

Клинические рекомендации

## Мультифокальная моторная нейропатия

Кодирование по Международной  
статистической классификации болезней  
и проблем, связанных со здоровьем:

G 61.8 - Другие воспалительные  
полиневропатии

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения (частота пересмотра): 202\_\_

ID:

URL

Профессиональные ассоциации:

- РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

## Оглавление

Оглавление .....	2
Ключевые слова .....	4
Список сокращений .....	5
Термины и определения .....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	9
2.1 Жалобы и анамнез .....	9
2.2 Физикальное обследование .....	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	11
2.5 Иные диагностические исследования .....	14
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	15
3.1 Патогенетическая терапия .....	15

3.1.1 Внутривенная высокодозная иммунотерапия (ВВИТ) .....	16
3.1.2 Поддерживающая иммунотерапия подкожным иммуноглобулином .....	18
3.1.3 Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия.....	18
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	19
4.1 Санаторно-курортное лечение, методы медицинской реабилитации, основанные на использовании природных лечебных факторов .....	19
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	20
6. Организация оказания медицинской помощи .....	20
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	21
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	22
Список литературы.....	23
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	32
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	33
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	35
Приложение В. Информация для пациента .....	40
Приложение Г1. Дифференциальная диагностика ММН с фенотипически схожими неврологическими заболеваниями.....	42

## **Ключевые слова**

- Мультифокальная моторная нейропатия
- Верхний асимметричный вялый парепарез или монопарез
- Электронейромиография
- Блок проведения
- Иммуноглобулин человека нормальный
- Внутривенный иммуноглобулин
- Внутривенная высокодозная иммунотерапия
- Иммуноглобулин для подкожного введения
- Поддерживающая иммунотерапия подкожным иммуноглобулином

## Список сокращений

EFNS	- European Federation of Neurological Societies (Европейская Федерация Неврологических Сообществ)
PNS	- Peripheral Nerve Society (Общество специалистов по заболеваниям периферических нервов)
БП	- блок проведения по двигательным волокнам
ВВИГ	- внутривенный иммуноглобулин
ВВИТ	- внутривенная высокодозная иммунотерапия
ИГ	- иммуноглобулин человека нормальный
ММН	- мультифокальная моторная нейропатия
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЭНМГ	- электронейромиография

## Термины и определения

**Мультифокальная моторная нейропатия (ММН)** – хроническая дизиммунная, множественная нейропатия с изолированным поражением двигательных волокон, развитием асимметричных дистальных парезов с преимущественным вовлечением рук, в лечении которой с высокой эффективностью используется внутривенная высокодозная иммунотерапия.

**Электронеуромиография (ЭНМГ)** – основной метод диагностики ММН, выявляющий блоки проведения по моторным нервным волокнам вне зон типичной компрессии периферических нервов (туннелей).

**Внутривенная высокодозная иммунотерапия (ВВИТ)** – единственный доказанный метод патогенетической терапии ММН. При ММН проводят терапию препаратами иммуноглобулина человека нормального (ИГ) с содержанием иммуноглобулина класса G не менее 95%. ВВИТ подразумевает внутривенное введение ИГ в суммарной курсовой дозе 2 г/кг веса пациента (стартовая доза). Поддерживающая ВВИТ рекомендуется в режиме 1 г ИГ на кг/веса пациента один раз в 2-4 недели или 2 г/кг веса пациента один раз в 1-2 месяца.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Мультифокальная моторная нейропатия (ММН) – это редкая, хроническая дизиммунная, множественная нейропатия с изолированным поражением двигательных волокон, развитием асимметричных дистальных парезов с преимущественным вовлечением рук, в лечении которой с высокой эффективностью используется ВВИТ [1-6].

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В настоящее время получено достаточно доказательств, позволяющих отнести ММН к иммуноопосредованным нейропатиям [1, 7-9]. Основным аргументом в пользу дизиммунного генеза является обнаружение у 20-80% пациентов аутоантител к ганглиозиду GM1, который локализуется в нодальной области аксонов периферических нервов. Молекулярный состав GM1 ганглиозидов в чувствительных и двигательных нервных волокнах различается, поэтому анти-GM1 аутоантитела у больных с ММН, в отличие от других иммуноопосредованных нейропатий, обладая селективной аффинностью, повреждают исключительно двигательные волокна, что определяет клиническую картину болезни [1, 10-12]. Другим фактом, подтверждающим аутоиммунную природу ММН, является очевидное улучшение состояния пациентов в ответ на иммуномодулирующую терапию. Так же, как и при других неврологических болезнях, точный механизм действия ВВИГ при ММН до сих пор не ясен [13-15].

Триггеры болезни до сих не определены. Связь с тем или иным инфекционным агентом, провоцирующим иммунную атаку, не доказана [8-10].

По современной патофизиологической классификации нейропатий, ММН относят к группе нодо-паранодопатий [16].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Распространенность ММН в мире составляет от 0,6 до 2,0 на 100.000 человек [1, 17-19]. Заболевание диагностируется в 3-4 раза чаще у мужчин, дебют приходится на трудоспособный возраст (20-50 лет) [1, 17-19]. Описаны единичные случаи развития заболевания у детей [20]. Эпидемиологических исследований по распространенности ММН среди взрослого населения в РФ не проводилось.

#### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

G61.8 – Другие воспалительные полиневропатии

#### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Классификация ММН не разработана [1-6].

#### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Течение ММН в большинстве случаев медленно, ступенчато прогрессирующее [1, 2, 4-6, 21, 22]. На фоне проведения поддерживающей ВВИТ течение приобретает волнообразный характер с флуктуацией симптоматики: улучшение после введения ВВИГ, ухудшение к концу действия препарата [1, 4-6, 12, 14]. Острое начало для ММН не характерно.

В подавляющем большинстве случаев при ММН наблюдаются [1, 2, 4-6, 12, 14]:

- верхний, дистальный, вялый моно- или асимметричный парапарез;
- отсутствие чувствительных и вегетативных нарушений;
- отсутствие болевого синдрома;
- отсутствие вовлечения черепных нервов (описаны единичные случаи вовлечения подъязычных и диафрагмальных нервов) [1, 23-26];
- отсутствие поражения ЦНС, сохранность функции тазовых органов;
- у половины больных наблюдаются фасцикуляции и крампи;
- сухожильные рефлексы с паретичных мышц, как правило, угнетены, однако могут быть нормальными или даже повышенными;
- на поздних стадиях болезни развивается гипотрофия паретичных мышц.

Вовлечение двигательных волокон нижних конечностей отмечается не во всех случаях. Редко наблюдается дебют заболевания с поражения ног [1, 2, 4-6].

Степень неврологического дефицита может варьировать от легкой без существенного ограничения бытовых возможностей и самообслуживания до тяжелой с полной зависимостью от посторонней помощи [1, 2, 4-6].



## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

### 2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** подозревать ММН у пациентов с прогрессирующим более 1 месяца, безболевым верхним, вялым, дистальным моно- или асимметричным парапарезом при отсутствии чувствительных нарушений с целью своевременной диагностики заболевания [1-6, 9-12].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** пациенты предъявляют жалобы на медленно прогрессирующую, неравномерную слабость дистальных мышц руки или рук, неловкость кисти или кистей [1-6, 9-12, 19, 21]. Часто ММН дебютирует со слабости мышц-разгибателей кисти и пальцев [27]. Значительно реже заболевание начинается с вовлечения нижних конечностей, в этом случае преимущественно вовлекаются мышцы-разгибатели стоп с одной или асимметрично с двух сторон. Жалобы на болевой синдром, онемение в руках и/или ногах не характерны [1-6].

