

Мультифокальная моторная невропатия: клинико-нейрофизиологическая характеристика долгосрочного течения болезни



Гришина Д.А., Супонева Н.А., Тумилович Т.А., Пирадов М.А.

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

Проблеме многолетнего течения мультифокальной моторной невропатии (ММН) за рубежом уделено крайне мало внимания. В нашей стране катamnестических исследований ММН не проводилось вовсе. Тем не менее результаты подобного анализа крайне важны для понимания течения болезни и его прогноза.

Цель исследования — проанализировать клинические и нейрофизиологические данные пациентов с ММН с длительностью заболевания более 5 лет.

Материал и методы. В исследование включено 28 пациентов с ММН: 9 женщин (32%) и 19 мужчин (68%); медиана возраста на момент включения — 50 [44; 56] лет; медиана продолжительности заболевания — 10 [8; 13] лет. Проведен анализ медицинской документации, анамнестических данных; жалоб, результатов неврологического осмотра (с оценкой по шкалам MRC и INCAT) и электронейромиографии (ЭНМГ) длинных нервов рук.

Результаты. Медиана периода от момента дебюта заболевания до постановки диагноза составила 5,5 [2,0; 10,0] года. Парез <3 баллов по шкале MRC отмечен в мышцах — разгибателях кисти и пальцев (12/28; 43%), в медиальной (15/28; 53%) и ульнарной (20/28; 71%) группах мышц кистей, в мышцах — разгибателях (11/28; 39%) и сгибателях (9/28; 32%) стоп. Медиана суммарного балла оценки степени инвалидизации по шкале INCAT в руках составила 3 [2; 3], в ногах — 1 [0; 2]. Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита по шкалам MRC и INCAT в дебюте заболевания и в отдаленном катamnезе не продемонстрировал значимых различий ($p > 0,05$). Объективная оценка чувствительных нарушений не выявила изменений при тестировании тактильной, болевой и температурной чувствительности, при этом нарушение вибрационной чувствительности в нижних конечностях отмечено в половине случаев (14/28; 50%). При ЭНМГ-исследовании сохранялось соответствие электрофизиологическим критериям заболевания, у трети пациентов отмечено значительное вторичное повреждение аксонов моторных волокон нервов рук, в половине случаев зарегистрировано негрубое поражение аксонов сенсорных волокон.

Заключение. ММН является курабельным заболеванием. К сожалению, проведенный нами ретроспективный анализ выявил наличие в России проблем в диагностике и оказании качественной помощи данной категории пациентов. Задержка в диагностике, отсроченное начало лечения и несоблюдение графика патогенетической терапии приводят к стойкой инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: мультифокальная моторная невропатия; отдаленный катamnез; ретроспективный анализ; электронейромиография.

Контакты: Дарья Александровна Гришина; dgrishina82@gmail.com

Для ссылки: Гришина ДА, Супонева НА, Тумилович ТА, Пирадов МА. Мультифокальная моторная невропатия: клинико-нейрофизиологическая характеристика долгосрочного течения болезни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):42–48.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-42-48

Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological features of the disease

Grishina D.A., Suponeva N.A., Tumilovich T.A., Piradov M.A.

Scientific Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia

Little attention has been paid abroad to the problem of the long-term course of multifocal motor neuropathy (MMN). In our country, catamnestic studies of MMN have not been conducted at all. However, the results of such an analysis are extremely important for understanding the course and prognosis of the disease.

Objective: to analyse the clinical and neurophysiological data of patients with MMN with a disease duration of more than 5 years.

Material and methods. The study included 28 patients with MMN: 9 women (32%) and 19 men (68%); the median age at admission was 50 [44; 56] years; the median disease duration was 10 [8; 13] years. Medical documentation, medical history, complaints, neurological examination results (scored on the MRC and INCAT scales) and results of electroneuromyography (ENMG) of the long nerves of the hands were analysed.

