



В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.153.96-02 : 616.155.37

А. А. Яковлев^{1,2}, Е. С. Тарабанова¹, А. Г. Смочилин^{1,3}, Р. А. Гапешин^{3*}, М. В. Яковлева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ: описание клинического случая и обзор литературы

РЕЗЮМЕ

Моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии представляет собой ряд состояний, в основе развития которых лежит нарушение функционирования В-лимфоцитов, приводящее к стойкой патологической секреции одного клона иммуноглобулинов или составляющих их цепей. Одним из ведущих и зачастую единственным клиническим проявлением моноклональной гаммапатии является периферическая нейропатия, ассоциированная с парапротеинемией. В статье представлено описание клинического случая выраженной периферической нейропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии. Диагноз был подтвержден на основании комплексной диагностики, в том числе скрининга парапротеиновых белков в сыворотке и разовой пробе мочи методом иммунофиксации. Лечение полинейропатии проводилось с использованием внутривенного введения человеческого иммуноглобулина, а также немедикаментозных методов реабилитации (локальной криотерапии, лечебной физкультуры и стабилотрии). На фоне терапии достигнут положительный эффект в виде уменьшения явлений, прежде всего, сенсорного и нейропатического компонентов, полинейропатии.

Ключевые слова: парапротеинемическая полинейропатия, моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии, парапротеин, электронейромиография

Яковлев А. А., Тарабанова Е. С., Смочилин А. Г., Гапешин Р. А., Яковлева М. В. Парапротеинемическая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии: описание клинического случая и обзор литературы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 71–81. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-71-81.

* Автор для связи: Роман Андреевич Гапешин, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

© Composite authors, 2017
UDC 616.153.96-02 : 616.155.37

A. A. Yakovlev^{1,2}, E. S. Tarabanova¹, A. G. Smochilin^{1,3}, R. A. Gapeshin^{3*}, M. V. Yakovleva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov», St. Petersburg, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», St. Petersburg, Russia

PARAPROTEINEMIC POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE: clinical case description and literature review

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy of undetermined significance represents a number of conditions, the development of which is based on functional impairment of B-lymphocytes, which results in permanent pathological secretion of a single clone of immunoglobulins or their constituent chains. One of the leading and often the only clinical manifestation of monoclonal gammopathy is peripheral neuropathy associated with paraproteinemia. The article presents a clinical case of severe peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. The diagnosis was confirmed on the basis of a comprehensive diagnosis, including screening paraproteinemic proteins in serum and a single urine sample is a method of immunofixation. Polyneuropathy was treated by using intra-

venous human immunoglobulin, as well as non-drug methods of rehabilitation (local cryotherapy, physical therapy and stabilometry). The therapy made a positive effect in reducing the symptoms, primarily the sensory and neuropathic components and polyneuropathy.

Key words: paraproteinemic polyneuropathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance, paraprotein, electroneuro-myography

Yakovlev A. A., Tarabanova E. S., Smochilin A. G., Gapeshin R. A., Yakovleva M. V. Paraproteinemic polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: case description and literature review. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):71–81. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-71-81.

* **Corresponding author:** Roman A. Gapeshin, FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Среди различных вариантов хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий парапротеинемические полинейропатии (ПП) встречаются в 30 % случаев, а также составляют около 5 % всех известных видов полинейропатий [1, 2]. Как правило, периферические нейропатии, обусловленные парапротеинемией, развиваются на фоне парапротеинемических гемобластозов (ПГ), к которым относятся такие заболевания, как множественная миелома (ММ), солитарная плазмодитоза (СП), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) и др. В основе патогенеза парапротеинемических гемобластозов лежит секреция моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов). Источником опухолевого роста при ПГ являются В-лимфоциты. Доказано, что опухолевая трансформация происходит на уровне предшественников В-клеток, которые сохраняют способность к дифференцировке в иммуноглобулин-продуцирующие клетки (лимфоциты или плазматические клетки). Клон опухолевых В-лимфоцитов продуцирует однородные по иммунохимическим признакам иммуноглобулины (парапротеины). Поражение периферических нервов, проявляющееся сенсорными, сенсомоторными, моторными явлениями полинейропатии, при парапротеинемиях по частоте превосходит все другие паранеопластические поражения нервной системы. Парапротеин — моноклональный сывороточный белок (М-протеин), который продуцируется пролиферирующим клоном плазматических клеток. Пролиферация клона может иметь опухолевый или неопухолевый характер. М-протеин, как правило, представляет собой иммуноглобулин (IgM, IgG, IgA или IgD) [2]. Моноклональный Ig может обладать свойством антитела, направленного к компонентам миелина или аксономы. Ряд ПП непосредственно связан с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии (MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance), которая зачастую предшествует развитию злокачественных заболеваний. В наблюдении O. Landgren, R. A. Kyle et al. ретроспективно проанализированы 213 пациентов с IgM-MGUS, по результатам исследования был отмечен высокий риск прогрессирования MGUS в ММ (68 %), МВ (11 %) и лимфому (8 %) [3]. Одним из первых про-