### 2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** сопоставлять с клиническими критериями ММН (EFNS/PNS, 2010) результаты физикального обследования пациентов с подозрением на ММН с целью повышения достоверности диагностики (Таблица 1) [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Таблица 1. Клинические критерии ММН (EFNS/PNS, 2010) [1].**

<b>Основные критерии (должны присутствовать 2 критерия одновременно):</b>	
1.	Медленно или скачкообразно прогрессирующая, фокальная, асимметричная <sup>a</sup> слабость в конечностях, с нарушением движений в зоне моторной иннервации 2 и более нервов, сохраняющаяся более 1 месяца <sup>b</sup> . Если двигательные нарушения выявляются в зоне иннервации 1 нерва, можно диагностировать «возможную» ММН (Таблица 4).
2.	Отсутствие объективных чувствительных расстройств за исключением незначительного снижения вибрационного чувства в нижних конечностях <sup>c</sup> .
<b>Поддерживающие клинические критерии:</b>	
3.	Преимущественное вовлечение верхних конечностей <sup>d</sup>
4.	Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов на пораженной конечности <sup>e</sup>
5.	Отсутствие поражения черепных нервов <sup>f</sup>
6.	Крампи и фасцикуляции мышц пораженных конечностей

7.	Ответ на иммуномодулирующую терапию в виде восстановления дееспособности и мышечной силы
<b>Критерии исключения:</b>	
8.	Признаки поражения верхнего мотонейрона
9.	Признаки бульбарного синдрома
10.	Чувствительные нарушения более выражены, чем минимальное снижение вибрационного чувства в ногах
11.	Диффузная симметричная слабость в течение первых недель от начала заболевания
a. асимметричная - различие в 1 балл по шкале MRC, если сила мышц > 3 баллов; и в 2 балла - если мышечная сила < 3 баллов; b. обычно сохраняется > 6 месяцев; c. со временем чувствительные симптомы могут появляться; d. дебют с поражения нижних конечностей не больше 10% случаев; e. возможно незначительное повышение сухожильных рефлексов, в частности на пораженной руке, что не исключает диагноз ММН (при этом должен отсутствовать критерий 8); f. зарегистрированы единичные случаи паралича подъязычных нервов.	

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

Поддерживающие критерии ММН (EFNS/PNS, 2010) указаны в Таблице 2.

**Таблица 2. Поддерживающие критерии ММН (EFNS/PNS, 2010) [1].**

1.	Повышение уровня антител IgM к ганглиозиду GM1.
2.	Повышение содержания белка в спинномозговой жидкости (< 1 г/л).
3.	При МРТ плечевого сплетения отмечается повышение интенсивности МР-сигнала в T2-взвешенном режиме изображений, а также диффузное увеличение стволов.
4.	Объективный положительный ответ на лечение препаратами иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения.

- **Рекомендуется** исследование уровня IgM антител к GM1 ганглиозидам у тех пациентов с подозрением на ММН, у которых результаты ЭНМГ не полностью соответствуют электрофизиологическим критериям ММН (EFNS/PNS, 2010) (Таблица 3) с целью повышения достоверности диагностики [1].  
**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** выявляемость IgM антител к GM1 ганглиозидам у пациентов с ММН варьирует в пределах 20-80% [28-30]. Отсутствие антител к GM1 ганглиозидам не исключает диагноз ММН [31].

- **Рекомендуется** проведение люмбальной пункции с исследованием клеточного состава и уровня белка в ликворе у пациентов с подозрением на ММН, у которых результаты ЭНМГ не полностью соответствуют критериям ММН (EFNS/PNS, 2010) (Таблица 3), с целью исключения иных причин множественной нейропатии [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при ММН возможно незначительное (не  $> 1$  г/л) повышение уровня белка в ликворе при нормальном цитозе  $< 10/\text{мм}^3$  [1-6]. При уровне белка в ликворе  $> 1$  г/л, плеоцитозе  $> 50/\text{мм}^3$  рекомендовано исключение нейроборрелиоза, нейросаркоидоза, лимфопролиферативных заболеваний и др. (см. дифференциальный диагноз; Приложение Г1).

#### **2.4. Инструментальные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** проведение ЭНМГ пациентам с подозрением на ММН с целью выявления характерных нейрофизиологических изменений и исключения других уровней поражения периферического нейро-моторного аппарата [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** у больных ММН при ЭНМГ-исследовании двигательных волокон (чаще рук) регистрируются БП вне зон анатомических туннелей. При исследовании чувствительных волокон изменения не выявляются [1, 32-35]. Принципиально важно методологически верно проводить исследование в достаточном объеме [1, 32-34]. Во время проведения ЭНМГ температура кожи должна поддерживаться в области ладони на уровне  $\geq 33^\circ\text{C}$  и на уровне наружной лодыжки  $\geq 30^\circ\text{C}$  [1, 32, 33]. Рекомендованный объем ЭНМГ при ММН: по стандартной методике [32] необходимо исследовать с двух сторон моторные порции срединного и локтевого нервов на всем протяжении со стимуляцией всех доступных точек, включая точку Эрба. Если электрофизиологические критерии (Таблица 3) не выполняются, требуется исследовать лучевой и глубокий малоберцовый нервы с двух сторон на всем протяжении. Необходимо оценить параметры сенсорных волокон тех нервов, при исследовании которых зарегистрирован БП в нетипичном для компрессии месте. В сомнительных случаях, для проведения дифференциального диагноза и

уточнения уровня поражения следует провести исследование паретичных и клинически интактных мышц игольчатым электродом [32, 33].

- **Рекомендуется** сопоставлять результаты ЭНМГ-исследования с электрофизиологическими критериями ММН (EFNS/PNS, 2010) у пациентов с подозрением на ММН с целью повышения достоверности диагностики (Таблица 3) [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** в ряде случаев диагностические возможности ЭНМГ могут быть ограничены. Так, на поздних стадиях болезни при амплитуде дистальных моторных ответов  $< 1$  мВ невозможно достоверно доказать наличие БП при стимуляции проксимальных точек [32, 36]. В подобных ситуациях будут более информативными нейровизуализационные методы исследования (УЗИ периферических нервов и плечевых сплетений, МРТ плечевых сплетений) (см ниже).

**Таблица 3. Электрофизиологические критерии ММН (EFNS/PNS, 2010) [1].**

<b>1. Достоверный моторный блок проведения<sup>а</sup></b>
Снижение площади негативного пика М-ответа при проксимальной стимуляции по сравнению с таковой при дистальной стимуляции $\geq 50\%$ вне зависимости от длины исследуемого сегмента нерва (для срединного, локтевого и малоберцового нервов). Амплитуда негативного пика М-ответа при стимуляции дистальной точки исследуемого нерва с моторным блоком проведения должна быть на $> 20\%$ нижней границы нормы и $> 1$ мВ, при этом увеличение длительности негативного пика М-ответа при проксимальной стимуляции по сравнению с дистальной должна быть $\leq 30\%$ .
<b>2. Вероятный блок проведения<sup>а</sup></b>
Снижение площади негативного пика М-ответа как минимум на $30\%$ при проведении исследования на большом сегменте нерва (например, от запястья до локтевой ямки или от локтевой ямки до подмышечной впадины) верхней конечности; при этом увеличение длительности негативного пика М-ответа при проксимальной стимуляции по сравнению с дистальной должна быть $\leq 30\%$ ; <i>ИЛИ</i> Снижение площади негативного пика М-ответа на $50\%$ и более (как при достоверном блоке проведения) при увеличении длительности негативного пика М-ответа при проксимальной стимуляции по сравнению с дистальной $> 30\%$ .
<b>3. Нормальные показатели проведения по чувствительным волокнам на руках в той области, где регистрируется моторный блок проведения</b>
<sup>а</sup> . Доказательства наличия блока проведения следует искать только в местах, не типичных для компрессионных синдромов.

- **Рекомендуется** проведение МРТ плечевого сплетения (величина магнитной индукции > 1 Тл, визуализационные изображения в стандартных T1 и T2 режимах, а также в режимах STIR и DTI) без введения контрастного вещества у тех пациентов с подозрением на ММН, у которых результаты ЭНМГ не полностью соответствуют электрофизиологическим критериям ММН (EFNS/PNS, 2010), с целью повышения достоверности диагностики [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** проведение МРТ плечевых сплетений входит в поддерживающие диагностические критерии ММН (Таблица 2). Повышение интенсивности сигнала от стволов плечевого сплетения в режиме T2-STIR и DTI и/или гипертрофия (утолщение) спинальных нервов, стволов плечевого сплетения выявляется у 40-60% пациентов с ММН [1-6, 37-39].

- **Рекомендуется** проведение УЗИ периферических нервов и стволов плечевых сплетений у пациентов с подозрением на ММН, у которых результаты ЭНМГ-исследования не полностью соответствуют электрофизиологическим критериям ММН (EFNS/PNS, 2010), с целью повышения достоверности диагностики [40-48].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** УЗИ не входит в поддерживающие диагностические критерии болезни (Таблица 2), однако к настоящему времени получено достаточно доказательств высокой информативности УЗИ при ММН [45, 47]. У пациентов с ММН в 60-80% случаев выявляется неравномерное (асимметричное, преобладающее в проксимальных отделах) увеличение площади поперечного сечения периферических нервов рук вне зон туннелей, спинальных нервов и стволов плечевых сплетений, а также наличие интраневральных УЗ-изменений по типу увеличения отдельных фасцикул, чередования гипо- и гиперэхогенных увеличенных фасцикул [40-48]. Отсутствие изменений при УЗ-исследовании не исключает ММН. На фоне проведения ВВИТ возможна нормализация УЗ-картины [45, 47].