Results. The median time between onset of the disease and diagnosis was 5.5 [2; 10] years. Paresis <3 points on the MRC scale was found in the extensor muscles of the hand and fingers (12/28; 43%), in the median (15/28; 53%) and ulnar (20/28; 71%) muscle groups of the hands, in the extensors (11/28; 39%) and flexors (9/28; 32%) of the feet. The median total score for the degree of disability on the INCAT scale was 3 [2; 3] for the hands and 1 [0; 2] for the legs. The comparative analysis of the severity of the neurological deficits on the MRC and INCAT scales at the onset of the disease and in the long-term catamnestic revealed no significant differences ($p > 0.05$). An objective assessment of sensory disorders revealed no changes when testing tactile, pain and temperature sensitivity, while half of the cases (14/28; 50%) showed a distur-

bance of vibration sensitivity in the lower extremities. The ENMG examination was consistent with the electrophysiological criteria of the disease, one third of the patients showed significant secondary damage to the axons of the motor fibers of the hand nerves, and in half of the cases a slight impairment of the axons of the sensory fibers was registered.

Conclusion. MMN is a curable disease. Unfortunately, our retrospective analysis showed that in the Russian Federation there are problems with its diagnosis and quality care of this category of patients. Late diagnosis, delayed start of treatment and non-compliance with the schedule of pathogenetic therapy lead to persistent disability of patients.

Keywords: multifocal motor neuropathy; long-term catamnesis; retrospective analysis; electroneuromyography.

Contact. Daria Aleksandrovna Grishina; dgrishina82@gmail.com

For reference: Grishina DA, Suponeva NA, Tumilovich TA, Piradov MA. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological features of the disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):42–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-42-48

Мультифокальная моторная невропатия (ММН) — редкая хроническая дизиммунная невропатия, в основе которой лежит аутоиммунная агрессия против нодальных зон моторных нервных волокон, приводящая к формированию блоков проведения (БП) и, как следствие, к мышечной слабости [1]. Распространенность ММН, по данным разных авторов, составляет один-два случая на 100 тыс. населения в год, заболевают чаще лица мужского пола, в подавляющем большинстве случаев — работоспособного возраста. «Ядром» клинической картины является медленно прогрессирующий верхний вялый асимметричный преимущественно дистальный парапарез, реже — три- или тетрапарез. Чувствительные и проводниковые нарушения, пирамидная симптоматика не характерны [2]. В 2010 г. Европейской федерацией неврологических обществ / Обществом специалистов по заболеваниям периферических нервов (European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS) были сформулированы диагностические критерии ММН, которые используются и в настоящее время [3]. Единственным эффективным методом патогенетической терапии является высокодозная внутривенная иммуноterapia (ВВИТ) [4].

Проблема многолетнего течения ММН уделено крайне мало внимания. Работы, опубликованные за рубежом и посвященные анализу многолетнего течения ММН, единичны, в основном они касаются оценки эффективности различных режимов введения внутривенного или подкожного иммуноглобулина, большинство из них включают малое количество пациентов. В нашей стране катамнестических исследований ММН не проводилось вовсе. Тем не менее результаты подобного анализа крайне важны, так как они дают понимание о течении болезни, ее прогнозе и влиянии на качество жизни пациента, а также необходимости в поддерживающей терапии с целью планирования затрат здравоохранения на лечение данной категории больных.

Цель исследования — проанализировать клинические и нейрофизиологические данные пациентов с ММН с длительностью заболевания более 5 лет.

Материал и методы. В регистре Центра заболеваний периферической нервной системы Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН) находятся 69 пациентов с диагнозом ММН. В настоящее исследование были включены 28 человек (40%) с длительностью заболевания более 5 лет: 9 женщин (32%) и 19 мужчин (68%); медиана возраста на момент включения в исследование составила 50 [44; 56] лет; медиана продолжительности заболевания — 10 [8; 13] лет. Прове-

дено смешанное ретроспективное и проспективное когортное исследование.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- соответствие диагностическим критериям ММН [3];
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- возраст младше 18 лет;
- наличие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации.

Для всех пациентов, включенных в исследование, был проведен анализ медицинской документации, анамнестических данных, уточнение спектра сопутствующей патологии, длительности и особенностей течения заболевания, результатов лабораторного и инструментального обследований, проведенных ранее; проанализированы жалобы, результаты общего и неврологического осмотра с оценкой двигательной, чувствительной, координаторной и рефлекторной сфер, в том числе по международным шкалам Medical Research Council Scale for Muscle Strength sum score (MRC) [5] и Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) [6].