явлений MGUS, помимо секреции моноклонального иммуноглобулина и задолго до проявлений злокачественности, является ПП, клинические признаки которой нередко опережают проявления основного онкологического заболевания на 3–5 лет [4, 5]. Механизм, приводящий к повреждению нервной ткани, при MGUS реализуется через образование миелинассоциированного гликопротеина (МАГ, myelin-associated glycoprotein, MAG). Вставка антиМАГ-антител приводит к повреждению нерва и развитию преимущественно демиелинизирующей нейропатии [6]. Основа патогенеза поражения периферических нервов при ПП — токсическое воздействие моноклонального парапротеина. Полинейропатии, развивающиеся при MGUS, в ряде случаев могут значительно ухудшать клиническое течение и прогноз основного заболевания. В настоящее время в лечении ПП, особенно при MGUS, используется принцип симптоматической терапии. На развернутых стадиях злокачественных процессов, протекающих с парапротеинемией, обычно используются химиотерапевтические препараты, применение которых в силу нейротоксичности зачастую ограничено. Есть данные об эффективности использования при ПП, ассоциированной с MGUS, человеческого иммуноглобулина и ритуксимаба [7, 8]. Сложность диагностики ПП состоит в отсутствии каких-либо других клинических проявлений MGUS и широком спектре вариантов дифференциальной диагностики, в первую очередь, с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП). В связи с этим пациенты с ПП, ассоциированной с MGUS, многие годы могут проходить обследование и лечение с диагнозом периферической нейропатии неясного генеза, либо ХВДП. В частности, среди пациентов с хронической периферической нейропатией неясного генеза моноклональная гаммапатия выявляется в 10–30 % случаев (в зависимости от критериев включения больных в исследование) [9, 10]. Отсутствие четких критериев постановки диагноза ПП, ассоциированной с MGUS, отсутствие каких-либо рутинно используемых в практической медицине, а также стандартизированных подходов к диагностике и лечению данного варианта полинейропатии создает на практике значительные сложности.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Ф., 1957 г. р. Из анамнеза заболевания известно, что с 2012 г. впервые отметил постепенно нарастающее онемение пальцев левой стопы. В 2013 г. проходил обследование у флеболога. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) вен нижних конечностей, патологии выявлено не было. Позднее появились постоянная болезненность, парестезии и дизестезии в обеих стопах, сохранялось онемение в стопах и голенях, отмечал похудение голеней. В феврале 2014 г. впервые с данными жалобами обратился к неврологу. В неврологическом статусе при осмотре: когнитивных нарушений нет, глазодвигательных нарушений нет, мимическая и жевательная мускулатура интактны, язык по средней линии, без атрофий и фасцикуляций, дизартрии нет. Периферический тетрапарез с дистальным распределением до 4 баллов в кистях, до 3 баллов в нижних конечностях, с арефлексией глубоких рефлексов. Дистальная гиперестезия с нижней трети голени и по подошвенной поверхности стоп. Болезненности при пальпации нервных стволов верхних и нижних конечностей нет. Координаторные пробы выполняет с интенционным тремором с двух сторон, в позе Ромберга неустойчив. Функции тазовых органов не нарушены. Лабораторные методы диагностики: клинический анализ крови (28.01.2014 г.): эритроциты — $5,16 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 139 г/л, лейкоциты — $7,7 \times 10^9/л$, гематокрит — 43,6%, тромбоциты — $255 \times 10^9/л$, базофилы — 0,8, лимфоциты — 23,3, моноциты — 14,8, эозинофилы — 2,3, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 24 мм/ч; биохимический анализ крови (28.01.2014 г.) — глюкоза — 5,62 ммоль/л, общий белок — 73,72 г/л, билирубин общий — 9,02 мкмоль/л, билирубин прямой — 2,90 мкмоль/л, мочевины — 4,18 мкмоль/л, креатинин — 85,07 мкмоль/л, АЛТ — 18,24, АСТ — 19,76; общий анализ мочи (28.01.2014 г.) — цвет соломенно-желтый, мутная, реакция кислая, плоский эпителий — 2, лейкоциты — 1-1-2, эритроциты — 0-1-1, слизь +, белок — 0,15 г/л; исследование спинно-мозговой жидкости (СМЖ) (28.01.2014 г.) — ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 1,08 г/л, цитоз — 2/3. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) от 28.01.2014 г., М-ответов с нижних конечностей не получено, с верхних конечностей амплитуды в норме. Скорость проведения импульса (СПИ) моторная, умеренно снижена при стимуляции срединного и локтевого нервов с двух сторон 36–44 м/с, резидуальная латентность резко повышена при стимуляции нервов верхних конечностей 10–13 мс, блоков проведения нет, длительность ответов повышена, возбудимость нервов снижена. Блоки F-волн до 100 % при стимуляции всех исследованных нервов. Сенсорные ответы не получены при стимуляции верхних и нижних конечностей. Таким образом, выявлены ЭНМГ-

признаки выраженного первично-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей с двух сторон, признаки первично-демиелинизирующего моторных волокон верхних конечностей и выраженного поражения нервов нижних конечностей с двух сторон. Данные ЭНМГ-изменения с учетом длительности заболевания были расценены как обусловленные воспалительной демиелинизирующей сенсомоторной полинейропатией верхних и нижних конечностей — клинический вариант ХВДП. По результатам обследования пациенту был выставлен диагноз ХВДП и назначен курс гормональной терапии преднизолоном 85 мг/сут. с постепенным снижением дозы по схеме до поддерживающей дозы в 10 мг/сут. На фоне гормонального лечения пациент отмечал временное улучшение самочувствия в виде уменьшения ощущения онемения в стопах, уменьшения шаткости при ходьбе. Однако в дальнейшем, несмотря на проводимую гормональную и метаболическую терапию, отмечал постепенное медленное прогрессирование симптомов периферической нейропатии.

В дальнейшем пациент наблюдался под контролем невролога по месту жительства, периодически проходил курсы стационарного лечения и динамического обследования. В том числе 15.06.2014 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника — выявлены дорзальные протрузии межпозвонковых дисков на уровне C_3-C_7 , Th_8-Th_9 , L_3-L_5 , дорзальная диффузная грыжа межпозвонкового диска L_5-S_1 размером 0,5 см, каких-либо изменений сигнала от структуры спинного мозга и тел позвонков не выявлено. 27.08.2015 г. выполнено МРТ головного мозга, по данным которого в белом веществе лобных и теменных долей определяются единичные мелкие очаги с изменением интенсивности сигнала дисциркуляторной природы, минимально расширены периваскулярные пространства Вирхова–Робина, субарахноидальное ликворное пространство умеренно неравномерно расширено по конвексимальной поверхности головного мозга и в области боковых щелей.

В ноябре 2015 г. пациент проходил очередной курс стационарного лечения и обследования, в течение которого было повторно проведено исследование СМЖ. По результатам анализа от 01.11.2015 г. ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 1190 мг/л, цитоз — 25/3 (лимфоциты — 21, нейтрофилы — 4). По результатам вирусологического исследования СМЖ и сыворотки крови (от 01.11.2015 г.) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к нейротропным вирусам (герпес 1, 2, 6 типов, Варицелла — Зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейн — Барра, гепатит С (HCV)) получены отрицательные результаты. Также была проведена

диагностика гранулематозных васкулитов путем выполнения анализа сыворотки крови на антиглюклярный фактор (АНФ) и определения антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) класса IgG, которые также не выявили патологии.