- **Рекомендуется** при постановке диагноза "ММН" по совокупности клинических и параклинических данных определять категорию диагноза EFNS/PNS (2010) с целью повышения достоверности диагностики (Таблица 4) [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Таблица 4. Категории диагноза ММН (EFNS/PNS, 2010) [1].**

<p><b><i>Достоверный диагноз ММН</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Клинические критерии 1, 2 и 8-11 (Таблица 1); и электрофизиологические критерии 1 и 3 при исследовании одного нерва (Таблица 3).</li> </ul>
<p><b><i>Вероятный диагноз ММН</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Клинические критерии 1, 2 и 8-11 (Таблица 1); и электрофизиологические критерии 2 и 3 при исследовании двух нервов (Таблица 3);</li> <li>Клинические критерии 1, 2 и 8-11 (Таблица 1); и электрофизиологические критерии 2 и 3 при исследовании одного нерва (Таблица 3); и как минимум два поддерживающих критерия (Таблица 2).</li> </ul>
<p><b><i>Возможный диагноз ММН</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Клинические критерии 1, 2 и 8-11 (Таблица 1); и нормальные показатели проводящей функции сенсорных волокон; и поддерживающий критерий 4 (Таблица 2);</li> <li>Клинический критерий 1 при наличии симптомов поражения в области иннервации только одного нерва, клинические критерии 2 и 8-11 (Таблица 1); и электрофизиологические критерии 1 или 2 и 3, регистрируемые в одном нерве (Таблица 3).</li> </ul>

## **2.5. Иные диагностические исследования**

- Рекомендуется** проводить дифференциальную диагностику с другими фенотипически схожими неврологическими заболеваниями пациентам с медленно прогрессирующим безболевым верхним, вялым, дистальным моно- или асимметричным парапарезом с целью уточнения диагноза (Приложение Г1) [1-6, 49-55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Доказана эффективность единственного метода патогенетической терапии ММН - внутривенной высокодозной иммунотерапии (ВВИТ) препаратами иммуноглобулина человека нормального\*\*# [1-6, 9-14, 56-64]. При ММН препараты иммуноглобулина человека нормального\*\*# назначаются off-label - в инструкции к препарату для внутривенного и для подкожного введения в перечне показаний отсутствует диагноз "Мультифокальная моторная нейропатия" (Приложение А3) [65-67]. В этой связи при ММН назначение ВВИГ и подкожного иммуноглобулина в РФ аргументируется следующими правовыми документами:

- подписание пациентом с диагнозом "ММН" информированного согласия на назначение лекарства off-label;
- оформление рекомендаций по назначению препарата off-label через врачебную комиссию (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"; Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 5 мая 2012 г. N 502н г. Москва "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации");
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 09 августа 2005 года N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.09.2005 N 6972).

#### **3.1 Патогенетическая терапия**

- **Рекомендуется** назначать ВВИТ препаратами иммуноглобулина человека нормального\*\*# всем пациентам с установленным диагнозом ММН с целью патогенетической терапии заболевания (см. 3.1.1.) [1-6, 9-14, 56-64].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** *в случае, если ВВИТ не проводится (задержка в постановке диагноза, нет возможности проведения лечения), двигательный дефицит неуклонно нарастает, патологический процесс распространяется (генерализуется), развивается необратимое повреждение аксонов двигательных волокон. Вследствие*

*этого эффективность ВВИТ, если лечение отсрочено, значительно снижается [56-58, 68-70].*

- **Не рекомендуется** назначать глюкокортикостероидные препараты пациентам с ММН [1-6, 9-14, 56-64, 71].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** проведение высокообъемного терапевтического плазмафереза пациентам с ММН [1-6, 9-14, 56-64, 72-74].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 5)

### **3.1.1 Внутривенная высокодозная иммунотерапия (ВВИТ)**

- **Рекомендуется** перед проведением первого курса ВВИТ исследование уровня IgA в сыворотке крови пациентам с ММН с целью выявления IgA-иммунодефицита [75-77].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарий:** *тяжелые анафилактические реакции на фоне применения препаратов ВВИГ очень редкое, но жизнеугрожающее явление. Обычно они развиваются у пациентов с дефицитом IgA в результате взаимодействия его собственных антител (IgG или реже IgE) и IgA в препарате человеческого ВВИГ. Уровень IgA, при котором состояние определяется как IgA-иммунодефицит, составляет в среднем < 7 мг/дл (0,07 г/л; 5–10 мг/дл). При уровне IgA > 7 мг/дл, но в 2 раза ниже нормальных значений, состояние может быть расценено как частичный дефицит IgA. Риск нежелательных эффектов при дефиците IgA не является абсолютным противопоказанием для терапии. В таких случаях рекомендуется проводить премедикацию; вводить препарат ВВИГ, содержащий наименьшее количество IgA; не превышать рекомендуемую в инструкции скорость введения препарата [75-77].*

- **Рекомендуется** проведение стартовой ВВИТ препаратами иммуноглобулина человека нормального\*\*# (Приложение А3) с содержанием иммуноглобулина класса G не менее 95% в курсовой суммарной дозе 2 г/кг веса пациентам с ММН с целью патогенетической терапии [1-6, 9-14, 56-64].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2)



**Комментарии:** *стартовое введение ВВИГ проводят в условиях круглосуточного стационара в режиме ежедневных инфузий в дозе 0.4 г/кг/сутки в течение 5 дней (5% p-p) или 3 дней (10% p-p) (суммарно не меньше 2 г/кг) [1, 75, 76].*

- **Рекомендуется** длительная регулярная терапия препаратами ВВИГ\*\*# с содержанием иммуноглобулина класса G не менее 95% пациентам с ММН, ответившим на первый курс ВВИТ, с целью поддержания достигнутого терапевтического эффекта [1-6, 9-14, 56-64].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *при ММН в поддерживающем режиме ВВИГ\*\*# можно вводить в круглосуточном или дневном стационаре, а также в домашних условиях по схемам [1-6, 9-14, 56-64]:*

- *суммарная доза 1 г/кг, введение за 2-3 дня, кратность введения каждые 2-4 недели;*
- *суммарная доза 2 г/кг, введение за 3-5 дня, кратность введения - каждые 1-2 месяца.*

*Пациентам с ММН требуется длительная (в течение многих лет), непрерывная поддерживающая ВВИТ. При нарушении режима введения ВВИГ или резкой отмене терапии возможно быстрое нарастание двигательного дефицита.*

- **Рекомендуется** при проведении патогенетической терапии ММН отдавать предпочтение 10% растворам иммуноглобулина человека нормального\*\*# с целью уменьшения объема инфузий [75, 76, 78, 79].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *применение 10% растворов ВВИГ позволяет уменьшить общий объем вводимой жидкости, что актуально для высокодозной терапии в целом и имеет решающее значение у беременных женщин, пациентов с сердечно-сосудистой, почечной патологией, а также в случаях, требующих ограничения общего объема инфузий [75, 76, 78, 79].*

### **3.1.2 Поддерживающая иммунотерапия подкожным иммуноглобулином**

- **Рекомендуется** длительная регулярная терапия подкожным иммуноглобулином человека нормальным\*\*# пациентам с ММН, ответившим на стартовую ВВИТ в суммарной дозе 2 г/кг, с целью поддержания достигнутого терапевтического эффекта (Приложение А3) [80-88].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *в поддерживающем режиме при ММН иммуноглобулин человека нормальный\*\*# можно вводить подкожно в эквивалентных поддерживающей ВВИТ дозах [80-88]. Подкожное введение иммуноглобулина может проводиться в условиях дневного стационара или в домашних условиях по схемам:*

- *по 0.2 г/кг подкожного иммуноглобулина 2 раза в неделю (суммарная доза в месяц - 1 г/кг) или*
- *по 0.4 г/кг подкожного иммуноглобулина 1 раз в неделю (суммарная доза в месяц - 1 г/кг) или по индивидуальному графику.*

### **3.1.3 Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия**

- **Рекомендуется** при неэффективности или снижении эффективности ВВИТ проведение иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии пациентам с достоверным диагнозом ММН с целью патогенетического лечения [1-6, 9-14, 89].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *клинические исследования при ММН проводились для микофенолата мофетила\*\*# [90, 91], интерферона бета-1а\*\*# [92, 93], метатрексата\*\*# [94], циклоспорина\*\*# [95], циклофосфамида\*\*# [96-98] и ритуксимаба \*\*# [99, 100]. На момент разработки данных рекомендаций нет исследований с достаточным уровнем доказательности для рекомендации того или иного препарата [1, 89].*

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

- **Рекомендуется** проведение медицинской реабилитации пациентам с ММН с целью поддержания функционального статуса и профилактики контрактур суставов [1-6, 9-14, 101, 102].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *показаны следующие методы восстановительной терапии: лечебная физкультура, электромиостимуляция паретичных мышц, лечение положением, кинезиотейпирование, применение различных вспомогательных устройств и технических средств (ортезов, дополнительной опоры и т.п.). Процесс реабилитации при ММН должен осуществляться непрерывно в поддерживающем режиме [101, 102].*

##### **4.1 Санаторно-курортное лечение, методы медицинской реабилитации, основанные на использовании природных лечебных факторов**

Методы санаторно-курортного лечения при ММН не разработаны [1]. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2021 г. № 557н «Об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, медицинских показаний и противопоказаний к их применению в лечебно-профилактических целях» применение природных лечебных ресурсов при ММН не показано [109]. В случае наличия у санаторно-курортной организации лицензии на медицинскую реабилитацию:

- **Рекомендуется** проведение медицинской реабилитации пациентам с ММН с целью поддержания функционального статуса и профилактики контрактур суставов [1-6, 9-14, 101, 102].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *показаны следующие методы восстановительной терапии: лечебная физкультура, электромиостимуляция паретичных мышц, лечение положением, кинезиотейпирование, применение различных вспомогательных устройств и технических средств (ортезов, дополнительной опоры и т.п.).*

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы профилактики развития ММН не разработаны.

