

## Применение ритуксимаба в лечении дизиммунных полинейропатий: описание клинических случаев и обзор литературы

В.Н. Киселев<sup>1</sup>, В.Г. Потапенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 197374 Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №31; Россия, 197110 Санкт-Петербург; пр-т Динамо, 3

**Контакты:** Василий Николаевич Киселев kiselev.neurologist@gmail.com

Дизиммунные полинейропатии — гетерогенная группа приобретенных иммуноопосредованных заболеваний, сопровождающихся поражением периферической нервной системы. В качестве стандартной терапии используют преднизолон и внутривенные иммуноглобулины, а также обнадеживающую эффективность показывает применение генно-инженерного химерного моноклонального антитела к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов — ритуксимаба. В статье представлен обзор литературы по использованию препарата в терапии дизиммунных полинейропатий и описан собственный опыт его применения при синдроме Льюиса—Самнера и полинейропатии, ассоциированной с антителами к миелинассоциированному гликопротеину.

**Ключевые слова:** дизиммунная полинейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Льюиса—Самнера, парапротеин, миелинассоциированный гликопротеин, антитела к миелинассоциированному гликопротеину, ритуксимаб

**Для цитирования:** Киселев В.Н., Потапенко В.Г. Применение ритуксимаба в лечении дизиммунных полинейропатий: описание клинических случаев и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2019;9(2):50–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-50-58

### The use of rituximab in the treatment of disimmune polyneuropathy: a description of clinical cases and a literature review

V.N. Kiselev<sup>1</sup>, V.G. Potapenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian national Center for Emergency and Radiation Medicine n. a. A.M. Nikiforova; 54 Optikov St., Saint-Peterburg 197374, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №31; 3 Dinamo Prospect, Saint-Peterburg 197110, Russia

Dysimmune neuropathies are heterogeneous group of acquired immune-mediated diseases, accompanied by damage to the peripheral nervous system. As a standard therapy, prednisolone and intravenous immunoglobulins are used. Also encouraging efficacy is demonstrated by the use of a genetically engineered chimeric monoclonal antibody to the CD20 antigen found on the surface of normal and malignant B-cells — rituximab. Rituximab shows encouraging results. We reviewed the use of rituximab for dysimmune polyneuropathies and described our experience in administration of Lewis—Sumner syndrome and myelin-associated glycoprotein related neuropathy with rituximab.

**Key words:** dysimmune polyneuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Lewis—Sumner syndrome, paraprotein, myelin-associated glycoprotein, myelin-associated antibodies, glycoprotein, rituximab

**For citation:** Kiselev V.N., Potapenko V.G. The use of rituximab in the treatment of disimmune polyneuropathy: a description of clinical cases and a literature review. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(2):50–8.

#### Введение

Дизиммунные полинейропатии (ПНП) — группа приобретенных иммуноопосредованных заболеваний, поражающих периферическую нервную систему. Дизиммунные ПНП проявляются прогрессирующей мышечной слабостью и нарушениями чувствительности в конечностях. Острая форма представлена полинейропатией Гийена—Барре, к хроническим относят хроническую воспалительную демиелинизирующую

ПНП (ХВДП), мультифокальную моторную невропатию, а также ПНП, ассоциированные с парапротеином [1].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая ПНП — прогрессирующая дизиммунная ПНП с постепенным началом, симметричным поражением дистальных и проксимальных моторных и сенсорных волокон. Распространенность ХВДП составляет 1–9 случаев на 100 тыс. населения. Патогенез ХВДП связан с иммуноопосредованным повреждением белков миелиновой

оболочки периферических нервов. Выделяют классическую и атипичные формы. К последним относят синдром Льюиса—Самнера, моторную, сенсорную, фокальную и дистальную аксональную сенсорную форму [2].

Парапротеинемические ПНП — группа заболеваний периферической нервной системы, сопряженных с синтезом парапротеина. Из всех пациентов с ПНП у 5—10 % определяется парапротеинемия. Парапротеин — моноклональный иммуноглобулин, секретируемый патологическим клоном В-лимфоцитов. Синтез парапротеина может быть связан со злокачественными гематологическими заболеваниями (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема и др.), однако чаще встречается бессимптомная моноклональная гаммапатия неопределенного значения. До трети пациентов с полинейропатией неясного генеза имеют моноклональную секрецию. В зависимости от типа секретируемого иммуноглобулина парапротеинемические ПНП делят на подтипы, самым частым из них является подтип с секрецией иммуноглобулина типа

М (IgM). Половина пациентов с IgM-ассоциированной ПНП имеют антитела к миелиноассоциированному гликопротеину (анти-МАГ) [3—6].

В качестве терапии 1-й линии для типичной ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ применяются внутривенные высокодозные иммуноглобулины (ВВИГ), кортикостероиды, циклофосфамид, плазмаферез, для синдрома Льюиса—Самнера — кортикостероиды и ВВИГ. Другие иммуносупрессоры (азатиоприн, микофенолата мофетил) используются в терапии типичной ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ в качестве 2-й линии [7]. Прогноз пациентов без ответа на первичную терапию часто неблагоприятный, так как средства 2-й линии обычно плохо переносятся и имеют меньшую эффективность. Ряд небольших исследований показал обнадеживающую эффективность ритуксимаба (РТМ) в лечении типичной ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ (см. таблицу). Применение РТМ при синдроме Льюиса—Самнера ранее описано не было.