В связи с сохраняющимися жалобами на постоянное ощущение онемения, жжения и холода в области стоп, ноющую боль в области свода стопы, голеностопного сустава и передней поверхности голени с двух сторон, усиливающиеся к вечеру и после ходьбы, размашистый тремор в кистях при напряжении мышц верхних конечностей (при движениях руками, письме, удержании предметов), а также неустойчивость при ходьбе пациент поступил в марте 2017 г. в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии СПбГМУ им. И. П. Павлова для проведения дообследования и курса лечения. Объективный статус при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеничное, масса тела — 71 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 20,1. Дизрафических черт нет. Кожные покровы обычной окраски. Видимые слизистые влажные, чистые. Лимфатические узлы не пальпируются. Периферические отеки нижних конечностей не определяются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 74 уд./мин. Артериальное давление (АД) — 120/85 мм рт. ст. Пульс симметричный, ритмичный, не напряжен. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Функции тазовых органов не нарушены, стул регулярный. Неврологический статус при поступлении: сознание ясное. Ориентирован в месте, времени, собственной личности. Психотические нарушения не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения: эмоциональный фон — отмечается тревожность, когнитивного снижения не выявлено. Черепные нервы: гемианопсии не выявлено. Зрачки правильной формы, среднего диаметра, D=S. Реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) живые, симметричные. Движения глазных яблок в полном объеме. Конвергенция несколько ослаблена. Нистагм не выявляется. Диплопию отрицает. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Убедительных данных за нарушение болевой чувствительности на лице не получено. Лицо симметричное. Дисфония, дизартрия, дисфагия не определяются. Язык по средней линии, движения в полном объеме. Uvula по средней линии. Мягкое небо подвижно, глоточные рефлексы сохранены. Знаки орального автоматизма отсутствуют. Двигательная система: сила мышц в верхних и нижних конечностях — 5 баллов. Сухожильные рефлексы: с верхних конечностей — карпорадиальные, бицепс- и трицепс-рефлексы D=S, средней живости; с нижних конечностей — коленные снижены D<S, ахилловы, подошвенные

D=S, средней живости. Патологических стопных и кистевых знаков не выявлено. Тонус мышц конечностей в руках снижен симметрично, в ногах D>S. Симптомы натяжения отрицательные, движения в верхних и нижних конечностях в полном объеме. Гипотрофия нижних конечностей, более выражена в дистальных отделах. Дермографизм белый, стойкий. Температура дистальных отделов конечностей несколько повышена в руках, снижена в ногах. Экстрапирамидная система: тремор постуральный. Чувствительность: выраженное повышение болевой чувствительности, дизестезия в области обеих стоп, гипестезия в области передних поверхностей голени; дискриминационная, глубокая, температурная чувствительность сохранены. Координация: тремор постуральный и кинетический, в покое не наблюдается; пробы на координацию без мимопадания, с интенционным дрожанием; в позе Ромберга с открытыми глазами устойчив, с закрытыми — выраженное пошатывание без четкой латерализации; адиадохокинез. Менингеальные симптомы не выявлены. Нарушение статики и динамики позвоночника в шейном отделе. Локальные мышечно-тонические нарушения в шейном отделе позвоночника на уровне C₇-C₈ при пальпации и перкуссии.

Клинический и биохимический (АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин, мочевины, билирубин, общий белок) анализы крови, уровень кальция в крови и общий анализ мочи при поступлении: показатели в пределах референсных значений. Предварительный диагноз с учетом данных анамнеза сформулирован как ХВДП.

С целью проведения дифференциального диагноза пациенту проведено дообследование в следующем объеме: люмбальная пункция (общий анализ СМЖ), стабилметрическое тестирование на компьютерной стабилметрической системе с биологической обратной связью (БОС) «ST-150» с последующим построением и динамическим анализом статокинезиограмм, исследование сыворотки крови и мочи на каппа- и лямбда-цепи, скрининг парапротеиновых белков в сыворотке и разовой пробе мочи методом иммунофиксации, диагностика амилоидоза методом биопсии подкожного жира, трепанбиопсия костного мозга, пункция костного мозга, тестирование по шкале неврологических расстройств (NDS — neuropathy disability score) [11], тестирование по вопроснику «Pain detect» [12, 13], эхокардиография (Эхо-КГ).

По результатам исследования у пациента были выявлены белково-клеточная диссоциация в СМЖ в виде повышения белка до 1284 мг/л при цитозе 5/3 (лимфоциты), ликвор бесцветный, прозрачный. Легкие цепи каппа-типа в сыворотке крови составили 1540 мг/дл (при норме 629–1350 мг/дл), легкие цепи лямбда-типа в сыворотке крови составили 417 мг/дл (при норме 313–723 мг/дл).

Таблица 1

Показатели стабилметрического тестирования пациента до начала терапии

Table 1

Stabilometric test's parameters before therapy

Показатель	Фаза тестирования	
	«глаза открыты»	«глаза закрыты»
Фронтальная асимметрия, X	Выраженная	Выраженная
Сагиттальная асимметрия, Y	Выраженная	Выраженная
Фронтальная амплитуда баланса, x	Умеренная нестабильность	Выраженная нестабильность
Сагиттальная амплитуда баланса, y	Выраженная нестабильность	Выраженная нестабильность
Энергоэффективность баланса	Низкая	Низкая
Зрительно/проприоцептивный контроль	Преобладает зрительный контроль	

Отношение «капша/лямбда»-легких цепей в сыворотке – 3,69. Легкие цепи капша-типа в моче составили 2,9900 мг/дл (при норме 0,0 – 1,8500), легкие цепи лямбда-типа в моче составили менее 5,0 мг/дл (при норме 0,0 – 5,0). Скрининг парапротеиновых белков в сыворотке крови методом иммунофлюоресценции обнаружил моноклональный компонент (M-градиент) парапротеин 5,6 г/л. В моче парапротеина, представленного капша/лямбда-легкими цепями, не было обнаружено. При выполнении трепанобиопсии костного мозга данных за плазмодитоз не выявлено. При пункции костного мозга мутаций не выявлено. В материале подкожно-жировой клетчатки отложений амилоида также выявлено не было. По данным Эхо-КГ выявлены выраженная дилатация левого предсердия, умеренная дилатация правого предсердия. Дилатация правого желудочка (ПЖ). Левый желудочек (ЛЖ) не расширен. Миокард ЛЖ не утолщен. Глобальная сократимость ЛЖ не снижена. Очевидных нарушений локальной сократимости не выявлено. Легочная артерия расширена. Стенки аорты уплотнены. Восходящий отдел аорты не расширен – 35 мм. Створки аортального и митрального клапанов уплотнены. Перикард – без особенностей. Крупных дополнительных образований в полостях сердца, на клапанах и в крупных сосудах не выявлено. Доплер-кардиография: митральная регургитация 1 ст., трикуспидальная регургитация 1 ст., пульмональная регургитация 1 ст. При проведении цветного доплеровского картирования кровотока очевидных признаков патологического шунтирования не выявлено. Давление в легочной артерии незначительно повышено. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Признаков систолической дисфункции ПЖ не выявлено.