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение невролога пациентам с ММН с целью оценки динамики болезни и коррекции поддерживающей терапии [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *пациентам с ММН, получающих поддерживающую ВВИТ, в случае стабильного состояния возможно посещение невролога раз в 3-6 месяцев или по необходимости. По показаниям на любом этапе течения болезни рекомендована медико-социальная экспертиза для установления группы инвалидности.*

## 6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) *Экстренная госпитализация* (круглосуточный стационар) пациентам с ММН не показана;
- 2) *Плановая госпитализация* (круглосуточный стационар) показана пациентам с ММН для проведения обследования (в частности, люмбальной пункции), стартовой или поддерживающей ВВИТ. Поддерживающая патогенетическая терапия, симптоматическая терапия и реабилитация могут осуществляться в том числе в дневном стационаре или в домашних условиях.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) Выполнение в полном объеме патогенетической терапии и реабилитационных мероприятий; стабильное состояние пациента, отсутствие нарушений витальных функций.

Показания к медицинской реабилитации в санаторно-курортных организациях:

- 1) В случае наличия у санаторно-курортной организации лицензии на медицинскую реабилитацию, медицинская помощь пациентам с ММН организуется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 788н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых" [110].

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Своевременная постановка диагноза и инициация патогенетической терапии (ВВИТ) при ММН предупреждают развитие необратимой дегенерации аксонов моторных волокон, что в свою очередь минимизирует инвалидизацию и связано с наиболее благоприятным пятилетним прогнозом [103-108]. Задержка диагноза, прогрессирующее течение, недостаточный ответ на ВВИТ, а также сопутствующие соматические заболевания, пожилой возраст могут быть неблагоприятными факторами прогноза [103-108]. При долгосрочном наблюдении в большинстве случаев наблюдается различная степень инвалидизации [105-107].

Тактика ведения при ММН, ассоциированной с хроническими соматическими и инфекционными болезнями (например, ВИЧ-инфекцией), аналогична тактике лечения при их отсутствии (разделы 3, 4) [1, 2, 4-6, 12, 14]. При беременности наличие ММН не является показанием для прерывания патогенетического и восстановительного лечения (разделы 3, 4). Выбор способа родоразрешения проводится в индивидуальном порядке по совокупности всех факторов [1, 2, 4-6, 12, 14].

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено сопоставление клинической картины с диагностическими критериями MMH EFNS/PNS, 2010	C	5
2.	Выполнено ЭНМГ-исследование, результаты сопоставлены с электрофизиологическими критериями MMH EFNS/PNS, 2010	C	5
3.	Выполнен анализ крови на уровень IgM антител к GM1-ганглиозидам	C	5
4.	Выполнен общий анализ ликвора	C	5
5.	Выполнена магнитно-резонансная томография плечевых сплетений	C	5
6.	Выполнено ультразвуковое исследование периферических нервов	C	5
7.	Проведена стартовая ВВИТ препаратами иммуноглобулина человека нормального с содержанием IgG не менее 95% в курсовой дозе 2 г/кг	B	2
8.	Проводится поддерживающая ВВИТ препаратами иммуноглобулина человека нормального с содержанием IgG не менее 95% в режиме 1 г/кг раз в 2-4 недели или 2 г/кг раз в 1-2 месяца	C	5
9	Проводится поддерживающая терапия подкожным ИГ в эквивалентных поддерживающей ВВИТ дозах	C	5

## Список литературы

1. 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;15:295–301.
2. Beadon K, Guimarães-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2018;31(5):559-564.
3. Hameed S, Cascella M. Multifocal Motor Neuropathy (MMN). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-2020 Feb 7.
4. Nobile-Orazio E, Gallia F. Multifocal motor neuropathy: current therapies and novel strategies. *Drugs.* 2013;73:397–406.
5. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *Journal of Neuroimmunology* 2001;115(1-2):4-18.
6. Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020 Feb;91(2):140-148.
7. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):31.
8. Léger JM, Guimarães-Costa R, Iancu Ferfoglita R. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(3):109-22.
9. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:567-76.
10. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:48–58.
11. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology.* 2007;69:1680–1687.
12. Meuth SG, Kleinschmitz C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol.* 2010;63(4):193-204.
13. Perez E. E., Orange J. S., Bonilla F. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):S1–S46.
14. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, et al. Multifocal motor neuropathy: clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002;72:761–766.

15. Harschnitz O., Jongbloed B.A., Franssen H., et al. MMN: from immunological cross-talk to conduction block. *J Clin Immunol.* 2014;34(1):112-9.
16. Fehmi J., Scherer S.S., Willison H.J. Nodes, paranodes and neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(1):61-71.
17. Miyashiro A, Matsui N, Shimatani Y, et al. Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan. *Muscle Nerv.* 2013;49:357–361.
18. Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol.* 2014;21:28–33.
19. Löscher WN, Oberreiter EM, Erdler M, et al. Multifocal motor neuropathy in Austria: a nationwide survey of clinical features and response to treatment. *J Neurol.* 2018;265(12):2834-2840.
20. Maeda H, Ishii R, Kusunoki S, Chiyonobu T. Childhood-onset multifocal motor neuropathy with IgM antibodies to GM2 and GalNac-GD1a. *Brain Dev.* 2020;42(1):88-92.
21. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve.* 2000;23(6):900-8.
22. Wang HF, Yang F, Cui F, et al. Analysis of the clinical and electrophysiological characteristics of multifocal motor neuropathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017;56(11):842-845.
23. Galassi G, Albertini G, Valzania F, Barbieri A. Cranial nerve involvement as presenting sign of multifocal motor neuropathy. *J Clin Neurosci.* 2012;19(12):1733-5.
24. Beydoun SR, Copeland D. Bilateral phrenic neuropathy as a presenting feature of multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle & Nerve* 2000;23(4):556-9.
25. Axelsson G, Liedholm LJ. Multifocal motor neuropathy--unusual cause of hypoglossal palsy. *Lakartidningen.* 2002;99(13):1448-50.
26. Dubuisson NJ, Van Pesch V, Van Den Bergh PYK. Cramp-fasciculation syndrome associated with monofocal motor neuropathy. *Muscle Nerve.* 2017;56(4):828-832.
27. Ivanovski T, Miralles F. Differential weakness of finger extensor muscles: A clinical pattern of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve.* 2017;55(3):433-437.
28. Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Antiganglioside antibodies in neurological diseases. *J Neurol Sci.* 2020;408:116576.
29. Taylor BV, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. *Neurology* 1996;47(1):951-5.
30. Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, et al. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2014;85:754–758.