*Результаты применения ритуксимаба у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и IgM-ассоциированной полинейропатией с антителами к миелиноассоциированному гликопротеину*

*Results of rituximab use in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and IgM-associated polyneuropathy with antibodies to myelin-associated glycoprotein*

Исследование, год Study, year	Число участников, n Number of participants, n	Протокол терапии Therapy protocol	Период наблюдения, мес Observation period, months	Результаты Results
<b>Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия</b> Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy				
Knecht H. и др., 2004 [8] Knecht H. et al., 2004 [8]	1 (ХВДП, рефрактерная к кортикостероидам и ВВИГ) 1 (CIDP, refractory to corticosteroids and IVIG)	4 еженедельных введения, далее 5 введений каждые 3 мес 4 weekly injections, then 5 injections every 3 months	24	Клиническое улучшение Clinical improvement
Bodley-Scott D.D., 2005 [9]	1	7 введений с интервалом в 3 нед 7 injections with an interval of 3 weeks	6	Клиническое улучшение Clinical improvement
Gorson K.C. и др., 2007 [10] Gorson K.C. et al., 2007 [10]	2	4 еженедельных введения 4 weekly injections	12	Клиническое улучшение (n = 1), без динамики (n = 1) Clinical improvement (n = 1), without dynamics (n = 1)
Münch C. и др., 2007 [11] Münch C. et al., 2007 [11]	1		10	Клиническое улучшение (снижение баллов по шкале INCAT с 4 до 2) Clinical improvement (INCAT score reduction from 4 to 2)
Sadnicka A. и др., 2011 [12] Sadnicka A. et al., 2011 [12]	1	2 введения с интервалом в 2 нед* 2 injections with an interval of 2 weeks *	6	Клиническое и ЭМГ-улучшение Clinical and EMG-improvement
Benedetti L. и др., 2011 [13] Benedetti L. et al., 2011 [13]	Всего 13, из них 7 с рефрактерной ХВДП A total of 13, of which 7 with refractory CIDP	4 еженедельных введения (n = 12) 4 введения 1 раз в 6 мес (n = 1) * 4 weekly injections (n = 12) 4 injections 1 time in 6 months (n = 1) *	от 12 до 60 from 12 to 60	Клиническое улучшение у 69 % (увеличение на 4 балла по шкалам MRC и на 2 балла по шкале INCAT), ухудшение у 7,7 % Clinical improvement in 69 % (an increase of 4 points on the MRC scale and 2 points on the INCAT scale), deterioration in 7.7 %

Исследование, год Study, year	Число участников, <i>n</i> Number of participants, <i>n</i>	Протокол терапии Therapy protocol	Период наблюдения, мес Observation period, months	Результаты Results
Querol L. и др., 2015 [14] Querol L. et al., 2015 [14]	3 (ХВДП с антителами контактину-1 и нейрофасцину-155) 3 (CIDP antibodies to contactin-1 and neurospasin-155)	4 еженедельных введения, далее 2 введения с интервалом в 1 мес 4 weekly injections, then injections with an interval of 1 month	12	Клиническое улучшение и уменьшение уровня антител к контактину-1 и нейрофасцину-155 у всех пациентов Clinical improvement and reducing the level of antibodies to contactin-1 and neurospasin-155 in all patients
<b>IgM-ассоциированная полинейропатия с антителами к миелинассоциированному гликопротеину</b> IgM-associated polyneuropathy with antibodies to myelin-associated glycoprotein				
Renaud S. и др., 2003 [15] Renaud S. et al., 2003 [15]	9	4 еженедельных введения 4 weekly injections	12	Клиническое улучшение у 66 %, стабилизация у 22 % и ухудшение у 11 %; ЭМГ-улучшение у 77 %; снижение анти-МАГ у 88 % Clinical improvement in 66 %, stabilized in 22 % and worsened in 11 %; EMG-improvement in 77 %; reduced of anti-MAG in 88 %
Broglia S., 2005 [16]	1		9	Клиническое ухудшение Clinical worsened
Renaud S. и др., 2006 [17] Renaud S. et al., 2006 [17]	8	4 еженедельных введения** 4 weekly injections**	12	Клиническое улучшение ( <i>n</i> = 6), ЭМГ-улучшение ( <i>n</i> = 7); снижение IgM на 58 % и анти-МАГ на 16 % Clinical improvement ( <i>n</i> = 6), EMG-improvement ( <i>n</i> = 7); reduced of IgM in 58 % and anti-MAG in 16 %
Benedetti L. и др., 2008 [18] Benedetti L. et al., 2008 [18]	10		36	Клиническое улучшение у 100 % через 1 год, у 80 % через 2 года и у 60 % через 3 года; снижение анти-МАГ у 90 % через 1 год, у 80 % через 2 года и у 60 % через 3 года Clinical improvement in 100 % after 1 year, in 80 % after 2 years and in 60 % after 3 years; reduced of anti-MAG in 90 % after 1 year, in 80 % after 2 years and in 60 % after 3 years
Zara G. и др., 2011 [19] Zara G. et al., 2011 [19]	7		24	Клиническое улучшение ( <i>n</i> = 3); результаты ЭМГ и уровень IgM без динамики Clinical improvement ( <i>n</i> = 3); results of EMG and IgM-level without dynamic
Dalakas M.C. и др., 2013 [20] Dalakas M.C. et al., 2013 [20]	13 ритуксимаб 13 плацебо 13 rituximab 13 placebo	4 еженедельных введения 4 weekly injections	8	Клиническое улучшение у 53 %; снижение IgM на 34 %; снижение анти-МАГ на 50 % Clinical improvement in 53 %; reduced of IgM in 34 %; reduced of anti-MAG in 50 %
Leger J-M. и др., 2013 [21] Leger J-M. et al., 2013 [21]	26 ритуксимаб 28 плацебо 26 rituximab 28 placebo		12	Клиническое состояние без динамики Clinical state without dynamic
Gazzolla S. и др., 2017 [3] Gazzolla S. et al., 2017 [3]	33		6 ( <i>n</i> = 20), 42 ± 23 ( <i>n</i> = 13).	Клиническое улучшение у 60 % Clinical improvement in 60 %
Campagnolo M. и др., 2017 [22] Campagnolo M. et al., 2017 [22]	33		12	Клиническое улучшение у 54,5 % Clinical improvement in 54.5 %