Таким образом, диагноз ПП, ассоциированной с MGUS, был установлен с учетом общепринятых критериев (предложенных специалистами «Anderson Cancer Center» США) постановки диагноза MGUS [14]: M-компонент – IgG – менее 30 г/л, IgA – 10 г/л, легкие цепи в моче – менее 1 г/л, плазматические клетки в трепанате костного мозга <10 %, пролиферативный индекс плазматических клеток <1 %, отсутствие очагов деструкции и поражения костной ткани по данным рентгенографических

методов исследования и МРТ, отсутствие почечной недостаточности, гиперкальцемии, анемии, болей в костях, экстрамедуллярных поражений.

Кроме того, при поступлении пациент был протестирован на стабиллоплатформе «ST-150». По результатам исследования у пациента выявлены выраженные признаки нестабильности баланса равновесия (более выраженные в фазе исследования с закрытыми глазами), отклонение коэффициента Ромберга (КР), который составил 2366 % ($p < 0,05$), что свидетельствовало в пользу грубой сенситивной атаксии (табл. 1). КР – параметр, характеризующий взаимоотношение между зрительной и проприоцептивной системами. КР определяется отношением площади статокинезиограммы в положении «глаза открыты» к таковой в положении «глаза закрыты», выраженным в %. Средние нормативные значения КР лежат в пределах от 150 до 300 %. Анализу подвергались статокинезиограммы, построенные по результатам пробы Ромберга, выполненной на стабиллоплатформе в фазах «глаза

Таблица 2

Показатели стабилметрического тестирования пациента после курса терапии

Table 2

Stabilometric test's parameters after therapy

Показатель	Фаза тестирования	
	«глаза открыты»	«глаза закрыты»
Фронтальная асимметрия, X	Умеренная	Выраженная
Сагиттальная асимметрия, Y	умеренная	Выраженная
Фронтальная амплитуда баланса, x	Умеренная нестабильность	Выраженная нестабильность
Сагиттальная амплитуда баланса, y	Умеренная нестабильность	Выраженная нестабильность
Энергоэффективность баланса	Низкая	Низкая
Зрительно/проприоцептивный контроль	Преобладает зрительный контроль	

открыты» и «глаза закрыты» при обработке в программе «Stabip».

При предварительной оценке по шкале NDS, результат составил 21 балл, что свидетельствовало о выраженной степени периферической нейропатии — по вопроснику «Pain detect» результат составил 28 баллов, что свидетельствовало о высокой вероятности наличия нейропатического компонента боли (>90 %).

С учетом полученных данных обследования, установленного диагноза ПП, ассоциированной с MGUS, пациенту был проведен курс лечения: внутривенная инфузия человеческого иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней, процедуры локальной криотерапии верхних и нижних конечностей на аппарате «Criojet mini» с воздействием криоструей охлажденного воздуха при диапазоне температур от –10 до –38 °С лабильно-стабильной техникой и продолжительностью 10 мин (всего 10 процедур), процедуры лечебной физкультуры (механотерапия, занятия в нейроортопедическом костюме, эрготерапевтические комплексы), занятия на стабилоплатформе с БОС. Общий курс лечения составил 14 дней.

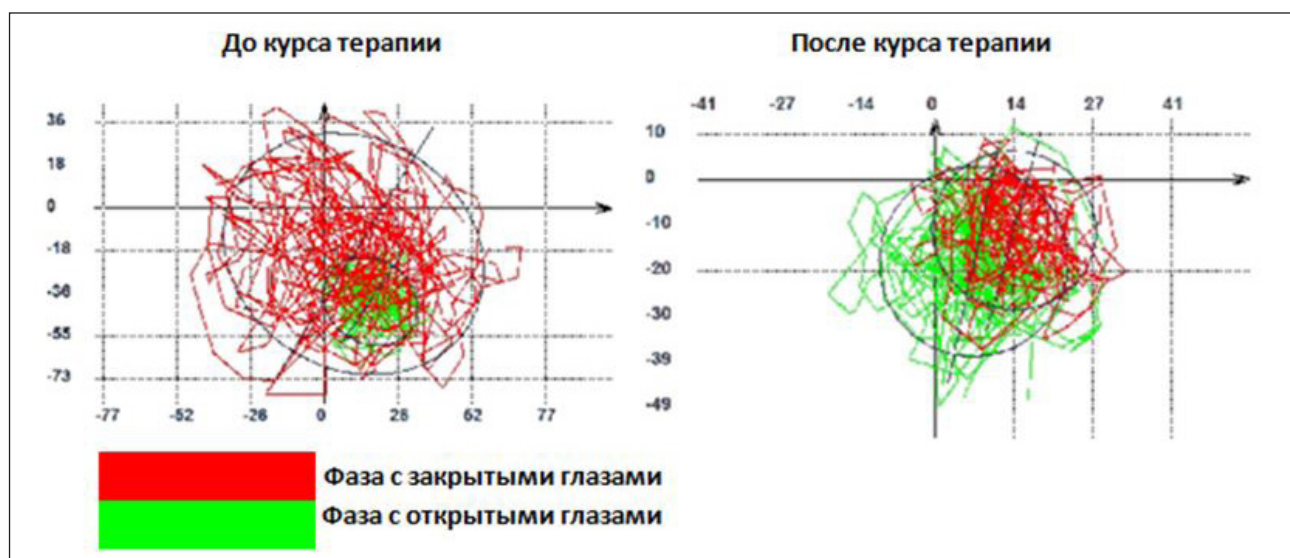
На фоне проведенной терапии была отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности онемения в нижних конечностях, уменьшения нейропатической боли, улучшения координации движений и баланса равновесия. При повторном тестировании по шкале «NDS» после курса лечения результат составил 16 баллов, по вопроснику «Pain detect» — 21 балл, что свидетельствовало об уменьшении выраженности периферической нейропатии, а также уменьшении нейропатического болевого компонента.