31. Cats EA, Jacobs BC, Yuki N, et al. Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology*. 2010;75(22):1961-7.
32. Preston D.C., Shapiro B.E. *Electromyography and neuromuscular disorders* (Third Edition). Elsevier Health Sciences; 2012; pp. 664.
33. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV Jr. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle and Nerve* 2003;27(1):117-21.
34. Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, et al. Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997;48:700–707.
35. Li Y, Niu J, Liu T, Guan Y, Wu S, Ding Q, Cui L, Liu M. Motor conduction block and conduction velocity in Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. *J Clin Neurosci*. 2019;67:10-13.
36. Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology*. 2006;67:592–596.
37. Es HW, Berg LH, Franssen H, Witkamp TD, Ramos LM, Notermans NC, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997;48(5):1218-24.
38. Corazza G, Le Corroller T, Grapperon AM, et al. Comparison of MRI and motor evoked potential with triple stimulation technique for the detection of brachial plexus abnormalities in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*. 2020;61(3):325-329.
39. Echaniz-Laguna A, Dietemann J-L. Neurological picture. Seeing the blocks: MRI of the brachial plexus in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2011;82:728–728.
40. Jongbloed BA, Haakma W, Goedee HS, et al. Comparative study of peripheral nerve MRI and ultrasound in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1133-1135.
41. Grimm A, Décard BF, Athanasopoulou I, et al. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol*. 2015;262:870–880.
42. Kerasnoudis A, Pitarokoili K., Haghikia A. et al. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve*, 2016; 54:5; 864-871.
43. Zaidman C.M., Harms M.B., Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol*. 2013; 260(12):3115-21.
44. Oudeman J, Eftimov F, Strijkers GJ, et al. Diagnostic accuracy of MRI and ultrasound in chronic immune-mediated neuropathies. *Neurology*. 2020;94(1):e62-e74.

45. Breiner A, Ebadi H, Bril V, Barnett C, Katzberg HD. Ultrasound in Multifocal Motor Neuropathy: Clinical and Electrophysiological Correlations. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2019;20(4):165-172.
46. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни.* 2016;6(1):63-73. [Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Nerve sonography in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases.* 2016;6(1):63-73. (In Russ.)]
47. Li Y, Niu J, Liu T, et al. Conduction Block and Nerve Cross-Sectional Area in Multifocal Motor Neuropathy. *Front Neurol.* 2019;10:1055.
48. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound improves detection of treatment-responsive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology.* 2020 Jan 20. pii: 10.1212/WNL.0000000000008978.
49. Hend Azhary, Muhammad U., Farooq M.U., Bhanushali M. et al. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management // *Am Fam Physician.* 2010; 81 (7): 887–892.
50. Imreova H., Pura M. Differential diagnosis of peripheral neuropathy // *Cas Lek Cesk.* 2005; 144 (9): 628–635.
51. Bentes C, Carvalho M, Evangelista T, Sales-Luis ML. Multifocal motor neuropathy mimicking motor neuron disease: nine cases. *Journal of the Neurological Sciences* 1999;169(1-2):76-9.
52. Andreisek G. Can MR Neurography Differentiate between Amyotrophic Lateral Sclerosis and Multifocal Motor Neuropathy? *Radiology.* 2019;292(1):157-158.
53. Gilchrist JM, Dandapat S. Neuromuscular Mimics of Entrapment Neuropathies of Upper Extremities. *Hand (N Y).* 2020 Feb 5:1558944719898801.
54. Beydoun SR. Multifocal motor neuropathy with conduction block misdiagnosed as multiple entrapment neuropathies. *Muscle & Nerve* 1998;21(6):813-5.
55. Fischer D, Reimann J, Schröder R, Schmidt S. Multifocal motor neuropathy: diagnosis and differential diagnosis. *Nervenarzt.* 2002 Dec;73(12):1153-9.
56. Schaik IN, Vermeulen MM, Haan R, Berg LH. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004429.pub2
57. Jinka M, Chaudhry V. Treatment of multifocal motor neuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2014 Feb;16(2):269.

58. Stangel M, Gold R, Pittrow D, et al. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9:165–179.
59. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000;55:1256–1262.
60. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2013;18:321–330.
61. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: a multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;15:219–295.
62. Azulay JP, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994;44:429–432.
63. Leger JM, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001;124:145–153.
64. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1995;59:248–252. doi: 10.1136/jnnp.59.3.248.
65. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002;91(3):339-47.
66. Blanco Reina E, Muñoz García A, Cárdenas Aranzana MJ et al (2017). Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. *Farmacia Hospitalaria*, Vol. 41, N° 4
67. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(11):1385-93.
68. Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* 2002;125(Pt 8):1875-86.
69. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, et al. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology*. 2004;62:666–668. doi: 10.1212/01.WNL.0000110185.23464.A1.
70. Vucic S, Black KR, Chong PST, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*. 2004;63:1264–1269. doi: 10.1212/01.WNL.0000140497.85952.FA.
71. Berg LH, Lokhorst H, Wokke JHJ. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997;48(4):1135.

72. Lehmann HC, Hoffmann FR, Fussshoeller A, Meyer zu Horste G, Hetzel R, Hartung HP, et al. The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;271(1-2):34-9.
73. Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000;68(4):533-5.
74. Carpo M, Cappellari A, Mora G, Pedotti R, Barbieri S, Scarlato G, et al. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998;50(5):1480-2.
75. Bascić-Kes V, Kes P, Zavoreo I, et al. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. *Acta Clin Croat.* 2012 Dec;51(4):673-83.
76. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893–908
77. Rachid R., Bonilla F. A. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):628–34.
78. 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 136–144
79. Herraets IJT, Bakers JNE, van Eijk RPA, Goedee HS, van der Pol WL, van den Berg LH. Human immune globulin 10% with recombinant human hyaluronidase in multifocal motor neuropathy. *J Neurol.* 2019 Nov;266(11):2734-2742. doi: 10.1007/s00415-019-09475-x. Epub 2019 Jul 19. PMID:31325017 Free PMC Article
80. Al-Zuhairy A, Jakobsen J, Andersen H, Sindrup SH, Markvardsen LK. Randomized trial of facilitated subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol.* 2019 Oct;26(10):1289-e82. doi: 10.1111/ene.13978. Epub 2019 May 31. PMID:31021036
81. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur. J. Neurol.* 2009 May;16(5):631-8.
82. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2010 Oct 12;75(15):1377-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f735ce.

83. Christiansen I, Markvardsen LH, Jakobsen J. Comparisons in fluctuation of muscle strength and function in patients with immune-mediated neuropathy treated with intravenous versus subcutaneous immunoglobulin. *Muscle Nerve*. 2018 Apr;57(4):610-614. doi: 10.1002/mus.25967. Epub 2017 Nov 18.
84. Rasutis VM, Katzberg HD, Bril V. High-Dose Subcutaneous Immunoglobulin in Patients With Multifocal Motor Neuropathy: A Nursing Perspective. *J Infus Nurs*. 2017 Sep/Oct;40(5):305-312. doi: 10.1097/NAN.0000000000000240.
85. Markvardsen LH, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin treatment in CIDP and MMN. Efficacy, treatment satisfaction and costs. *J Neurol Sci*. 2017 Jul 15;378:19-25.
86. Katzberg HD, Rasutis V, Bril V. Subcutaneous immunoglobulin for treatment of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*. 2016 Nov;54(5):856-863.
87. Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, Valentino P, Liguori R, Filosto M, Siciliano G, Clerici AM, Lelli S, Marfia GA, Antonini G, Cecconi I, Nobile-Orazio E, Lopiano L; SCIg and Chronic Dysimmune Neuropathies Italian Network. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol*. 2014 Nov;261(11):2159-64. doi: 10.1007/s00415-014-7444-2. Epub 2014 Aug 23.
88. Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, van den Berg LH, van Schaik IN. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2009 Jun;14(2):93-100. doi: 10.1111/j.1529-8027.2009.00218.x.
89. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 4;(3):CD003217.
90. Umapathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. *European Journal of Neurology* 2002;9(6):683-5.
91. Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, Franssen H, Wokke J, Van den Berg L. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain*. 2007 Aug;130(Pt 8):2004-10.
92. Berg-Vos RM, Berg LH, Franssen H, Doorn PA, Merkies IS, Wokke JH. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-beta1a. *Neurology* 2000;54(7):1518-21.
93. Radziwill AJ, Botez SA, Novy J, Kuntzer T. Interferon beta-1a as adjunctive treatment for multifocal motor neuropathy: an open label trial. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2009;14(3):201-2.
94. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Cocito D, Gallia F, Casellato C. Oral methotrexate as adjunctive therapy in patients with multifocal motor neuropathy on chronic IVIg therapy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2009;14(3):203- 5.