Всем пациентам проведена электронейромиография (ЭНМГ) с использованием четырехканального миографа Keypoint Clinical System (Medtronic, США) по стандартной методике (Е. Stalberg и соавт. [7]) при температуре поверхности тела не ниже 33 °С, которая контролировалась с помощью бесконтактного электронного температурного датчика, измерялась перед исследованием на уровне лучезапястного сустава с двух сторон. Исследовались двигательные и чувствительные волокна срединного и локтевого нервов с двух сторон. Анализировались общепринятые ЭНМГ-параметры. За нормативные принимались значения, рекомендованные J. Kimura [8], с коррекцией на лабораторную нормативную базу ФГБНУ НЦН.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 и программного обеспечения SPSS Statistics 23 (IBM, США). Основными используемыми показателями описательной статистики были процентная доля, среднее и стандартное отклонение, минимум и максимум, медиана и квартили (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Качественные данные описаны в виде частот и процентов.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №10-4/21 от 17.11.2021).

Результаты. Клинико-анамнестическая характеристика. Медиана периода от момента дебюта заболевания до постановки диагноза у включенных в исследование пациентов составила 5,5 [2; 10] лет, а задержка в инициации лечения — 6 [4; 10] лет. Спектр ошибочных диагнозов включал: туннельный синдром (12/28; 43%), хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию (8/28; 28%), болезнь двигательного нейрона (5/28; 18%), остеохондроз (3/28; 11%).

На момент включения в исследование 20 (71%) пациентов получали ВВИТ: общая длительность терапии составила 4 [1; 8] года, интервал между поддерживающими курсами — 8 [5; 12] нед. Медиана продолжительности эффекта ВВИТ оказалась в пределах 4 [4; 6] нед. У каждого второго пациента отмечалось нарушение режима введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) или несоблюдение адекватной дозы; у каждого третьего — эффективность терапии была недостаточной (после введения ВВИГ степень пареза не изменялась или слабость регрессировала не более чем на 1 балл по шкале MRC).

В клинической картине пациентов с длительностью заболевания более 5 лет сохранялись жалобы на асимметричную слабость в проксимальных и дистальных отделах рук (соответственно в 35 и 100% случаев), а также в проксимальных и дистальных отделах ног (соответственно в 14 и 71% случаев). Похудание паретичных мышц, мышечные подергивания и нарушение мелкой моторики беспокоили всех пациентов. Жалобы на нарушение ходьбы предъявлял каждый третий больной (8/28; 28%), такое же количество пациентов (8/28; 28%) беспокоили чувствительные нарушения в конечностях (онемение и парестезии). Болевой синдром отсутствовал у всех пациентов.

Результат оценки основных групп мышц конечностей по шкале MRC у включенных в исследование пациентов

представлен в табл. 1. Отмечено большее вовлечение дистальных мышц конечностей с незначительным преобладанием слабости в доминантной руке ($p>0,05$).

Чаще всего у анализируемых пациентов с длительным катамнезом ММН парез 3 балла и менее по шкале MRC был отмечен в разгибателях кисти и пальцев (12/28; 43%), в медиальной (15/28; 53%) и ульнарной (20/28; 71%) группах мышц кистей, в разгибателях (11/28; 39%) и сгибателях (9/28; 32%) стоп (рис. 1). Медиана суммарного балла оценки степени инвалидизации по шкале INCAT в руках составила 3 [2; 3], в ногах — 1 [0; 2].

Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита у пациентов с ММН в дебюте заболевания (ретроспективная оценка) и в отдаленном катамнезе (оценка при включении в исследование) отчетливой динамики не продемонстрировал, значимых различий суммарных баллов по шкалам MRC и INCAT получено не было ($p>0,05$; табл. 2).



Число пациентов с парезом мышц правых верхней (а) и нижней (б) конечностей (≤ 3 балла по шкале MRC)
Number of patients with muscle paresis of the right upper (a) and lower (b) limbs (≤ 3 points on the MRC scale)

Таблица 1. *Выраженность пареза мышц конечностей у пациентов с ММН в отдаленном катамнезе, баллы по шкале MRC, Me [25-й; 75-й перцентили]*
Table 1. *Severity of limb muscle paresis in patients with MMN at long-term follow-up, MRC scale, Me [25th; 75th percentile]*