**Примечание.** ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; анти-МАГ – антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину; ВВИГ – внутривенные высокодозные иммуноглобулины; ЭМГ – электромиография. Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, кроме случаев, отмеченных: \*1000 мг/м<sup>2</sup> на введение; \*\*750 мг/м<sup>2</sup> на введение.

**Note.** CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; anti-MAG – antibodies to myelin-associated glycoprotein; IVIG – high dose intravenous immunoglobulin; EMG – electromyography. Rituximab was administered intravenously at 375 mg/m<sup>2</sup>, except for the cases noted: \*1000 mg/m<sup>2</sup> for injection; \*\*750 mg/m<sup>2</sup> for injection.

Ритуксимаб – генно-инженерное химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20 – антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. РТМ применяется в лечении некоторых гемобластозов и различных аутоиммунных заболеваний, в том числе ПНП. В таблице приведен обзор исследований, посвященных использованию РТМ у пациентов с ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ.

**Клинические наблюдения**

**Полинейропатия Льюиса–Самнера**

**Пациентка С., 72 лет, болеет с 2010 г., когда стали беспокоить онемение кожи стоп и мышечная слабость в конечностях. В 2014 г. по данным электромиографии (ЭМГ) выявлена сенсомоторная асимметричная ПНП с множественными блоками моторного проведения. Были исключены сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, парапротеинемия, дефицит витаминов группы В. В ликворе выявлено увеличение содержания белка до 0,84 г/л, в крови обнаружены антитела к ганглиозидам GD1b, GD2 и GD3 (от + до +++). Установлен диагноз ХВДП, проведен курс плазмафереза без эффекта. В последующем происходило постепенное нарастание мышечной слабости и нарушений чувствительности. С 2016 г. пациентка отмечает ограничение повседневной деятельности: ходит с тростью, потеряла способность к выполнению привычной домашней работы, мышечная сила снизилась по шкале Medical Research Council sumscore (MRC sumscore) до 42 баллов (при норме 60).**

**С мая 2016 г. пациентка находится под нашим наблюдением. При неврологическом обследовании выявлена арефлексия в руках и ногах, парезы мышц до 3 баллов**

**в кисти, голени и стопе, в остальных мышцах до 4 баллов с обеих сторон, гипестезия кистей, голеней и стоп, тремор кистей, элементы сенситивной атаксии и псевдоатетоза. При ЭМГ обнаружено отсутствие сенсорных ответов на стимуляцию нервов рук и ног, множественные достоверные блоки моторного проведения, снижение скорости моторного проведения по нервам рук до 25 м/с, увеличение F-латентности более чем на 30 % от нормы при стимуляции нервов рук и ног. Выявленные изменения соответствовали критериям достоверной ХВДП по критериям, принятым в 2010 г. Европейской федерацией неврологических сообществ (EFNS 2010). Отсутствие сенсорных ответов и асимметричные блоки моторного проведения свидетельствовали об атипичной форме ХВДП – синдроме Льюиса–Самнера. По результатам ультразвукового исследования нервов верхних конечностей определено мультифокальное увеличение площади поперечного сечения периферических нервов максимально до 42 мм<sup>2</sup> (рис. 1), изменение экоструктуры нерва (утолщенные гипохогенные фасцикулы), увеличение площади поперечного сечения спинномозговых нервов C5–C7 до 17–18 мм<sup>2</sup>.**