95. Nemni R, Santuccio G, Calabrese E, Galardi G, Canal N. Efficacy of cyclosporine in multifocal motor neuropathy. *Journal of Neurology* 2003;250(9):1118- 20.
96. Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile- Orazio E. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997;63(6):765- 9.
97. Brannagan TH 3rd, Alaedini A, Gladstone DE. High- dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory multifocal motor neuropathy. *Muscle & Nerve* 2006;34(2):246- 50.
98. Axelson HW<sup>1</sup>, Oberg G, Askmark H. No benefit of treatment with cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in multifocal motor neuropathy. *Acta Neurol Scand.* 2008 Jun;117(6):432-4. Epub 2007 Dec 12.
99. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscular Disorders* 2009;19(7):473- 5.
100. Chaudhry V, Cornblath DR. An open- label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2010;15(3):196- 201
101. Carter GT. Rehabilitation management of peripheral neuropathy. *Semin Neurol.* 2005 Jun;25(2):229-37.
102. Francis DA, Christopher AT, Beasley BD. Conservative treatment of peripheral neuropathy and neuropathic pain. *Clin Podiatr Med Surg.* 2006 Jul;23(3):509-30.
103. Chia PK, Hung SKY, Hiew FL. Clinical and functional change in multifocal motor neuropathy treated with IVIg. *J Clin Neurosci.* 2019 Nov;69:114-119.
104. Bozovic I, Peric S, Basta I, Kacar A, Nikolic A, Belanovic B, Lavrnjic D, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z. Quality of life in patients with multifocal motor neuropathy from Serbia. *J Neurol Sci.* 2019 Apr 15;399:151-154.
105. Al-Zuhairy A, Sindrup SH, Andersen H, Jakobsen J. A population-based and cross-sectional study of the long-term prognosis in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2019 Mar;24(1):64-71. doi: 10.1111/jns.12311. Epub 2019 Mar 3. PMID: 30746851
106. Van Den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain.* 2002;125:1875–1886.
107. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, Cador F, Blin O, Boucraut J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997;62(4):391- 4.
108. Cats EA, Van Der Pol W-L, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2010;75:818–825.

109. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2021 г. № 557н «Об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, медицинских показаний и противопоказаний к их применению в лечебно-профилактических целях».
110. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 788н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых".

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

- 1) Пирадов Михаил Александрович - доктор медицинских наук, академик Российской Академии Наук, директор ФГБНУ НЦН (Москва);
- 2) Супонева Наталья Александровна - врач-невролог, врач функциональной диагностики, д.м.н., член-корреспондент Российской Академии Наук, руководитель отделения реабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН (Москва);
- 3) Никитин Сергей Сергеевич - врач-невролог, врач функциональной диагностики, д.м.н., профессор, председатель РОО «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва);
- 4) Девликамова Фарида Ильдусовна - врач-невролог, д.м.н., профессор кафедры неврологии Казанской государственной медицинской академии - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заслуженный врач Республики Татарстан, аккредитованный эксперт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по неврологии (Казань);
- 5) Зиновьева Ольга Евгеньевна - врач-невролог, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва);
- 6) Куренков Алексей Львович - врач-невролог, врач функциональной диагностики, д.м.н., заведующий лабораторией нервных болезней у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва);
- 7) Гришина Дарья Александровна - врач-невролог, врач функциональной диагностики, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН (Москва);
- 8) Рачин Андрей Петрович – врач-невролог, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. отделом нейрореабилитации и клинической психологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва).

**Конфликт интересов:** отсутствует у всех членов рабочей группы.



## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неврологи;
2. Врачи функциональной диагностики;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи общей практики (семейные врачи);
5. Врачи-физиотерапевты.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** рабочей группой рассмотрены все публикации по определению, диагностике и лечению ММН в период с 1982 по 2020 гг. Отобраны все системные обзоры по рандомизированным контролируемым исследованиям по лечению ММН, проведена оценка уровней достоверности доказательств (УДД) и убедительности рекомендаций (УУР). Оценка УДД и УУР была проведена в соответствии со шкалами, приведенными в таблицах 1-3 Приложения А2. Литературный поиск производился в базах данных Medline, Кокрановской библиотеке, научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru, Google Scholar, PubMed. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо.

**Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

**Краткая инструкция по применению препарата "Иммуноглобулин человека нормальный" для внутривенного введения.**

**Международное непатентованное название (МНН):** иммуноглобулин человека нормальный\*\*#.

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий. **Состав:** 1 мл раствора содержит: активное вещество - иммуноглобулин G (не менее 95%) эквивалентно общему содержанию белка плазмы крови человека.

**Показания к применению:**

1. Заместительная терапия:
  - Синдромы первичного иммунодефицита;
  - Миеломная болезнь или хронический лимфолейкоз;
  - Врожденная ВИЧ-инфекция с рецидивирующими инфекциями у детей.
2. Иммуномодулирующая терапия:
  - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых и детей;
  - Синдром Гийена-Барре;
  - Болезнь Кавасаки;
  - ВНИМАНИЕ: применение при ММН off-label.
3. Аллогенная трансплантация костного мозга.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; непереносимость или повышенная чувствительность к гомологичным иммуноглобулинам, особенно, в чрезвычайно редких случаях дефицита иммуноглобулина А, когда у пациента присутствуют антитела к иммуноглобулину А.

**Способ применения и дозы:** препарат вводится внутривенно. Перед началом введения температура раствора должна быть доведена до комнатной. Начальная скорость введения - от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 минут. Если препарат хорошо переносится, скорость введения можно постепенно увеличивать максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту. Режим дозирования препарата и продолжительность терапии подбираются индивидуально, в зависимости от показаний, фармакокинетических показателей и клинического ответа у конкретного пациента.

**Расчётная курсовая и ежедневная доза ВВИГ для стартовой ВВИТ\* (2 г/кг) при ММН в зависимости от веса пациента (пятидневный ежедневный курс):**

Вес пациента (кг)	Расчётная курсовая стартовая доза, г (2 г/кг)	Пятидневный курс лечения, количество препарата в сутки (инфузии проводятся ежедневно)				
		1-й день (г)	2-й день (г)	3-й день (г)	4-й день (г)	5-й день (г)
29 - 31	60	10	10	10	15	15
32 - 33	65	10	10	15	15	15
34 - 36	70	10	15	15	15	15
37 - 38	75	15	15	15	15	15
39 - 41	80	15	15	15	15	20
42 - 43	85	15	15	15	20	20
44 - 46	90	15	15	20	20	20
47 - 48	95	15	20	20	20	20
49 - 51	100	20	20	20	20	20
52 - 53	105	20	20	20	20	25
54 - 56	110	20	20	20	25	25
57 - 58	115	20	20	25	25	25
59 - 61	120	20	25	25	25	25
62 - 63	125	25	25	25	25	25
64 - 66	130	25	25	25	25	30
67 - 68	135	25	25	25	30	30
69 - 71	140	25	25	30	30	30
72 - 73	145	25	30	30	30	30
74 - 76	150	30	30	30	30	30
77 - 78	155	30	30	30	30	35
79 - 81	160	30	30	30	35	35
82 - 83	165	30	30	35	35	35
84 - 86	170	30	35	35	35	35
87 - 88	175	35	35	35	35	35
89 - 91	180	35	35	35	35	40
92 - 93	185	35	35	35	40	40
94 - 96	190	35	35	40	40	40
97 - 98	195	35	40	40	40	40
99 - 101	200	40	40	40	40	40
102 - 103	205	40	40	40	40	45
104 - 106	210	40	40	40	45	45
107 - 108	215	40	40	45	45	45
109 - 111	220	40	45	45	45	45
112 - 113	225	45	45	45	45	45
114 - 116	230	45	45	45	45	50
117 - 118	235	45	45	45	50	50
119 - 121	240	45	45	50	50	50

\* поддерживающие инфузии ВВИГ (суммарно 1 г/кг) проводятся ежедневно в течение не более 3 дней один раз в 2-4 недели.

**Побочное действие:** при внутривенном введении иммуноглобулина развитие побочных явлений зависит от величины дозы и скорости введения препарата. Наиболее часто регистрируются ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ): со стороны иммунной системы - реакции гиперчувствительности; со стороны нервной системы - головная боль; со стороны желудочно-кишечного тракта - тошнота.

**Передозировка (симптомы):** задержка воды в организме, повышение вязкости крови (особенно у пациентов с нарушением функции почек или в пожилом возрасте).

**Особые указания:** в связи с тем, что развитие некоторых побочных эффектов может быть связано со скоростью введения препарата, следует строго выполнять указания, приведенные в разделе «Способ применения и дозы». Во время введения препарата следует тщательно контролировать состояние пациента. В случае возникновения побочных эффектов следует уменьшить скорость введения препарата или полностью его прекратить. Препарат не оказывает какого-либо воздействия на способность управлять автомобилем или выполнять работу, требующую повышенной концентрации внимания и психомоторной реакции.

**Срок годности:**

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения:**

Хранить при температуре от 2 до 8°C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

**Краткая инструкция по применению препарата "Иммуноглобулин человека нормальный" для подкожного введения.**

**Международное наименование:** иммуноглобулин человека нормальный\*\*#.

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения.

**Состав:** 1 мл препарата содержит: действующее вещество - белки плазмы человека, из которых иммуноглобулина G не менее 98% - 200 мг.