При тестировании пациента на стабилметрической системе после курса проведенного лечения (табл. 2) были определены объективные данные, свидетельствующие об уменьшении выраженности проявлений сенситивной атаксии. КР составил 1567 % ($p < 0,05$).

Статокинезиограммы, построенные до и после курса лечения, также наглядно демонстрируют положительную динамику в виде улучшения координаторных функций и баланса равновесия (рисунок*).

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Представленный клинический случай, прежде всего, интересен тем, что при отсутствии какого-либо системного заболевания у пациента ведущим клиническим синдромом являлась выраженная периферическая моторно-сенсорная нейропатия с нейропатическим болевым синдромом, ассоциированная с MGUS. Моноклональные гаммапатии (иммуноглобулинопатии, парапротеинемии) представляют собой неоднородную группу заболеваний, которые характеризуются моноклональной пролиферацией клеток В-лимфоидного ряда, секретирующих иммуноглобулины. Основной отличительной особенностью этих заболеваний является продукция моноклонального иммуноглобулина (М-компонент, М-градиент, М-протеин, парапротеин), который определяется в сыворотке крови и/или моче [15]. Злокачественные плазмноклеточные пролиферации, такие как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, характеризуются продукцией моноклонального иммуноглобулина и определенной клинической симптоматикой. В ряде случаев М-протеин обна-



Статокинезиограммы до и после курса терапии
Statokinesigrams before and after therapy

* Цветное исполнение рисунка см. на сайте: <http://www.sci-notes.ru/jour/index>. — Ред.

руживают у практически здоровых людей [12]. В таких случаях и говорят о MGUS. Однако ведущим и зачастую единственным клинически значимым проявлением данного состояния, как правило, является полинейропатия. В связи со сложностью рутинной диагностики такого рода полинейропатий, большинство пациентов с ПП длительное время обследуются и проходят лечение с диагнозом полинейропатии неясного генеза или ХВДП. В нашем случае диагноз ПП, ассоциированной с MGUS, был установлен спустя 5 лет после появления первых клинических симптомов периферической нейропатии. При этом ПП, ассоциированная с MGUS, на стадии манифестации развивалась по типу сенсорной нейропатии с постепенным присоединением моторного компонента, нейропатия носила дистальный симметричный характер. По данным ЭНМГ верхних и нижних конечностей, ПП носила первично-демиелинизирующий характер, по мере прогрессирования нейропатии ведущее значение в клинике приобретали моторные проявления — слабость в дистальных отделах конечностей, а также грубое нарушение глубокой чувствительности, сенсорная атаксия и нейропатическая боль. По данным литературных источников, известно, что М-градиент парапротеина можно обнаружить при ряде иных состояний, сопровождающихся повышенной продукцией антител, в том числе при реконвалесценции после пневмонии, гепатита, при циррозе печени, амилоидозе, паразитарных инфекциях, аллергических реакциях и аутоиммунных заболеваниях, после трансплантации костного мозга, при саркоидозе [16, 17]. В нашем случае какие-либо конкурентные причины появления М-градиента парапротеина были исключены на этапе диагностики. Разные авторы предлагают более или менее подробные классификации моноклональных гаммапатий, но во всех классификациях выделены основные категории гаммапатии, предложенные J. Radl et al., в том числе В-клеточные злокачественные, В-клеточные доброкачественные, иммунодефицитные состояния с дисбалансом Т- и В-звеньев иммунной системы, варианты гомогенного иммунного ответа [18]. С учетом концентрации моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови, принятых J. Radl за основной критерий определения варианта гаммапатии, в нашем случае стоит говорить о В-клеточном доброкачественном варианте MGUS, так как концентрация парапротеина у пациента на момент постановки диагноза составила 5,6 г/л (т. е. более 2,5 г/л, но меньше 25 г/л) [18]. Стоит заметить, что благодаря технологии определения парапротеинов сыворотки крови и мочи методом иммунофиксации диагностика MGUS в последние десятилетия значительно увеличилась. По данным литературы, в 60–70-е гг. XX в., когда использовался электрофорез на ацетатцеллюлозе, MGUS

диагностировали всего у 0,7–1,2 % здорового населения. С начала 80-х гг., когда стали использовать электрофорез в агаре, MGUS стал выявляться у 5 % здорового населения в возрасте от 22 до 55 лет [19]. Частота моноклональных гаммапатий увеличивается до 7–8 % в группе старше 55 лет и достигает 10 % в группе старше 80 лет, при этом у 80 % лиц с выявленным М-градиентом его концентрация в сыворотке очень низкая — менее 5 г/л [20]. В нашем случае концентрация парапротеина слегка превысила этот показатель и составила 5,6 г/л, что является весьма благоприятным прогностическим фактором в плане риска развития в будущем онкологических заболеваний, ассоциированных непосредственно с гаммапатией. По данным R. A. Kyle, из всех моноклональных гаммапатий в 52 % выявляется MGUS, у 12 % больных — амилоидоз и у 33 % — злокачественные парапротеинемии: ММ (19 %), вялотекущая миелома (5 %), СП (3 %), МВ (3 %), другие типы лимфом с секрецией парапротеина (3 %) [21]. Собственно MGUS подразделяются на IgM MGUS и IgG/IgA MGUS, в зависимости от типа выявляемого моноклонального протеина. Полинейропатия, ассоциированная с IgM MGUS, обладает более выраженным сенсорным компонентом, и при исследовании СМЖ обнаруживается большее количество белка (как правило более 1000 мг/л), по сравнению с IgG/IgA MGUS-полинейропатией. Примерно в половине случаев IgM MGUS выявляются антитела к МАГ — данный вид гаммапатии носит название anti-МАГ IgM MGUS [22]. Ретроспективное наблюдение за такими пациентами показало, что каждый 3-й пациент в дальнейшем заболевает парапротеинемическим гемобластозом. Ключевым индикатором риска трансформации MGUS в гемобластоз или другие формы онкопатологии является высокая концентрация М-парапротеина в сыворотке крови [21]. Как показали исследования J. Moller-Petersen и E. Schmidt, диагноз ММ верифицировался в 90 % случаев при концентрации М-парапротеина в сыворотке более 30 г/л, а предположение о MGUS — в 90 % случаев при более низких показателях концентрации М-парапротеина [23].

