

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

О.Е. Зиновьева¹, Д.К. Новиков¹, Н.З. Очил-зода¹, В.В. Рамеев²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Парапротеинемические полиневропатии (ППН) встречаются нечасто и обусловлены заболеваниями, сопровождающимися образованием и накоплением патологического белка парапротеина, который представляет собой иммуноглобулин или его свободную легкую цепь. К таким заболеваниям относятся моноклональная гаммапатия неопределенного значения, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, амилоидоз легких цепей, РОЕМС-синдром и др. Диагностика ППН нередко вызывает затруднения, поскольку ее клиническая картина может быть неспецифичной, стертой или атипичной, а для подтверждения наличия парапротеина необходимо использовать специализированные лабораторные методы, в том числе иммунохимический анализ крови и мочи. Также лекарственные препараты, используемые для лечения парапротеинемических заболеваний, сами могут вызвать симптомы полиневропатии, поэтому важно своевременно заподозрить первые симптомы заболевания, определить механизм повреждения нервных волокон, провести дифференциальную диагностику и начать патогенетическую терапию, направленную на подавление синтеза патологического белка.

Ключевые слова: парапротеинемическая полиневропатия, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, амилоидоз, лекарственная полиневропатия

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Новиков Д.К., Очил-зода Н.З., Рамеев В.В. Парапротеинемические полиневропатии. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(2):4–16. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-2-4-16

Для корреспонденции: Зиновьева О.Е., e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Зиновьева О.Е., <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>; e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

Новиков Д.К., <https://orcid.org/0009-0003-5897-7594>; e-mail: danil61503@gmail.com

Очил-зода Н.З., <https://orcid.org/0009-0006-2538-070X>; e-mail: ms.ochilzoda@mail.ru

Рамеев В.В., <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>; e-mail: vvrameev@mail.ru

PARAPROTEINEMIC NEUROPATHIES

O.E. Zinovyeva¹, D.K. Novikov¹, N.Z. Ochil-zoda¹, V.V. Rameev²

¹The Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

²The Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Paraproteinemic polyneuropathies (PPN) occur generally infrequently and arise from diseases, associated with formation and accumulation of a pathological protein, commonly known as paraprotein, which is typically an immunoglobulin or its free light chain. Such diseases include the following: monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, AL amyloidosis, POEMS syndrome, etc. Diagnosis of PPN is challenging due to nonspecific, indistinct or atypical clinical manifestation, and it is necessary to apply specialized laboratory methods, including immunochemical analysis of blood and urine. Moreover, medications can cause symptoms of polyneuropathy themselves. Thus, it is important to suspect the first symptoms of the disease in time, determine the mechanism of damage to nerve fibers, carry out differential diagnosis and initiate therapy targeting the suppression of pathological protein synthesis.

Key words: paraproteinemic polyneuropathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, multiple myeloma, amyloidosis, chemotherapy-induced neuropathy

For citation: Zinovyeva O.E., Novikov D.K., Ochil-zoda N.Z., Rameev V.V. Paraproteinemic neuropathies. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2024;29(2):4–16. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-2-4-16

For correspondence: Zinovyeva O.E., e-mail: zinovyevaolga@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Zinovyeva O.E., <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>; e-mail: zinovyevaolga@yandex.ru

Novikov D.K., <https://orcid.org/0009-0003-5897-7594>; e-mail: danil61503@gmail.com

Ochil-zoda N.Z., <https://orcid.org/0009-0006-2538-070X>; e-mail: ms.ochilzoda@mail.ru

Rameev V.V., <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>; e-mail: vvrameev@mail.ru

