередовищах організму (сироватка крові та СМР) з клінічною картиною захворювання і електрофізіологічними показниками. **Висновки.** Визначення рівня BAFF в сироватці крові та СМР може бути корисним для діагностики ХЗДП, а ступінь підвищення вмісту BAFF може вказувати на активність захворювання.

Ключові слова: хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія; В-клітинний фактор активації (BAFF)

M.M. Sialitski

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from pathogenesis to diagnosis

Abstract. Background. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) — one of the most common autoimmune polyneuropathies. The use of international criteria for the diagnosis of CIDP does not lead always to the correct diagnosis. So, the search for new diagnostic biomarkers of the disease is an integral part of improving the quality of care at CIDP. The aim of our study is to investigate the relationship between B-cell activation factor (BAFF) levels in the blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with the clinical data of the disease and electrophysiological parameters. **Materials and methods.** Main group in our study consisted of 59 patients diagnosed with CIDP (mean age 58.2 ± 17.2 years) based on neurological examination and electromyography that meets international criteria for the diagnosis of CIDP (INCAT, 2001). The control group included 30 individuals without any autoimmune disease. The volume of the investigation included assessment of the neurological status, electroneuromyography, determining BAFF levels in the blood serum and CSF in both groups. **Results.** Analysis of clinical

data revealed symmetrical, predominantly distal, peripheral paresis of limbs in patients. There was a frequent involvement in the pathological process of cranial nerves. Isolated loss of deep sensitivity was not characteristic of CIDP. Analysis of electrophysiological characteristics revealed the presence of mixed (axonal and demyelinating) type of peripheral nerve lesion in all patients with CIDP. There were statistically significant differences in the content of BAFF in the blood serum of patients with CIDP as compared to the control group ($p = 0.001$) and BAFF levels in the CSF of patients from the main group in comparison to the control group ($p = 0.007$). There were correlations between BAFF levels in the biological media (blood serum and CSF) and clinical features of the disease, electrophysiological parameters. **Conclusions.** Determining the level of BAFF in the blood serum and CSF may be useful for the diagnosis of CIDP and may show the degree of disease activity.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; B-cell activation factor