**В июне 2016 г. начата терапия преднизолоном 60 мг/сут. К 4-й неделе терапии пациентка отметила нарастание слабости в ногах. В течение последующего месяца лечения состояние продолжало ухудшаться: прогрессировали чувствительные и двигательные расстройства, сила мышц снизилась в среднем на 1 балл в мышцах рук и ног (по MRC sumscore 31 балл), расширилась зона гипестезии до уровня коленных и локтевых суставов. Зафиксирована отрицательная лабораторная динамика: по данным ЭМГ во всех исследованных нервах скорость моторного проведения уменьшилась на 5–15 %, амплитуда M-ответов – на 25–57 %, латентность F-ответов**



**Рис. 1. Пациентка С., 72 лет. Асимметричное поражение срединного нерва у пациентки с синдромом Льюиса–Самнера при ультразвуковом исследовании: увеличение площади поперечного сечения на предплечье слева до 41 мм<sup>2</sup> в сравнении с нормальными значениями справа (7 мм<sup>2</sup>). Нерв обведен пунктиром**

**Fig. 1. Patient С., 72 y. o. Asymmetric lesion of the median nerve in a patient with Lewis-Sumner syndrome by ultrasound: an increase in the cross-sectional area on the left forearm to 41 mm<sup>2</sup> in comparison with normal values on the right (7 mm<sup>2</sup>). Nerve circled in dotted line**

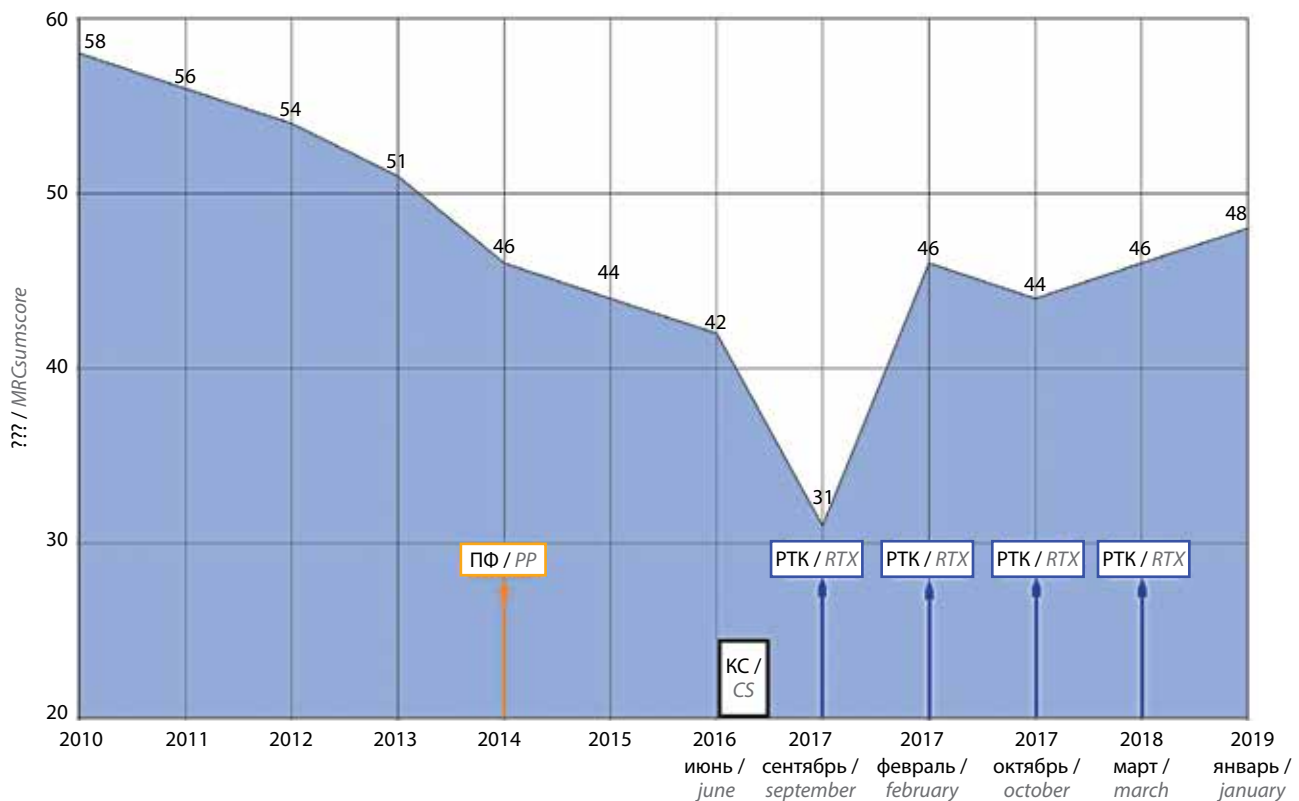


увеличилась на 5–15 % по сравнению с предыдущим результатом. В крови определялись антитела к ганглиозидам GD1b (+), GD2 (++), GM3 (++), в ликворе повышенные белки до 1 г/л.