Received 27.01.2024

Accepted 08.03.2024

Сокращения: ЛЦ-МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения с секрецией легких цепей иммуноглобулинов; МАГ — миелин-ассоциированный гликопротеин; МГВ — макроглобулинемия Вальденстрема; МГКЗ — моноклональная гаммапатия клинического значения (англ. monoclonal gammopathy of clinical significance — MGCS); МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения (англ. monoclonal gammopathy of undetermined significance — MGUS); ММ — множественная миелома; М-протеин — моноклональный протеин (парапротеин); не-IgM-МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения с секрецией IgG, IgA, IgD; ППН — парапротеинемическая полиневропатия; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; ЭМГ — электромиография; ЭНМГ — электронейромиография; АА-амилоидоз — реактивный амилоидоз при системном воспалении (англ. secondary amyloidosis — АА amyloidosis); AL-амилоидоз — амилоидоз легких цепей иммуноглобулина (англ. immunoglobulin light chain amyloidosis — AL amyloidosis); АТТR-амилоидоз — транстиретиновый амилоидоз (англ. transthyretin amyloidosis — АТТR amyloidosis); АТТRv-амилоидоз — наследственный тип транстиретинового амилоидоза (англ. variant transthyretin amyloidosis — АТТRv amyloidosis); АТТRwt-амилоидоз — дикий тип транстиретинового амилоидоза (англ. wild-type transthyretin amyloidosis — АТТRwt amyloidosis); CANOMAD-синдром — хроническая атактическая невропатия, офтальмоплегия, IgM-моноклональная гаммапатия, антитела к холодовым агглютинанам и дисиалоганглиозидам (англ. chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM M-protein, cold agglutinins and disialosyl ganglioside antibodies — CANOMAD syndrome); DADS — дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная невропатия (англ. distal acquired demyelinating symmetric neuropathy — DADS); IgM-МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения, сопровождающаяся секрецией IgM; POEMS-синдром — полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин и кожные

проявления (англ. polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes — POEMS syndrome); VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor — VEGF).

Парапротеинемические заболевания (моноклональные гаммапатии) — группа болезней крови, для которых характерна пролиферация клонов плазмочитов, продуцирующих патологический белок парапротеин. Для описания моноклональных гаммапатий используется несколько терминов. Термин «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» (МГНЗ) (англ. monoclonal gammopathy of undetermined significance — MGUS) был впервые введен в 1978 г. R. Kyle для обозначения олигосекреторных вариантов моноклональной гаммапатии, при которых еще нет признаков злокачественной пролиферации клона В-лимфоцитов или плазматических клеток, нет очагов остеолизиса, гиперкальциемии, анемии, поражения почек. Сам R. Kyle посчитал, что в течение года трансформация МГНЗ в злокачественные гемобластозы (множественную миелому или макроглобулинемию Вальденстрема) происходит не более чем у 1% пациентов. Это значит, что у большинства пациентов моноклональная гаммапатия на протяжении многих лет так и остается доброкачественной, и именно такая прогнозическая неясность и подразумевалась под термином МГНЗ [1, 2]. Тем не менее уже тогда была описана способность моноклональной гаммапатии вызывать органные поражения, которые не связаны с развитием опухолей. Опухолевый клон плазматических клеток остается доброкачественным, однако поражение органов может быть индуцировано патологическими эффектами самого парапротеина. Так, L. Schnitzler в 1974 г. описала способность моноклональных иммуноглобулинов вызывать неаллергическую крапивницу, которую почти невозможно купировать стандартными антигистаминными средствами [3]. В дальнейшем был описан широкий спектр клинических проявлений, которые могут быть индуцированы моноклональной гаммапатией (поражение почек, периферической нервной системы, кожи, крови и др.), при наличии которых в настоящее время принято говорить о «моноклональной гаммапатии

клинического значения» (МГКЗ) (англ. monoclonal gammopathy of clinical significance — MGCS). При МГКЗ парапротеин вызывает поражение органов, поэтому пациентам с этой гаммапатией, в отличие от МГНЗ, необходимо проведение терапии по онкогематологическим показаниям [2, 4, 5].

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения вызвана появлением клеток лимфоплазматического ряда, секретирующих моноклональный белок (М-протеин). Как правило, М-протеин представлен иммуноглобулинами или легкими цепями иммуноглобулинов [1]. Распространенность данной гаммапатии увеличивается с возрастом: у пациентов младше 50 лет она встречается в < 0,3% случаев, у пациентов старше 50 лет — в 4,2%, а у пациентов старше 70 лет — в 5,3% [6].

В зависимости от секретируемого парапротеина выделяют несколько типов МГНЗ: моноклональная гаммапатия, сопровождающаяся секрецией IgM (IgM-МГНЗ); моноклональная гаммапатия с секрецией IgG, IgA и IgD (не-IgM-МГНЗ); моноклональная гаммапатия с секрецией легких цепей каппа или ламбда (ЛЦ-МГНЗ) [7]. Каждый из этих типов имеет свои особенности прогноза и распространенности, а также предопределяет, в какое гематологическое заболевание может произойти трансформация МГНЗ. Не-IgM-МГНЗ является наиболее частой формой моноклональной гаммапатии (85%) [7]. В 70% она сопровождается секрецией IgG, в 12% — IgA и реже IgD и может трансформироваться во множественную миелому, амилоидоз легких цепей, болезнь отложения легких цепей или другое лимфопролиферативное заболевание. Возможна трансформация IgM-МГНЗ в макроглобулинемию Вальденстрема, другую неходжкинскую лимфому и очень редко во множественную миелому [1]. ЛЦ-МГНЗ может прогрессировать до идиопатической протеинурии Бенс-Джонса, множественной миеломы, амилоидоза легких цепей или болезни отложения легких цепей. Таким образом, множественная миелома и макроглобулинемия Вальденстрема рассматриваются как основные гематологические заболевания, в которые трансформируется МГНЗ. В 80% случаев множественной миеломе предшествует секреция не-IgM-МГНЗ, в 20% — ЛЦ-МГНЗ. Почти в 100% случаев макроглобулинемии Вальденстрема предшествует секреция IgM-МГНЗ [8].