Одним из ключевых вопросов постановки диагноза ПП, ассоциированной с MGUS, является дифференциальная диагностика. Спектр дифференциальной диагностики в случае выявления у пациента периферической нейропатии всегда довольно широк. В первую очередь, как правило, исключаются наиболее распространенные варианты периферической нейропатии, такие как дисметаболические (в первую очередь, диабетическая), интоксикационные, инфекционные и др. Отрицательные результаты вирусологического исследования СМЖ и крови, отсутствие в крови АНФ, АНЦА, нормальные показатели метаболизма глюкозы позволили исключить инфекционный

процесс, системные васкулиты и сахарный диабет в качестве возможных причин полинейропатии. Анализ СМЖ позволил исключить поражение оболочек мозга, а высокий уровень белка ликвора — подтвердить парапротеинемическую нейропатию [24]. Наиболее сложным является процесс дифференциальной диагностики с хроническими формами воспалительных полинейропатий, в том числе ХВДП и паранеопластическими полинейропатиями. Симптомы ПП, ассоциированной с MGUS, весьма разнообразны и часто клинически схожи с другими формами ХВДП [9]. Так, классическая форма ХВДП характеризуется наличием симметричной проксимальной и дистальной мышечной слабости, нарушением проводимости по толстым нервным волокнам, арефлексией и нарушением координации [25]. Реже встречаются аксональный тип поражения периферических нервов, тонких миелинизированных волокон и синдром множественной несимметричной мононевропатии. Один из характерных клинических признаков ПП, ассоциированной с MGUS, — наличие грубых расстройств поверхностных и глубоких видов чувствительности, проявляющихся ощущениями онемения и парестезиями конечностей, нарушениями координации и устойчивости при ходьбе, а в ряде случаев сопровождающихся выраженным нейропатическим болевым синдромом [9, 12, 16]. A. Gesquiere-Dando et al. в последнем исследовании показали, что ряд электрофизиологических данных (амплитуда М-ответа) могут достоверно отражать степень инвалидизации пациентов [26]. Определяющим вопросом дифференциальной диагностики с ХВДП является проведение электрофореза с иммунофиксацией, предоставляющее возможность дифференцировать моноклональную гаммапатию с поликлональной, а также выявлять следовые количества моноклонального парапротеина (М-компонента) в сыворотке крови и (или) моче, которые при рутинном электрофорезе могут не обнаруживаться [9, 16].

При положительном результате исследования на парапротеин необходим тщательный анализ, включая гематологическое обследование, рентгенографию костей скелета и пункцию костного мозга. Это необходимо из-за высокой вероятности злокачественных заболеваний крови (парапротеинемических гемобластозов), которые могут приводить к поражению периферической нервной системы. При отсутствии данных, указывающих на злокачественный гемобластоз, состояние расценивается как MGUS. В нашем случае при проведении дополнительного объема обследования, в том числе диагностики амилоидоза методом биопсии подкожного жира, трепанбиопсии костного мозга, пункции костного мозга, каких-либо данных, указывающих на наличие парапротеинемического гемобластоза, AL-амилоидоза получено не было.

Еще одной из форм хронической периферической нейропатии, с которой следует проводить дифференциальный диагноз, является транстретиновая семейная амилоидная полиневропатия (ТТР-САП). ТТР-САП характеризуется симптомами прогрессирующей сенсомоторной и вегетативной невропатии. ТТР-САП является следствием неправильного фолдинга белка транстретина (ТТР), приводящего к агрегации белка, образованию амилоидных фибрилл и, в конечном итоге, к амилоидозу с преимущественным поражением периферической и вегетативной нервной системы и сердца. Заболевание заканчивается смертью через 7–12 лет после появления симптомов, чаще всего от дисфункции сердца, присоединяющихся инфекций и кахексии [27]. Первый случай ТТР-САП был описан только в 1952 г., и в настоящее время низкая осведомленность специалистов вносит значительный вклад в гиподиагностику данного вида периферической нейропатии. В то же время стоит отметить, что вегетативный компонент полинейропатии, характерный для ТТР-САП, крайне редко присутствует в клинической картине ПП, ассоциированной с MGUS. Одним из вспомогательных методов диагностики транстретинового амилоидоза является Эхо-КГ. В нашем случае каких-либо данных за специфическое поражение сердца по Эхо-КГ, а также отложения амилоида при биопсии подкожного жира выявлено не было. Терапия ПП с MGUS проводится по стандартным схемам лечения ХВДП [28, 29], несмотря на наличие парапротеинемии. Однако отмечено, что кортикостероиды эффективны только в 30 % случаев ПП с MGUS. Химиотерапевтические алкилирующие пероральные или внутривенные средства показали свою эффективность в каждом 2-м случае, но их использование ограничивается выраженными, в том числе нейротоксичными, побочными эффектами. Согласно проведенным исследованиям, внутривенный иммуноглобулин эффективен у каждого 5-го пациента с ПП, ассоциированной с MGUS, плазмаферез — у каждого 3-го [9]. В нашем случае наиболее предпочтительным вариантом лечения была определена схема с внутривенным введением человеческого иммуноглобулина, а также проведением комплексного курса реабилитационных мероприятий, включающих локальную криотерапию, процедуры лечебной физкультуры (механотерапия, занятия в нейроортопедическом костюме, эрготерапевтические комплексы), занятия на стабиллоплатформе с БОС. Выбор человеческого иммуноглобулина как основного метода медикаментозной терапией был основан на относительной доброкачественности MGUS, невысокой концентрации парапротеина (менее 30 г/л) и при этом довольно выраженных явлениях поражения периферической нервной системы с моторным и сенсорным компонентом, при которых применение нейротоксичных препа-