Учитывая ухудшение состояния на фоне терапии преднизолоном и отсутствие эффекта от плазмафереза в анамнезе, начата терапия РТМ: 4 еженедельных инфузии в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно с интервалом в 6 мес. После завершения 1-го курса получено значительное улучшение в виде увеличения силы мышц и чувствительности. Так, после 1-го курса РТМ количество баллов по шкале MRC sumscore увеличилось на 45 % и на 7 % превысило показатель до обострения. Динамика мышечной силы в конечностях на фоне терапии представлена на рис. 2. По данным ЭМГ также отмечена положительная динамика: увеличение скорости проведения по моторным волокнам на 5–30 % и снижение F-латентности на 15–20 %, увеличение амплитуды М-ответов – на 17–22 % (в целом показатели лучше, чем до применения преднизолона, на 5–15 %). При контрольном анализе крови антитела к ганглиозидам не обнаружены. В период с 2016 по 2018 г. пациентка получила 4 курса терапии РТМ. На фоне терапии достигнуто устойчивое улучшение и длительная стабилизация непрерывно прогрессирующего ранее заболевания.

### Полинейропатия, ассоциированная с антителами к миелиноассоциированному гликопротеину

**Пациентка П.**, 48 лет, болеет с 2010 г., когда впервые появилось онемение ладоней и стоп, в 2015 г. присоединилась мышечная слабость. При обследовании на ЭМГ выявлено выраженное демиелинизирующее поражение моторных и сенсорных нервов рук и ног, соответствующее критериям достоверной ХВДП по критериям EFNS 2010. Антитела к ганглиозидам (GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b и сульфатиду), антинуклеарный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к экстрагируемому ядерному антигену отсутствовали. Выявлена парапротеинемия 4,1 г/л, представленная IgM. С мая 2015 г. пациентка получала преднизолон в дозе 65 мг/сут в течение 1 мес с последующей постепенной отменой в течение 2 мес. На фоне терапии преднизолоном отмечено улучшение состояния (уменьшение выраженности пареза мышц предплечий, кистей и голени на 1 балл, уменьшение выраженности гипестезии), однако после окончания курса лечения симптомы рецидивировали в течение нескольких месяцев. С июня 2015 г. на протяжении 18 мес проводился курс лечения азатиоприном в дозе 150 мг/сут, однако заболевание продолжало прогрессировать. С 2017 г. пациентка испытывает затруднения



**Рис. 2.** Динамика мышечной силы по шкале Medical Research Council sumscore у пациентки с синдромом Льюиса–Самнера на фоне терапии. Здесь и на рис. 4: КС – кортикостероиды, РТК – ритуксимаб, ПФ – плазмаферез

**Fig. 2.** Dynamics of muscle strength on the scale of the Medical Research Council sumscore in a patient with Lewis–Sumner syndrome during therapy. Here and in fig. 4: CS – corticosteroids, RTX – rituximab, PP – plasmapheresis

Клинический разбор

при ходьбе вследствие выраженного пареза мышц – разгибателей голени (степпаж).

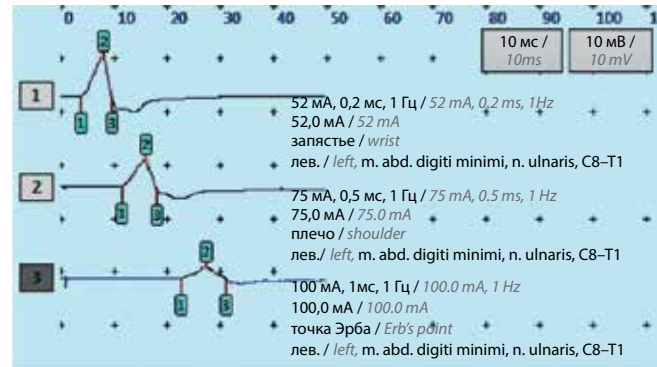
С мая 2017 г. пациентка находится под нашим наблюдением. В крови выявлены анти-МАГ (лаборатория Dextra-Tatva, г. Имата, Финляндия) в количестве 11872 Ед/мл (норма до 1000 Ед/мл). Установлен диагноз: IgM-ассоциированная полинейропатия с анти-МАГ. С апреля 2017 г. был проведен повторный курс терапии преднизолоном в дозе 30 мг/сут в комбинации с плазмаферезом, однако в связи с быстрым развитием синдрома Кушинга и отсутствием значимого эффекта прием преднизолона был прекращен (общая длительность курса – 2 мес). После отмены преднизолона симптомы продолжали нарастать. К августу 2017 г. ходьба стала возможна только с тростью, сила снизилась до 4 баллов в мышцах плеч и предплечий, до 3 баллов – в мышцах кистей, 2 баллов – в мышцах голени и стоп (по MRC sumscore 36 баллов). При повторной ЭМГ отмечено снижение скорости проведения по моторным волокнам до 14–30 м/с, множественные блоки моторного проведения (рис. 3), отсутствие F-волн и сенсорных ответов. Ультразвуковое исследование выявило диффузные изменения структуры периферических нервов в виде множественного локального утолщения фасцикул без увеличения площади поперечного сечения.