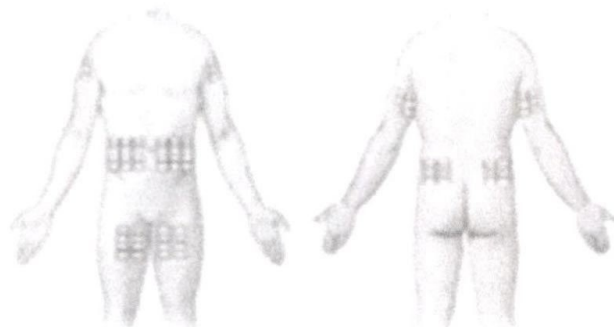
**Примечание:** каждый флакон с 50 мл раствора содержит: 10 г белка плазмы человека.

**Показания к применению:** заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (в возрасте 0-18 лет) при синдромах первичного иммунодефицита с нарушениями выработки антител. ВНИМАНИЕ: применение при ММН off-label.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; гиперпролинемия типа I или II.

**Режим дозирования:** для каждого пациента может потребоваться индивидуальный подбор дозы в зависимости от фармакокинетического и клинического ответа и минимальных уровней IgG в сыворотке крови.

**Способ применения:** препарат следует вводить только подкожно! Внутрисосудистое введение препарата запрещено. Рекомендуемые места введения: область живота, бедер, верхняя часть плеча и латеральная поверхность таза и бедра.



Рекомендованная начальная скорость введения препарата зависит от индивидуальной потребности пациента и не должна превышать 15 мл/час/место введения. В случае хорошей переносимости скорость введения может быть постепенно увеличена до 25 мл/час/место введения. Можно использовать инфузионные помпы, подходящие для подкожного введения иммуноглобулинов. Объем препарата, вводимого в разные места введения, может варьироваться. У взрослых дозы, превышающие 30 мл, можно делить в зависимости от предпочтений пациента. Ограничения по числу мест инфузий отсутствуют. Места инъекций следует располагать на расстоянии не менее 5 см друг от друга.

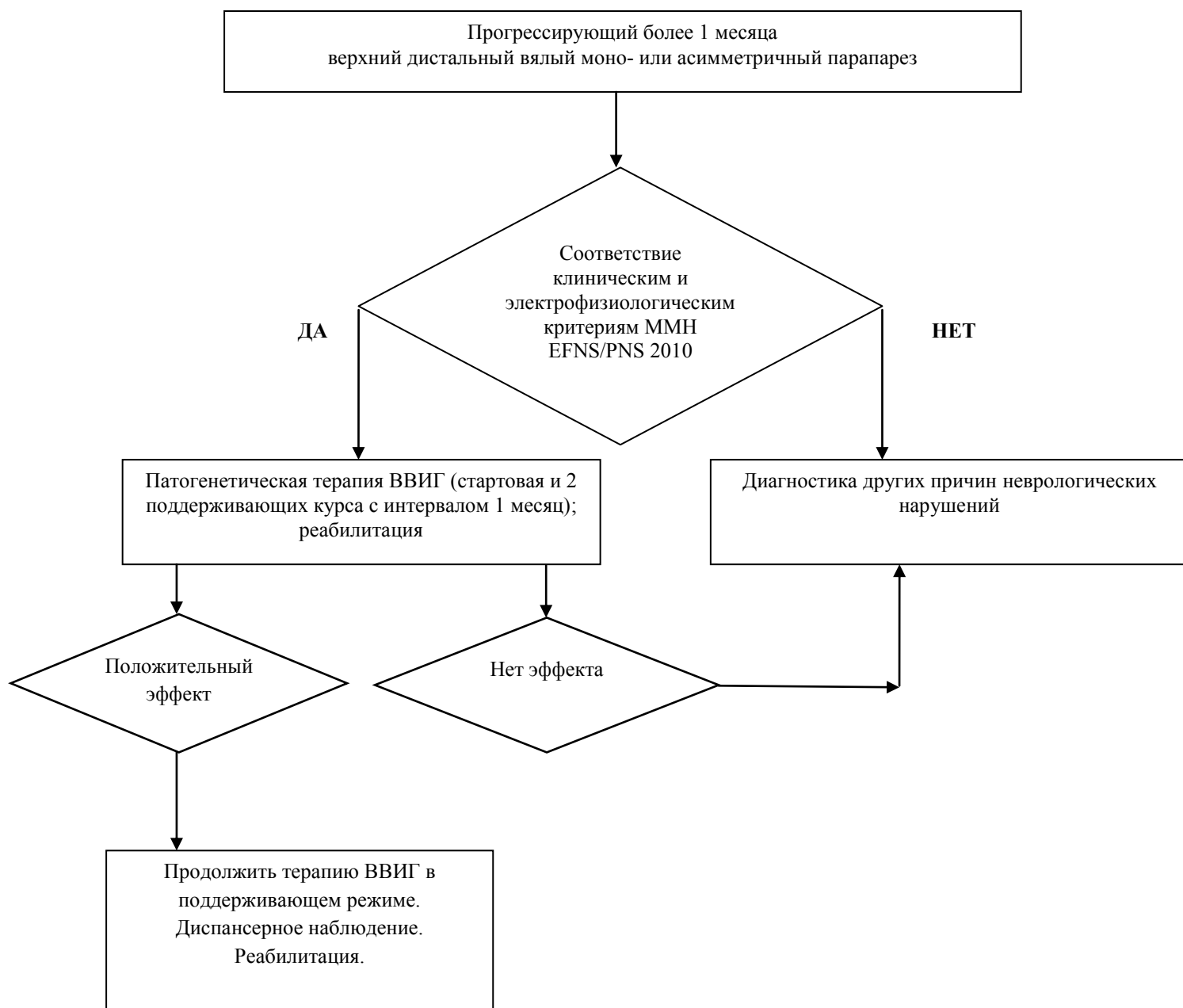
Подкожное введение при лечении в домашних условиях на начальных этапах должен проводить и контролировать медицинский работник. Пациент и/или лицо, осуществляющее уход, должны быть информированы по технике проведения инфузии, правилам ведения дневника лечения и о мерах, необходимых в случае развития нежелательных реакций любой степени тяжести.

Перед введением температуру раствора препарат необходимо довести до комнатной или до температуры тела.

**Побочные действия:** озноб, головная боль, лихорадка, рвота, аллергические реакции, тошнота, артралгия, низкое артериальное давление и умеренная боль в спине. Также возможны реакции в месте введения: отек, болезненность, покраснение, уплотнение, местное повышение температуры, зуд, гематома и сыпь.

**Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

## Приложение Б. Алгоритм действий врача



## **Приложение В. Информация для пациента**

### **Определение и эпидемиология**

Мультифокальная моторная нейропатия (ММН) - редкое хроническое заболевание периферических нервов аутоиммунного генеза, при котором изолированно поражаются двигательные нервные волокна. Распространенность ММН в мире составляет до 0,4-2 случаев на 100 000 человек. Мужчины заболевают несколько чаще женщин. Пик заболеваемости ММН приходится на трудоспособный возраст (30-50 лет).

### **Этиология**

В основе болезни лежит нарушение иммунного ответа, в результате чего иммунная система ошибочно поражает аксоны собственных двигательных волокон периферических нервов. Нарушение функции двигательных волокон является причиной слабости мышц. Точная пусковая причина нарушения иммунного ответа и отдельные детали развития ММН до сих пор не установлены. Четких провокаторов и факторов риска развития заболевания нет. ММН - ненаследственное и не контагиозное заболевание.

### **Симптомы ММН**

ММН обычно начинается с постепенного развития мышечной слабости в одной руке, реже в двух руках и крайне редко в ногах. Нарушение чувствительности, болевой синдром отсутствуют. Более чем в половине случаев развиваются мышечные спазмы и непроизвольные подергивания. Поражение двигательных волокон черепных нервов, ответственных за движение глаз, мышц лица, жевание, глотание и речь не отмечается. Тазовые функции не нарушаются. Течение болезни медленно прогрессирующее, иногда волнообразное. Похудание мышц (гипо- или атрофия) характерны только для поздних стадий болезни, часто у пациентов, не получавших лечение. Признаков поражения центральной нервной системы нет.

### **Диагностика ММН**

В настоящий момент разработаны четкие диагностические критерии ММН (EFNS/PNS 2010). Согласно этим критериям достаточно анализа истории развития болезни, неврологического осмотра и проведения электронейромиографии, которая позволяет обнаружить *блоки проведения по двигательным волокнам периферических нервов в местах, нетипичных для их компрессии* (вне туннелей). Исследование чувствительных волокон периферических нервов не выявляет отклонений от нормы.