ратов (таких как цитостатики) было бы сопряжено с риском развития токсического (постцитостатического) компонента полинейропатии. Основной положительный эффект, достигнутый на фоне проведенного курса терапии, выразался в нашем случае в виде уменьшения проявлений сенсорного компонента полинейропатии и уменьшения нейропатической боли, а также уменьшения сенсорной атаксии. Моторный компонент полинейропатии имел более стойкие проявления. Пациенту было рекомендовано проведение ЭНМГ через 6 месяцев для оценки проведенного лечения и объективизации состояния пациента. Методы немедикаментозной терапии, как и инфузионное введение иммуноглобулина, продемонстрировали хорошую переносимость. При этом в литературных источниках каких-либо сведений о применении немедикаментозных реабилитационных технологий в комплексе со стандартной терапией при ПП с MGUS не приводится.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздняя верификация ПП, ассоциированной с MGUS, и отсутствие адекватной терапии приводит к несвоевременной диагностике злокачественных гемобластозов и отсутствию контроля за пациентами из группы риска, в связи с чем процесс дифференциальной диагностики в случаях полинейропатии неясного генеза и при подозрении на ХВДП требует проведения диагностических тестов на моноклональную гаммапатию. В клинической практике с целью исключения или подтверждения MGUS можно рекомендовать использовать ЭНМГ, люмбальную пункцию, исследование сыворотки крови и мочи на каппа- и лямбда-цепи, скрининг парапротеиновых белков в сыворотке и разовой пробе мочи методом иммунофиксации, трепанбиопсию и пункцию костного мозга, диагностику амилоидоза методом биопсии подкожного жира, а также Эхо-КГ. Диагноз MGUS устанавливается на основании выявления ряда критериев, среди которых следует выделить наличие М-компонент парапротеина (IgG — менее 30 г/л, IgA — 10 г/л), легкие цепи в моче менее 1 г/л, плазматические клетки в трепанате костного мозга <10 %, пролиферативный индекс плазматических клеток <1 %, отсутствие очагов деструкции и поражения костной ткани, отсутствие почечной недостаточности, гиперкальциемии, анемии, болей в костях, экстремедулярных поражений. Тактика лечения пациентов с периферической нейропатией, ассоциированной с MGUS, определяется индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от выраженности явлений полинейропатии, уровня парапротеина, наличия каких-либо сопутствующих заболеваний. При невысоких показателях М-компонента парапротеина (менее 30 г/л) одним из наиболее предпочтительных методов лечения, в том числе за счет отсутствия серьезных системных

и нейротоксических побочных эффектов, является инфузионная терапия человеческим иммуноглобулином. Применение немедикаментозных реабилитационных технологий, в том числе лечебной физкультуры, локальной криотерапии в совокупности с введением человеческого иммуноглобулина позволяет достичь положительного эффекта в виде уменьшения выраженности, прежде всего, сенсорного и нейропатического компонентов полинейропатии, ассоциированной с MGUS. Среди методов контроля эффективности лечения и динамической комплексной оценки неврологического статуса у пациентов с ПП, ассоциированной с MGUS, можно рекомендовать использование шкалы «NDS», вопросника «Pain detect», а также метода стабиллографии с анализом статокинезиограмм и оценкой КР как одного из наиболее объективных параметров, отражающих выраженность сенсорной атаксии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинзберг М. А., Варламова Е. Ю., Рыжко В. В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией // Мед. совет. — 2015. — № 10. — С. 93–99.
2. Левин О. С. Полиневропатии: клин. рук-во. — 2-е изд. — М., 2006. — 486 с.
3. Landgren O., Kyle R. A., Pfeiffer R. M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study // Blood. — 2009. — Vol. 113. — № 22. — P. 5412–5415.
4. Беляков К. М., Густов А. В. Паранеопластические полиневропатии. — Н. Новгород: НижГМА, 2007. — 96 с.
5. Dispenziery A. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome and revive of literature // Blood. — 2004. — Vol. 104. — № 10. — P. 3400–3407.
6. Larue S., Bombelli F., Viala K. et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases // Eur. J. Neurol. — 2011. — Vol. 18. — P. 899–905.
7. Mata S., Borsini W., Ambrosini S. et al. IgM monoclonal gammopathy-associated neuropathies with different IgM specificity // Eur. J. Neurol. — 2011. — Vol. 18. — P. 167–173.
8. Pestronk A., Florence J., Miller T. et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — Vol. 74. — P. 485–489.
9. Супонева Н. А., Никитин С. Хронические полиневропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями // Врач. — М.: Русский врач, 2010. — Т. 9. — С. 51–54.
10. Rosenberg N., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 2001. — Vol. 71. — P. 205–209.
11. Young M. J., Boulton A. J. M., Macleod A. F. et al. A multi-centre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 150–154.