Учитывая неэффективность лечения преднизолоном, азатиоприном и плазмаферезом, в августе 2017 г. начато лечение РТМ: 4 еженедельные инфузии в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно. После введения 1-й дозы РТМ отмечено увеличение мышечной силы и улучшение чувствительности в конечностях. После завершения серии из 4 введений пациентка смогла самостоятельно ходить, уменьшилась выраженность пареза до 4 баллов в мышцах предплечий, кистей, бедер, голени и стоп (по MRC sumscore 50 баллов), частично регрессировало нарушение чувствительности в конечностях. В дальнейшем лечение продолжено в режиме 2 введения РТМ по 1000 мг с интервалом в 2 нед, кратность курсов – 1 раз в 6 мес, всего до 3 курсов. По данным ЭМГ выявлена положительная динамика в виде увеличения амплитуды М-ответов на 15–37 %, увеличения скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам на 25–40 %, снижения выраженности блоков проведения, появления F-волн и сенсорных ответов. После 3 курсов РТМ (14 мес лечения) уровень анти-МАГ уменьшился почти вдвое (до 6454 Ед/мл), парапротеинемия разрешилась.

Таким образом, терапия РТМ у данной пациентки при удовлетворительной переносимости привела к значительному улучшению клинического состояния (динамика изменения мышечной силы на фоне терапии представлена на рис. 4), разрешению парапротеинемии, уменьшению уровня анти-МАГ, частичной нормализации ЭМГ-показателей.

Обсуждение

Отсутствие ответа на терапию 1-й линии ухудшает прогноз пациентов с дизимунными ПНП. Применение



Параметры М-ответа / Parameters of M-response

Ампл.: негативный пик / Ampl.: negative peak		Лат.: по началу / Latency: at the beginning				Площ.: негативный пик / Ar.: negative peak		
№	Точка стимуляции / Point of stimulation	Расст., мм / Dist., mm	Лат., мс / Lat., ms	Ампл., мВ / Ampl., mV	Длит., мс / Dur., ms	Скор., м/с / Sp., m/s	Норма скор., м/с / Normal sp., m/s	Откл. скор., % / Sp. dev., %
<b>лев. / left, m. abd. digiti minimi, n. ulnaris, C8-T1</b>								
1	запястье / wrist	45	3,6	7,4	6,0			
2	плечо / shoulder	240	11,2	5,0	6,7	31,4	60,0	-47,7
3	точка Эрба / Erb's point	340	22,5	2,2	8,5	30,2	60,0	-49,6

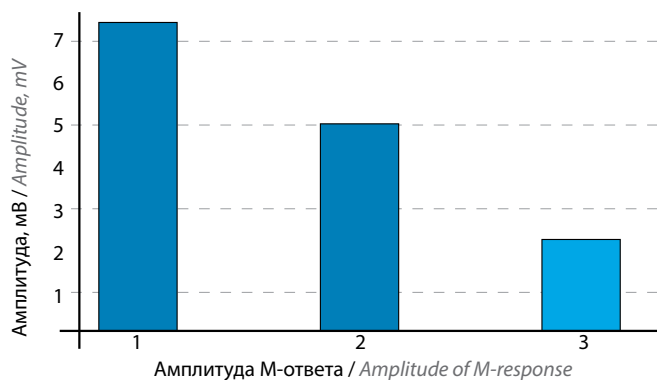
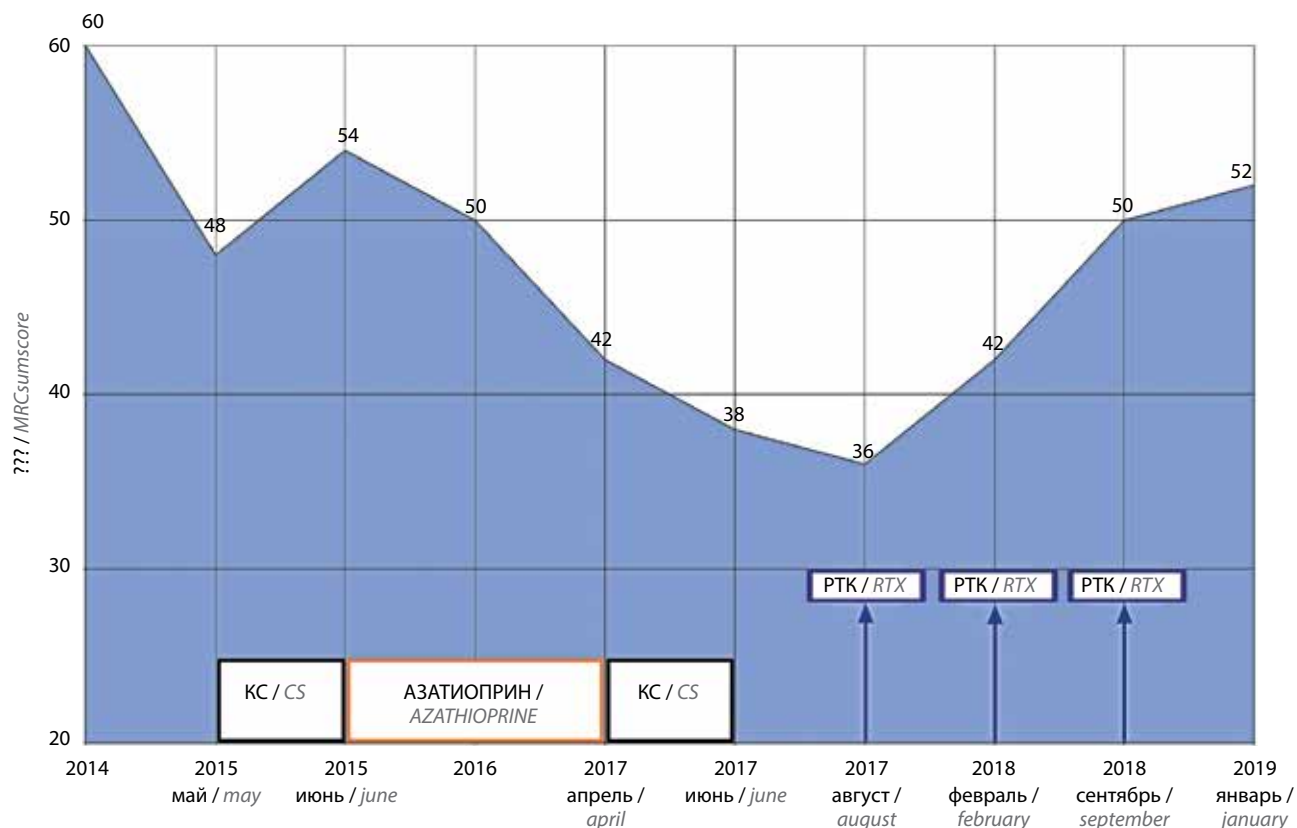