Полиневропатия. Одной из наиболее частых зон поражения в рамках МГНЗ, нередко сочетающейся с другими органами поражениями, является поражение нервной системы, преимущественно в виде парапротеинемической полиневропатии (ППН). Частота встречаемости ППН у пациентов с МГНЗ составляет 5%. В зависимости от формы МГНЗ она несколько меняется: соотношение частоты развития ППН при IgM-, IgG- и IgA-формах заболевания составляет 6:3:1 соответственно [9]. IgM-МГНЗ может вызывать I и II тип криоглобулинемии, амилоидоз легких цепей, синдром Шницлера, болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина, а также IgM-ассоциированные полиневропатии, такие

как анти-МАГ-полиневропатия, полиневропатия с образованием антител к ганглиозидам GM1, хроническая атактическая невропатия с офтальмоплегией и антителами к холодовым агглютинином и диссиалоганглиозидам (CANOMAD-синдром) (англ. chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM M-protein, cold agglutinins and disialosyl ganglioside antibodies — CANOMAD syndrome) [2]. Для не-IgM-МГНЗ (в том числе МГНЗ с секрецией легких цепей) ключевыми проявлениями считаются амилоидоз легких цепей и синдром полиневропатии в сочетании с органомегалией, эндокринопатией, М-протеином и кожными проявлениями (POEMS-синдром) (англ. polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes — POEMS syndrome) [9].

Анти-МАГ-полиневропатия — одна из самых распространенных ППН, ассоциированных с секрецией IgM [2]. Она встречается при макроглобулинемии Вальденстрема, IgM-МГНЗ, хроническом лимфолейкозе, лимфоме маргинальной зоны и редко при множественной миеломе [10]. Патогенетический механизм полиневропатии — демиелинизирующий. Он связан с секрецией антител против миелин-ассоциированного гликопротеина (МАГ), которые активируют систему комплемента. В 83% клиническая картина заболевания имеет фенотип дистальной приобретенной демиелинизирующей симметричной невропатии (DADS) (англ. distal acquired demyelinating symmetric neuropathy — DADS): у пациентов отмечаются дистальные симметричные преимущественно сенсорные нарушения, более выраженные в ногах. Также анти-МАГ-полиневропатия может сопровождаться сенситивной атаксией и интенционным тремором кистей и пальцев рук. В тех случаях, когда антитела к МАГ отсутствуют, возможной причиной ППН может быть появление IgM к моносиалоганглиозидам GM1 [11]. Тогда демиелинизирующий процесс будет характеризоваться преобладанием двигательных нарушений.

Криоглобулинемия — парапротеинемическое заболевание, связанное с появлением иммуноглобулинов, образующих иммунные комплексы при температуре ниже 37°C [10]. Существует 3 типа криоглобулинемии: I тип связан с продукцией моноклонального иммуноглобулина IgM/IgG/IgA; II тип — с продукцией моноклонального IgM и поликлонального IgG; III тип — с продукцией поликлонального IgM и поликлонального IgG. При лимфопролиферативных заболеваниях (макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, хронический лимфолейкоз или МГНЗ) обычно развивается криоглобулинемия I или II типа. Для хронических вирусных инфекций (гепатит C) и системных воспалительных заболеваний (системная красная волчанка, синдром Шегрена) характерны II и III типы криоглобулинемии [12].

Клиническая картина криоглобулинемии включает симптомы системного воспаления (гломерулонефрит, боль в мышцах и суставах), поражения периферических нервов и кожные проявления (пальпируемая пурпура, ретикулярный

ливедо, акроцианоз, холодовая крапивница, язвы и некрозы) [1, 2]. При низкой температуре также происходит комплемент-опосредованный внутрисосудистый гемолиз эритроцитов и развитие синдрома повышенной вязкости крови [13]. Периферическая нервная система поражается вследствие ишемии нервных волокон, вызванной системным васкулитом. Толстые чувствительные и двигательные волокна обычно страдают в первую очередь, так как они более восприимчивы к ишемическому фактору [14]. Характер полиневропатии — первично аксональный, быстро прогрессирующий (< 6 мес.), симметричный, преимущественно сенсорный; полиневропатия иногда сопровождается невропатическим болевым синдромом [2, 14].