Группа мышц	Справа	Слева
Верхние конечности:		
мышцы, отводящие плечо	5 [5; 5]	5 [5; 5]
сгибатели предплечья	5 [4; 5]	5 [4; 5]
разгибатели предплечья	5 [4; 5]	5 [4,2; 5]
разгибатели кисти	4 [4; 4,7]	4 [2,2; 5]
разгибатели пальцев	3 [2; 4]	3,5 [2; 5]
сгибатели кисти/пальцев	5 [4; 5]	5 [4; 5]
медиальная группа мышц кисти	3 [1,2; 4]	3 [2; 4,7]
ульнарная группа мышц кисти	3 [1,2; 4]	3 [2; 4,7]
Нижние конечности:		
сгибатели бедра	5 [5; 5]	5 [5; 5]
разгибатели бедра	5 [5; 5]	5 [5; 5]
разгибатели голени	5 [5; 5]	5 [5; 5]
сгибатели голени	5 [5; 5]	5 [5; 5]
разгибатели стопы	4 [2; 5]	4 [3; 5]
сгибатели стопы	4 [3; 5]	4 [3; 5]

Таблица 2. *Выраженность неврологических нарушений у пациентов с ММН в дебюте и в отдаленном катамнезе заболевания, суммарный балл, Me [25-й; 75-й перцентили]*
Table 2. *Severity of neurological disorders in patients with MMN at the onset and long-term follow-up, total score, Me [25th; 75th percentile]*

Таблица 2. *Severity of neurological disorders in patients with MMN at the onset and long-term follow-up, total score, Me [25th; 75th percentile]*

Шкала	Оценка в дебюте болезни	Оценка в отдаленном катамнезе болезни	p
MRC	50 [46; 53]	53 [49; 56]	0,08
INCAT (руки)	3,3 [3; 4]	3 [2; 3]	0,1

Несмотря на то что треть пациентов предъявляли сенсорные жалобы, объективная оценка чувствительных нарушений не выявила изменений при тестировании тактильной, болевой и температурной чувствительности. При этом нарушение вибрационной чувствительности в нижних конечностях было отмечено в половине случаев (14/28; 50%).

Таким образом, анализ двигательных нарушений у пациентов с ММН на поздних сроках заболевания в нашей выборке продемонстрировал наличие достаточно выраженных стойких асимметричных парезов дистальных мышц рук у подавляющего большинства (70%) пациентов с высоким уровнем инвалидизации (INCAT — 3 балла), вовлечение мышц нижних конечностей с нарушением ходьбы

Таблица 3. Анализ результатов ЭНМГ моторных волокон периферических нервов рук у пациентов с ММН в отдаленном катамнезе

Table 3. Analysis of the results of ENMG of the motor fibers of the peripheral nerves of the hands in patients with MMN during long-term follow-up

Нерв	ЭНМГ-параметр	Значение	Нерв	ЭНМГ-параметр	Значение
n. medianus dex.	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, n (%)	20 (71)	n. medianus sin.	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, n (%)	20 (71)
	Латентность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N<3,5)	3,6 [3,4; 4]		Латентность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N<3,5)	3,6 [3,3; 3,8]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>5,0)	4,9 [1,4; 7,4]		Амплитуда дМ-ответа, мВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>5,0)	4,4 [1,4; 7,5]
	Длительность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [5,4; 6,4]		Длительность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,4; 6,9]
	БП на уровне предплечья, n (%)	11 (39)		БП на уровне предплечья, n (%)	10 (35)
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,7 [43; 72]		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	71 [56; 78]
	БП на уровне нижней трети плеча, n (%)	2 (7)		БП на уровне нижней трети плеча, n (%)	0
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [53; 65]		БП в проксимальном отделе (точка Эрба), n (%)	5 (18)
	БП в проксимальном отделе (точка Эрба), n (%)	5 (18)		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	75 [66; 91]
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	75 [64; 89]		Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0
n. ulnaris dex.	Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0	n. ulnaris sin.	Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0
	СПм, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>50): предплечье	52 [49; 54]		СПм, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>50): предплечье	52 [42; 54]
	локтевой сгиб	62 [50; 66]		локтевой сгиб	62 [56; 66]
	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, n (%)	23 (82)		Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, n (%)	23 (82)
	Латентность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N<3,0)	3 [2,6; 3,6]		Латентность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N<3,0)	3 [2,6; 3,4]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>6,0)	5 [1,3; 7]		Амплитуда дМ-ответа, мВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>6,0)	4,6 [2; 7,7]
	Длительность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [5,2; 6,3]		Длительность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,3; 6,6]
	БП на уровне предплечья, n (%)	13 (46)		БП на уровне предплечья, n (%)	11 (39)
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [40; 63]		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	55 [45; 61]
	БП на уровне локтевого сустава, n (%)	0		БП на уровне локтевого сустава, n (%)	0
n. ulnaris dex.	БП на уровне плеча, n (%)	0	n. ulnaris sin.	БП на уровне плеча, n (%)	3 (11)
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [45; 74]		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [45; 74]
	БП в проксимальном отделе (точка Эрба), n (%)	3 (11)		БП в проксимальном отделе (точка Эрба), n (%)	5 (18)
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [50; 70]		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	83 [80; 93]
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0		Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0
	СПм, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>50): предплечье	56 [43; 65]		СПм, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>50): предплечье	55 [50; 64]
	локоть	52 [41; 58]		локоть	48 [39; 57]