Рис. 3. Признаки демиелинизирующего поражения локтевого нерва по данным электромиография у пациента с IgM-ассоциированной полинейропатией с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину: блок моторного проведения по локтевому нерву на уровне плечевого сплетения (снижение амплитуды моторного ответа m. abductor digiti minimi на 56 % при стимуляции плечевого сплетения по сравнению со стимуляцией на плече), снижение скорости проведения импульса по нерву на плече и предплечье до 30–31,4 м/с (норма >50 м/с). М-ответ – моторный ответ, Ампл. – амплитуда; Площ. – площадь; Расст. – расстояние; Лат. – латентность; Длит. – длительность; Скор. – скорость; Откл. скор. – отклонение скорости

Fig. 3. Signs of demyelinating lesion of the ulnar nerve according to electromyography in a patient with IgM-associated polyneuropathy with antibodies to myelin-associated glycoprotein: the motor conduction unit on the ulnar nerve at the level of the brachial plexus (decrease in the amplitude of the motor response m. abductor digiti minimi by stimulator level 56 % brachial plexus compared with stimulation on the shoulder), reducing the speed of impulse conduction along the nerves on the shoulder and forearm to 30–31.4 m/s (normal >50 m/s). M-response – motor response; Ampl. – amplitude; Ar. – area; Dist. – distance; Lat. – latency; Dur. – duration; Sp. – speed; Sp. dev. – speed deviation



**Рис. 4.** Динамика мышечной силы по шкале Medical Research Council sumscore у пациентки с анти-МАГ-ассоциированной полиневропатией на фоне терапии

**Fig. 4.** Dynamics of muscle strength on the scale of the Medical Research Council sumscore in a patient with anti-MAG associated polyneuropathy during therapy

РТМ у пациентов с ХВДП и парапротеин-ассоциированной ПНП в части случаев позволяет достичь стабильного результата при удовлетворительной переносимости. Показаниями к использованию РТМ у пациентки с анти-МАГ ПНП явились низкая эффективность и неудовлетворительная переносимость преднизолона. У пациентки с синдромом Льюиса–Самнера произошло усугубление неврологического дефицита на фоне приема преднизолона, что является редким феноменом, ухудшающим прогноз, что также потребовало смены терапии [23].

Единых рекомендаций по кратности введения РТМ при дизиммунных ПНП нет, поэтому для лечения описанных пациентов были выбраны наиболее распространенные схемы. В результате проведенного лечения получено улучшение клинического состояния и объективных показателей проводимости по периферическим нервам по данным ЭМГ у обеих пациенток. Помимо этого, отмечено снижение уровня анти-МАГ к ганглиозидам GD1b, GD2, GM3. Применение РТМ хорошо переносилось, значимых побочных эффектов отмечено не было. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [13–19].