Однако на практике могут возникать трудности в постановке диагноза. В этих ситуациях требуется расширение списка обследований для исключения других



возможных причин неврологических нарушений (например, при сахарном диабете, ревматоидном артрите, вертеброгенной миелопатии и др.):

- рутинные анализы крови и мочи;
- определение антител к ганглиозидам периферических нервов (обнаруживаются у 50% пациентов ММН);
- МРТ позвоночника и спинного мозга;
- УЗИ периферических нервов и МРТ плечевых сплетений, которые помогают подтвердить диагноз ММН и исключить иную патологию;
- генетический анализ для исключения возможных наследственных причин нейропатии.

### **Лечение ММН**

Для снижения и контроля патологической иммунной атаки при ММН разработано патогенетическое лечение - *высокодозная терапия препаратами внутривенного человеческого иммуноглобулина (ВВИГ)*. ВВИГ высокоэффективны и безопасны. Однако диагноз "ММН" в инструкции к препаратам ВВИГ в показаниях к применению не значится. В нашей стране и во всем мире ВВИГ при ММН используются по принципу off-label (англ. "off" - за пределами, "label" - инструкция) - т.е. применение препарата по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции (например, возрастной группы) или по иным параметрам применения, не упомянутым в утверждённой инструкции (определение американского Управления по контролю качества продуктов и лекарств (FDA), 1997).

Лечение заключается в ежемесячном внутривенном или подкожном введении ИГ. В дальнейшем частота введения лекарства может варьировать в зависимости от ответа на лечение. Важен правильный выбор препарата. Перед началом лечения необходимо обследование с определением содержания IgA в крови для предотвращения нежелательных реакций во время терапии. Восстановительное лечение при ММН должно проводиться в поддерживающем режиме. Ни один из известных на сегодняшний день препаратов не излечивает ММН, однако ИГ позволяют снизить активность болезни, предупредить дальнейшее ухудшение, уменьшить выраженность симптомов.

### **Общие рекомендации**

В течение жизни рекомендуется: избегать чрезмерных физических нагрузок; исключить инсоляцию и тепловые процедуры; ограничить прием алкоголя и любых других нейротоксических препаратов; придерживаться принципов непрерывной реабилитации. Продолжительность жизни пациентов с ММН не отличается от здоровых людей. Крайне важным для прогноза является своевременное назначение лечения, тщательное наблюдение за пациентом и эффектом проводимой терапии.

## Приложение Г1. Дифференциальная диагностика ММН с фенотипически схожими неврологическими заболеваниями

Заболевание	Клинические особенности	Параклинические особенности
<b>1) Дезиммунные нейропатии</b>		
Атипичная форма ХВДП (синдром Льюиса-Самнера)	Отмечаются не характерные для ММН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• субъективные и объективные чувствительные нарушения</li> </ul>	При ЭНМГ регистрируются не характерные для ММН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• поражение чувствительных нервов</li> <li>• замедление СРВм</li> </ul>
<b>2) Подострые и хронические множественные нейропатии при системных и инфекционных болезнях</b>		
Васкулит-ассоциированные множественные нейропатии  Саркоидоз-ассоциированные множественные нейропатии  Нейролимфоматоз  Нейроборрелиоз  Лепра	Отмечаются не характерные для ММН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• быстрое прогрессирование нарушений</li> <li>• наличие чувствительных нарушений</li> <li>• наличие нейропатического болевого синдрома</li> <li>• вовлечение ЧН и ЦНС</li> <li>• общесоматические нарушения: лихорадка, снижение массы тела, геморрагический кожный синдром и т.д.</li> <li>• сопутствующая (поли-) органная патология</li> </ul>	При ЭНМГ регистрируются не характерные для ММН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• поражение как двигательных, так и чувствительных нервов</li> <li>• отсутствие БП</li> </ul> При лабораторном обследовании выявляются не характерные для ММН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• изменение параметров общего и биохимического анализов крови</li> <li>• более значимые изменения в ликворе</li> </ul>
<b>3) Хронические множественные компрессионные нейропатии при соматических болезнях</b>		
Множественные компрессионные мононейропатии при	Отмечаются не характерные для ММН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие чувствительных</li> </ul>	При ЭНМГ регистрируются не характерные для ММН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• локальные нарушения</li> </ul>

сахарном диабете, ревматоидном артрите, нарушении функции щитовидной железы и т.д.	<p>нарушений</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие нейропатического болевого синдрома</li> <li>• сопутствующая органная патология.</li> </ul>	<p>проведения возбуждения по нервам на уровне туннелей</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• поражение как двигательных, так и чувствительных нервов.</li> </ul> <p>При лабораторном обследовании выявляются не характерные для ММН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• изменение параметров общего и биохимического анализов крови, ревмо-проб, ТТГ и т.д.</li> </ul>
<b>4) Наследственные нейропатии</b>		
Наследственная нейропатия со склонностью к параличам сдавления	<p>Отмечаются не характерные для ММН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• отягощенный семейный анамнез</li> <li>• дебют неврологических нарушений часто связан с длительными статическими позами или незначительными травмами</li> <li>• наличие чувствительных нарушений</li> </ul>	<p>При ЭНМГ регистрируются не характерные для ММН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• локальные нарушения проведения возбуждения по нервам на уровне туннелей</li> <li>• поражение как двигательных, так и чувствительных нервов</li> <li>• регистрируются БП в типичных для невралной компрессии местах (на уровне туннелей)</li> </ul>
<b>5) Болезни двигательного нейрона</b>		
Боковой амиотрофический склероз	<p>Отмечаются не характерные для ММН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• неуклонное прогрессирование</li> <li>• феномен "расщепленной" руки</li> <li>• наличие пирамидной симптоматики</li> <li>• вовлечение бульбарной мускулатуры, мышц шеи, спины, снижение массы тела</li> </ul>	<p>При ЭНМГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• выявляется генерализованный ДРП, в том числе в бульбарных, трапециевидных и паравerteбральных мышцах;</li> <li>• БП не регистрируются.</li> </ul> <p>При УЗИ/МРТ стволов плечевого сплетения и нервов в отличии от ММН изменения не выявляются.</p>

Болезнь Хираяма	<p>Отмечаются не характерные для ММН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• обратный феномен "расщепленной" руки</li> </ul>	<p>При ЭНМГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• БП не регистрируются;</li> <li>• выявляется текущий ДРП в паравертебральных мышцах на уровне пораженного сегмента и в пораженных миотомах.</li> </ul> <p>При УЗИ/МРТ стволов плечевого сплетения и нервов в отличие от ММН изменения не выявляются.</p> <p>При МРТ шейного отдела позвоночника регистрируются характерные для болезни Хираяма изменения.</p>
Вертеброгенная цервикальная миелопатия и др.	<p>Отмечаются не характерные для ММН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• боль в шейном отделе позвоночника</li> <li>• проводниковые двигательные и чувствительные нарушения</li> <li>• нарушение функции тазовых органов</li> </ul>	<p>При ЭНМГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• БП не регистрируются;</li> <li>• выявляется текущий ДРП в паравертебральных мышцах на уровне пораженного сегмента.</li> </ul> <p>При УЗИ/МРТ стволов плечевого сплетения и нервов в отличие от ММН изменения не выявляются.</p> <p>При МРТ шейного отдела позвоночника регистрируются характерные для вертеброгенной миелопатии изменения.</p>
<b>6) Болезни мышц, каналопатии с преимущественным поражением мышц рук</b>		
<p>Дистальная миопатия</p> <p>Веландер</p> <p>Миозит с включениями</p>	<p>Отмечаются не характерные для ММН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• большее вовлечение мышц предплечий</li> <li>• клинические признаки поражения (парез мышц) не соответствуют зоне иннервации нерва (-ов)</li> </ul>	<p>При ЭНМГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие БП</li> <li>• наличие ЭМГ-признаков первичного поражения мышц.</li> </ul> <p>При нейровизуализации стволов плечевого сплетения и нервов (УЗИ, МРТ) нет изменений.</p>

Дистрофическая миотония 1 типа	<p>Отмечаются не характерные для ММН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вовлечение мышц лица, бульбарной мускулатуры, дистальных мышц конечностей</li> <li>• миотонические феномены</li> <li>• сопутствующая (поли-) органная патология: катаракта, сахарный диабет, патология сердца и др.</li> </ul>	<p>При ЭНМГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• БП не регистрируются</li> <li>• выявляются ЭМГ-признаки первичного поражения мышц, миотонические разряды</li> </ul>
--------------------------------	---	---

*Примечание:* ММН - мультифокальная моторная нейропатия; ХВДП - хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; ЭНМГ - электронейромиография, ЭМГ - электромиография; БП - блок проведения; СРВм - скорость распространения возбуждения по моторным волокнам; ДРП - денервационно-реиннервационный процесс.