Примечание. дМ-ответ — дистальный моторный ответ; БП — блок проведения; СПм — скорость проведения по моторным волокнам. Здесь и в табл. 4: n — число пациентов; N — норма.

у каждого третьего пациента, а также отсутствие отчетливой положительной динамики на фоне проводимой терапии. Интересным также является факт наличия объективно выявляемых нарушений вибрационной чувствительности в ногах в половине случаев у пациентов с ММН в отдаленном анамнезе заболевания.

Нейрофизиологическая характеристика. У 29% включенных в исследование пациентов не удалось зарегистрировать М-ответ с короткой мышцы, отводящей большой палец (иннервация срединным нервом), у 18% — с мышцы, отводящей мизинец (иннервация локтевым нервом). Данные цифры косвенно отражают процент больных с выраженным поражением аксонов моторных волокон исследуемых нервов и их невозбудимость. Медиана амплитуд дистальных моторных ответов с мышц кистей оказалась на нижней границе нормы (табл. 3).

Комплексная оценка полученных данных показала, что в отдаленном анамнезе у пациентов с ММН, в основе которой лежит нодопатия моторных волокон, вторичная демиелинизация не развивается: латентность и длительность дМ-ответа, величины СПм в дистальных отделах находились в пределах нормы, форма моторного ответа оставалась сохранной (дисперсия М-ответа не регистрировалась). У всех пациентов, у которых регистрировался дМ-ответ, сохранялись моторные БП, которые чаще всего регистрировались на предплечье (для моторных волокон срединного нерва справа — в 39% случаев, слева — в 35%, для локтевого нерва справа — в 46% случаев, слева — в 39%), реже (до 20%) — в проксимальных отделах (точка Эрба). Ни у одного пациента с ММН, несмотря на проводимую патогенетическую терапию в отдаленном анамнезе заболевания, нормализации параметров исследования моторных волокон нервов рук отмечено не было (см. табл. 3).

Несмотря на то что средние ЭНМГ-параметры исследования сенсорных волокон нервов рук у пациентов с ММН на поздних сроках болезни оказались в пределах нормальных значений, снижение амплитуды потенциала действия сенсорных волокон (ПДСН) срединных нервов <15 мкВ было отмечено в 36% случаев (10/28), локтевых нервов — у половины пациентов (14/28; 50%; табл. 4).

Таким образом, в отдаленном анамнезе ММН у большинства пациентов сохраняется соответствие электродиагностическим критериям заболевания EFNS/PNS 2010, примерно у трети пациентов развивается значительное вторичное повреждение аксонов моторных волокон нервов рук, вторичная демиелинизация не характерна, и в половине случаев регистрируется негрубое вовлечение аксонов сенсорных волокон.

Обсуждение. Исследования, проведенные за рубежом, демонстрируют благоприятный профиль рассматриваемого заболевания на фоне регулярной ВВИТ. R.M. Van den Berg-Vos и соавт. [9] провели долгосрочное катamnестическое исследование 11 пациентов с ММН, получавших поддерживающую терапию ВВИГ. В ходе наблюдения частота введения и доза препарата определялись для каждого пациента индивидуально, период наблюдения составил от 4 до 8 лет. На фоне ВВИТ мышечная сила увеличилась, а инвалидизация в руках значительно снизилась при последнем контрольном обследовании по сравнению с осмотром до лечения. При ЭНМГ-исследовании у пациентов на фоне ВВИТ

моторный БП регрессировал в среднем в шести нервных сегментах, но в процессе наблюдения было отмечено появление БП в других сегментах. Подобные данные получили и другие авторы [10, 11].