На данный момент опубликовано небольшое количество исследований, посвященных применению РТМ у пациентов с ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ. Использование РТМ при синдроме Льюиса–Самнера описано впервые. Кроме того, в большинстве своем такие исследования выполнены на малом количестве пациентов, без контрольной группы и с применением различных схем введения препарата. Отчасти это обусловлено не очень высокой распространенностью данных заболеваний и относительно высокой эффективностью терапии 1-й линии. Два рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследования показали противоречивые результаты [20, 21]. Наиболее вероятно, что данные заболевания являются гетерогенной группой, и дальнейшее изучение позволит выделить среди данных пациентов подгруппы с различным течением и, следовательно, различными терапевтическими подходами. Пациенты, не ответившие на стандартную терапию, а также те, у кого такая терапия сопряжена с развитием значимых побочных эффектов, являются кандидатами для лечения РТМ. Необходимо продолжить клиническое изучение применения РТМ у пациентов с дизиммунными ПНП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A.C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):973–85. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697. PMID: 25677463.
2. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):44–53. DOI: 10.17 650/2222-8721-2016-6-1-44-53. [Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):44-53. (In Russ.)].
3. Gazzola S., Delmont E., Franques J. et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci* 2017;377:144–8. DOI: 10.1016/j.jns.2017.04.015. PMID: 28477685.
4. Яковлев А.А., Тарабанова Е.С., Смочилин А.Г., Яковлев М.В. Парапротеинемическая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии. *Архив внутренней медицины* 2018;8(4):278–84. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284. [Yakovlev A.A., Gapeshin R.A., Smochilin A.G., Yakovleva M.V. Evaluation of human immunoglobulin effectiveness in patients with sensory-motor polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Arkhiv vnutrenney mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2018;8(4):278–84. (In Russ.)].
5. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. *Медицинский совет* 2015;10:93–6. [Ginzberg M.A., Varlamova E.Yu., Ryzhko V.V. et al. Clinical and neurophysiological study of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion. *Medicinskiy sovet = Medical Council* 2015;10:93–6. (In Russ.)].
6. Супонева Н.А., Никитин С.С., Варламова Е.Ю. и др. Моноклональная гаммапатия в структуре хронической сенсомоторной полиневропатии неясного генеза: лабораторная диагностика. *Врач* 2010;11:70–2. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Varlamova E.Yu. et al. Monoclonal gammopathy in the structure of chronic sensorimotor polyneuropathy of unknown origin: laboratory diagnostics. *Vrach = Physician* 2010;11:70–2. (In Russ.)].
7. Muley S.A., Parry G.J. Inflammatory demyelinating neuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:221–7. DOI: 10.1007/s11940-009-0026-4. PMID: 19364457.
8. Knecht H., Baumberger M., Tobòn A., Steck A. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome. *Neurology* 2004;63(4):730–2. DOI: 10.1212/01.WNL.0000134606.50529.C7. PMID: 15326255.
9. Bodley-Scott D.D. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy responding to rituximab. *Pract Neurol* 2005;5:242–5. DOI: 10.1111/j.1474-7766.2005.00328.x.
10. Gorson K.C., Natarajan N., Ropper A.H. et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007;35(1):66–9. DOI: 10.1002/mus.20664. PMID: 16967492.
11. Münch C., Anagnostou P., Meyer R., Haas J. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2007;256(1–2):100–2. DOI: 10.1016/j.jns.2007.02.027. PMID: 17382963.
12. Sadnicka A., Reilly M.M., Mummery C. et al. Rituximab in the treatment of three coexistent neurological autoimmune diseases: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Morvan syndrome and myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(2):230–2. DOI: 10.1136/jnnp.2009.174888. PMID: 20462915.
13. Benedetti L., Briani C., Franciotta D. et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(3):306–8. DOI: 10.1136/jnnp.2009.188912. PMID: 20639381.
14. Querol L., Rojas-García R., Diaz-Manera J. et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(5):e149. DOI: 10.1212/NXI.000000000000149. PMID: 26401517.
15. Renaud S., Gregor M., Fuhr P. et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27(5):611–5. DOI 10.1002/mus.10359. PMID: 12707982.
16. Broglio L., Lauria G. Worsening after rituximab treatment in anti-MAG neuropathy. *Muscle Nerve* 2005;32(3):378–9. DOI: 10.1002/mus.20386. PMID: 15986418.
17. Renaud S., Fuhr P., Gregor M. et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. *Neurology* 2006;66(5):742–4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000201193.00382.b3. PMID: 16534115.
18. Benedetti L., Briani C., Grandis M. et al. Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin M. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:102–7. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2007.00129.x. PMID: 17565535.
19. Zara G., Zambello R., Ermani M. Neurophysiological and clinical responses to rituximab in patients with anti-MAG polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2011;122(12):2518–22. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.05.015. PMID: 21680240.
20. Dalakas M.C., Rakocevic G., Salajegheh M. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65(3):286–93. DOI: 10.1002/ana.21577. PMID: 19334068.
21. Léger J.M., Viala K., Nicolas G. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013;80(24):2217–25. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318296e92b. PMID: 23667063.
22. Campagnolo M., Zambello R., Nobile-Orazio E. et al. IgM MGUS and Waldenstrom-associated anti-MAG neuropathies display similar response to rituximab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:1094–7. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315736. PMID: 28501820.
23. Attarian S., Verschueren A., Franques J. et al. Response to treatment in patients with Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 2011;44(2):179–84. DOI: 10.1002/mus.22024.



**Вклад авторов**

В.Н. Киселев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи;  
В.Г. Потапенко: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

V.N. Kiselev: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, development of the design of the article, writing the text of the article;

V.G. Potapenko: development of the design of the article, writing the text of the article.

**ORCID авторов/ORCID authors**

В.Н. Киселев/V.N. Kiselev: <http://orcid.org/0000-0002-6752-3311>

В.Г. Потапенко/V.G. Potapenko: <http://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.01.2019. **Принята к публикации:** 11.04.2019.

**Article received:** 25.01.2019. **Accepted for publication:** 11.04.2019.