12. Backonja M.-M., Krause S. J. Neuropathic Pain Questionnaire – Short Form // Clin J Pain. – 2003. – Vol. 19. – P. 315–316.
13. Pain detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain / R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T. Tolle // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – Vol. 22. – P. 1911–1920.
14. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group // Br. J. Haematol. – 2003. – Vol. 121. – № 5. – P. 749–757.
15. Мусеев С. И., Салогуб Г. Н., Степанова Н. В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы. – СПб: СПбГМУ, 2006. – 39 с.
16. Супонева Н. А., Павлов Э. В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий // Врач. – 2009. – № 4. – С. 43–44.
17. Hadden R., Hughes R. Management of inflammatory neuropathies // J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. – 2003. – Vol. 74. – P. 9–14.
18. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation / J. Radl, R. M. Valentijn, J. J. Haaijman, L. C. Paul // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1985. – Vol. 37. – № 1. – P. 98–102.
19. Gahrton G., Durie B., Samson D. Multiple myeloma and related disorders. – London: Arnold, 2004. – 465 p.
20. Gorson K. C., Allam G., Ropper A. H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy // Neurology. – 1997. – Vol. 48. – № 2. – P. 321–328.
21. Kyle R. A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases // Am. J. Med. – 1978. – Vol. 64. – P. 814–826.
22. Glavey S. V., Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly // Blood Reviews. – 2016. – Vol. 30. – P. 223–231.
23. Schmidt E. B., Moller-Petersen J. Monoclonal Gammopathy in General Practice Diagnostic Value of Typing and Quantitation of Immunoglobulins // Scandinavian Journal of Primary Health Care. – 1985. – Vol. 3. – № 2. – P. 91–94.
24. Rison R. A., Beydoun S. R. Paraproteinemic polyneuropathy: a practical review // BMC Neurology. – 2016. – Vol. 16. – № 13. – P. 1–14.
25. Farhad K., Traub R., Ruzhansky K. R. et al. Causes of Neuropathy in Patients Referred as "Idiopathic Neuropathy" // Muscle Nerve. – 2016. – Vol. 53. – P. 856–861.
26. Gesquiere-Dando A., Delmont E., Launay M. et al. Are electrophysiological features related to disability in patients with anti-MAG neuropathy? // Clinical Neurophysiology. – 2017. – Vol. 47. – P. 75–81.
27. Строчков И. А., Дюкова Г. М., Погромов А. П. и др. Семейная амилоидная полинейропатия, ассоциированная с геном транстретина (Cys 114), в российской семье // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 9. – С. 67–72.
28. Leevy C., Dudeja P., Tyagi S. et al. Mechanism of thiamine uptake by human jejunal brushborder membrane vesicles // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2001. – Vol. 281. – № 3. – P. 786–792.
29. Muley S., Parry G. Inflammatory demyelinating neuropathies // Curr. Treat. Options Neurol. – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 221–227.
2. Levin O.S. Polyneuropathies: clinical guidelines. – 2nd edition. – M., 2006. – 486 p. (In Russian).
3. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study // Blood. – 2009. – Vol. 113. – № 22. – P. 5412–5415.
4. Belyakov K.M., Gustov A.V. Paraneoplastic polyneuropathies. – Nizhny Novgorod: NizhGMA press, 2007. – 96 p. (In Russian).
5. Dispenziery, A. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome and review of literature // Blood. – 2004. – Vol. 104. – № 10. – P. 3400–3407.
6. Larue, S., Bombelli, F., Viala, K., Neil, J., Maisonobe, T., Bouche, P., Musset, L., Fournier, E., Léger, J. M. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18. – P. 899–905.
7. Mata, S., Borsini, W., Ambrosini, S., Toscani, L., Barilaro, A., Piacentini, S., Sorbi, S., Lolli, F. IgM monoclonal gammopathy-associated neuropathies with different IgM specificity // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18. – P. 167–173.
8. Pestronk, A., Florence, J., Miller, T., Choksi, R., Al-Lozi, M.T., Levine, T.D. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2003. – Vol. 74. – P. 485–489.
9. Супонева Н.А., Никитин С. Хронические полиневропатии ассоциированные с моноклональными гаммапатиями // Доктор. Москва: Publ. house «Russian doctor». – 2010. – Vol. 9. – P. 51–54 (In Russian).
10. Rosenberg N., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2001. – Vol. 71. – P. 205–209.
11. Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. – 1993. – Vol. 36. – P. 150–154.
12. Backonja, M.-M., Krause, S.J. Neuropathic Pain Questionnaire - Short Form // Clin J Pain. – 2003. – Vol. 19. – P. 315–316.
13. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tolle T. Pain detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain // Curr Med Res Opin. – 2006. – Vol. 22. – P. 1911–20.
14. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group // Br J Haematol. – 2003. – Vol. 121. – № 5. – P. 749–757.
15. Moiseev S.I., Salogub G.N., Stepanova N.V. Modern principles of diagnostic and treatment of multiple myeloma. – SPb: SPbGMU, 2006. – 39 p. (In Russian).
16. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий // Доктор. – 2009. – № 4. – С. 43–44 (In Russian).
17. Hadden R., Hughes R. Management of inflammatory neuropathies // J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. – 2003. – Vol. 74. – P. 9–14.
18. Radl J., Valentijn R.M., Haaijman J.J., Paul L.C. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation // Clin Immunol Immunopathol. – 1985. – Vol. 37. – № 1. – P. 98–102.
19. Gahrton G., Durie B., Samson D. Multiple myeloma and related disorders. – London: Arnold, 2004. – 465 p.
20. Gorson K.C., Allam G., Ropper A.H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy // Neurology. – 1997. – Vol. 48. – № 2. – P. 321–328.

REFERENCES

1. Ginsberg M.A., Varlamova E.Y., Ryzhko V.V., Супонева Н.А., Piradov M.A. Clinical and neurophysiological studies of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion // Medical Council. – 2015. – № 10. – С. 93–99 (In Russian).

21. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases // *AmJMed.* – 1978. – Vol. 64. – P. 814–26.

22. Glavey S.V., Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly // *Blood Reviews.* – 2016. – Vol. 30. – P. 223-231.

23. Schmidt E.B., Moller-Petersen J. Monoclonal Gammopathy in General Practice Diagnostic Value of Typing and Quantitation of Immunoglobulins // *Scandinavian Journal of Primary Health Care.* – 1985. – Vol. 3. – №2. – P. 91-94.

24. Rison R.A., Beydoun S.R. Paraproteinemic polyneuropathy: a practical review // *BMC Neurology.* – 2016. – Vol. 16. – №13. – P. 1-14.

25. Farhad K., Traub R., Ruzhansky K.R. et al. Causes of Neuropathy in Patients Referred as «Idiopathic Neuropathy» // *Muscle Nerve.* – 2016. – Vol. 53. – P. 856-861.

26. Gesquiere-Dando A., Delmont E., Launay M. et al. Are electrophysiological features related to disability in patients

with anti-MAG neuropathy? // *Clinical Neurophysiology.* – 2017. – Vol. 47. – P. 75-81.

27. Stokov I.A., Dyukova C.M., Pogromov A.P. et al. Familial amyloid neuropathy associated with the Cys 114 mutation of the transthyretin gene in a Russian family // *Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov.* – 2007. – №9. – P.67-72 (In Russian).

28. Leevy C., Dudeja P., Tyagi S., Kavilaveettil R. J. et al. Mechanism of thiamine uptake by human jejunal brushborder membrane vesicles // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – №3. – P. 786–792.

29. Muley S., Parry G. Inflammatory demyelinating neuropathies // *Curr Treat Options Neurol.* – 2009. – Vol. 11. – №3. – P. 221–227.

Дата поступления статьи 05.07.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017