J.M. Leger и соавт. [12] ретроспективно проанализировали данные 40 пациентов с ММН: из них 22 ранее не получали лечения, 18 — находились на поддерживающей ВВИТ. В период с 1995 по 2003 г. всем включенным в исследование пациентам проводили регулярную терапию. Суммарный балл по шкале MRC значительно увеличился у 14 из 22 пациентов, ранее не получавших лечения ($p < 0,0001$).

Таблица 4.

Анализ результатов ЭНМГ-исследования сенсорных волокон периферических нервов рук у пациентов с ММН в отдаленном анамнезе

Table 4.

Analysis of the results of an ENMG examination of the sensory fibers of the peripheral nerves of the hands in patients with MMN in the long-term follow-up

Нерв	ЭНМГ-параметр	Значение
n. medianus dex.	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N < 3,0$)	2,5 [2,2; 2,7]
	Амплитуда ПДСН, мкВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 15,0$)	22,8 [14; 27]
	СПс, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 50$)	64 [57; 68]
n. medianus sin.	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N < 3,0$)	2,5 [2,3; 2,7]
	Амплитуда ПДСН, мкВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 15,0$)	30 [16; 37]
	СПс, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 50$)	61 [56; 67]
n. ulnaris dex.	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N < 3,0$)	2,1 [2; 2,4]
	Амплитуда ПДСН, мкВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 15,0$)	15,7 [10; 28]
	СПс, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 50$)	59 [56; 64]
n. ulnaris sin.	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N < 3,0$)	2 [1,9; 2,3]
	Амплитуда ПДСН, мкВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 15,0$)	18 [12; 28]
	СПс, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 50$)	58 [55; 65]

Примечание. СПс — скорость проведения по сенсорным волокнам.

В конце периода наблюдения (в среднем $2,2 \pm 2,0$ года) только у 8 из 40 пациентов (22%) наблюдалась значительная ремиссия, тогда как 25 (68%) пациентов зависели от периодических инфузий ВВИГ. Количество БП уменьшилось или осталось неизменным у 12 пациентов, ранее не получавших лечения.

Ж. Nemoto и соавт. [13] ретроспективно оценили данные восьми пациентов с ММН в период с 2005 по 2020 г. Эффективность ВВИТ была отмечена у четырех пациентов. Двоим больным терапия не потребовалась из-за минимальной выраженности симптоматики со стабильным клиническим течением.

В нашей выборке мы получили иные результаты. Ретроспективно проанализировав данные о развитии и течении заболевания у 28 пациентов с ММН с медианой продолжительности заболевания 10 [8; 13] лет, мы отметили, что выраженность неврологического дефицита, оцениваемого по шкалам MRC и INCAT, в дебюте и в отделенном катамнезе болезни статистически значимо не различалась ($p > 0,05$); большинство пациентов на поздних сроках болезни имеют выраженные (> 3 баллов по шкале MRC) парезы дистальных мышц рук, приводящие к нарушению мелкой моторики (INCAT – 3 балла). Данный факт потребовал объяснения. Проанализировав сроки постановки диагноза и начала терапии, мы отметили, что задержка в установлении диагноза у включенных в исследование пациентов составила 5,5 [2,0; 10,0] года, а начало патогенетической терапии было отсрочено на 6 [4; 10] лет. Кроме того, треть пациентов на момент включения в исследование патогенетическую терапию не получали, а у каждого второго был нарушен режим ВВИТ. Таким образом, наше исследование продемонстрировало целый ряд проблем, с одной стороны, касающихся несвоевременной диагностики ММН в нашей стране, с другой – невысокого качества оказания помощи данной категории пациентов, и косвенно дает представление о течении заболевания без адекватной ВВИТ.

Интересные данные были получены при комплексном анализе результатов нейрофизиологического обследования наиболее вовлеченных при ММН периферических нервов – длинных нервов верхних конечностей. Мы показали, что

у включенных в настоящее исследование пациентов с ММН на поздних сроках заболевания в трети случаев отмечается значительно выраженное вторичное повреждение аксонов моторных волокон нервов рук, при этом вторичная демиелинизация моторных волокон не развивается и у половины отмечается негрубое вовлечение аксонов сенсорных волокон нервов рук. Кроме того, моторные БП при исследовании нервов рук (в случае регистрации дМ-ответа с мышц кисти амплитудой > 1 мВ) сохраняются в местах, нетипичных для компрессии, на протяжении всего периода течения заболевания. Ни у одного пациента с ММН, включенного в наше исследование, нормализации параметров исследования моторных волокон нервов рук не отмечено. Полученные нами результаты ЭМНГ у пациентов с ММН следует интерпретировать с учетом того факта, что у включенных в исследование пациентов патогенетическая терапия была начата с существенной задержкой и у большинства отмечено нарушение режима проведения патогенетической терапии в виде увеличения необходимого интервала между инфузиями. Кроме того, регистрация нейрофизиологических признаков грубого повреждения аксонов моторных волокон может объяснить отсутствие достаточного эффекта от ВВИТ у трети пациентов.

Выявленный в нашем исследовании факт вовлечения сенсорных волокон на поздних сроках заболевания у пациентов с ММН подтверждают и другие авторы, что требует отдельного анализа и осмысления [14, 15].

Заключение. ММН является поддающимся лечению заболеванием, при котором возможно сохранить высокий уровень независимости и самообслуживания пациентов, что было неоднократно подтверждено в ранее проведенных исследованиях. К сожалению, проведенный нами ретроспективный анализ выявил наличие в России проблем с диагностикой и оказанием качественной помощи данной категории пациентов. Показано, что поздняя диагностика, позднее начало патогенетической терапии и несоблюдение графика инфузий неизбежно приводят к инвалидизации больных с ММН. Авторы выражают надежду, что проект клинических рекомендаций по ММН будет утвержден на уровне Минздрава России и это позволит улучшить ситуацию в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nagale SV, Bosch EP. Multifocal motor neuropathy with conduction block: current issues in diagnosis and treatment. *Semin Neurol.* 2003 Sep;23(3):325-34. doi: 10.1055/s-2003-814745
2. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Apr 5;10:567-76. doi: 10.2147/NDT.S39592
3. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010 Dec;15(4):295-301. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x
4. Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, et al. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jan 11;1(1):CD004429. doi: 10.1002/14651858.CD004429.pub3
5. Супонева НА, Арестова АС, Мельник ЕА и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни.* 2023;13(1):68-74. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74 [Suponeva NA, Arestova AS, Melnik EA, et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2023;13(1):68-74. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74 (In Russ.)].
6. Арестова АС, Мельник ЕА, Зайцев АБ и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(4):26-33. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33 [Arestova AS, Melnik EA, Zaytsev AB, et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic

- inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2021;11(4):26-33. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33 (In Russ.).
7. Stalberg E, van Dijk H, Falck B, et al. Standards for quantification of EMG and neurography. *Clin Neurophysiol*. 2019 Sep;130(9):1688-729. doi: 10.1016/j.clinph.2019.05.008. Epub 2019 Jun 10.
8. Kimura J. Electrodagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 4th ed. Oxford University Press; 2013. 1176 p.
9. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain*. 2002 Aug;125(Pt 8):1875-86. doi: 10.1093/brain/awf193
10. Vucic S, Black KR, Chong PS, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1264-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000140497.85952.f8
11. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):391-4. doi: 10.1136/jnnp.62.4.391
12. Leger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan;79(1):93-6. doi: 10.1136/jnnp.2007.121756
13. Nemoto J, Shimizu F, Maeda T, et al. [Clinical features of 8 patients with multifocal motor neuropathy in the long-term follow-up]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2023 Apr 25;63(4):209-13. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-001810. Epub 2023 Mar 29 (In Japan.).
14. Lambrecq V, Krim E, Rouanet-Larriviere M, Laguery A. Sensory loss in multifocal motor neuropathy: a clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve*. 2009 Feb;39(2):131-6. doi: 10.1002/mus.21163
15. Delmont E, Benaim C, Launay M, et al. Do patients having a decrease in SNAP amplitude during the course of MMN present with a different condition? *J Neurol*. 2009 Nov;256(11):1876-80. doi: 10.1007/s00415-009-5217-0. Epub 2009 Jul 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.10.2023/19.12.2023/20.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Тумилов Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-9538-9690>
Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>