Редкая смешанная сенсорно-моторная полиневропатия, связанная с секрецией моноклонального IgM к ганглиозидам CD1b, GD3, GT1b и GQ1b и проявляющаяся сенситивной атаксией, офтальмоплегией, наличием холодовых агглютининов, рассматривается в литературе как CANOMAD-синдром [4]. При электронноймиографии исследованием у пациентов с этой полиневропатией выявляется как демиелинизирующий, так и аксональный характер поражения нервных волокон (в 60% и в 27% случаев соответственно) [15].

Амилоидоз легких цепей (AL-амилоидоз) (англ. immunoglobulin light chain amyloidosis — AL amyloidosis) — парапротеинемическое заболевание, сопровождающееся внеклеточным отложением легких цепей иммуноглобулина. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующей (< 6 мес.) сенсорно-моторной первично аксональной полиневропатией, почечной и сердечной недостаточностью [16, 17].

Редкое гематологическое заболевание, в основе которого лежит патология плазматических клеток, продуцирующих моноклональный IgA или IgG (иммуноглобулины содержат легкие цепи лямбда), а также фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (англ. vascular endothelial growth factor — VEGF), рассматривается как POEMS-синдром [18, 19]. Аббревиатура POEMS, предложенная в 1980 г., включает основные симптомы заболевания: полиневропатию (P — polyneuropathy), органомегалию (O — organomegaly), эндокринопатию (E — endocrinopathy), повышение M-протеина в крови (M — M-protein) и кожные проявления (S — skin changes). Также течение болезни сопровождается отеком диска зрительного нерва, увеличением объема межклеточной жидкости, склеротическим поражением костей, тромбоцитозом и полицитемией [20]. Большинство указанных симптомов обусловлено повышением уровня VEGF, который участвует в ангиогенезе и повышает проницаемость микрососудов.

POEMS-синдром, как правило, дебютирует с полиневропатии (60%) [21]. Частота встречаемости этого ключевого симптома составляет практически 100%. Полиневропатия носит симметричный сенсорно-моторный преимущественно демиелинизирующий

характер, первоначально локализуется в нижних конечностях и сопровождается невропатическим болевым синдромом [2, 18]. Согласно критериям Международной группы по изучению множественной миеломы, чтобы подтвердить диагноз POEMS-синдрома, необходимо наличие двух обязательных критериев, одного из трех больших критериев и хотя бы одного из шести малых (табл. 1) [18, 22].

Болезнь Каслмана — гетерогенное заболевание лимфатических узлов, связанное с гиперпродукцией интерлейкина-6 при POEMS-синдроме, лимфоме, ВИЧ-инфекции или инфицировании вирусом герпеса 8-го типа [23]. Различают два основных типа этого заболевания: моноцентрический, сопровождающийся ростом отдельных лимфатических узлов, и мультицентрический, характеризующийся генерализованной лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией и полиорганной недостаточностью [22, 24]. При POEMS-синдроме болезнь Каслмана, как правило, представлена мультицентрической формой. Также это состояние может проявляться демиелинизирующей полиневропатией, однако она протекает легко, характеризуется сенсорными нарушениями и не сопровождается невропатической болью [10, 25].

Диагностика. Всем пациентам с подозрением на моноклональную гаммапатию проводится электрофорез белков плазмы крови и мочи с иммунофиксацией [26]. Также обязательно выполняется количественный анализ на концентрацию и соотношение легких цепей и биопсия костного мозга: все эти исследования позволяют поставить диагноз согласно диагностическим критериям Международной группы по изучению множественной миеломы (табл. 2) [26–28]. В процессе диагностики необходимо исключить множественную миелому (особенно при ЛЦ- и не-IgM-МГНЗ), а также другие лимфоплазмозитарные заболевания, такие как макроглобулинемия Вальденстрема (при IgM-МГНЗ) и AL-амилоидоз (в первую очередь, при ЛЦ-МГНЗ). В дальнейшем ведется динамическое наблюдение пациентов, а при появлении симптомов инициируется патогенетическая терапия.

Лечение моноклональной гаммапатии проводится при появлении симптомов (при трансформации МГНЗ в МГКЗ) и зависит от осложнения, которое определило клиническую картину заболевания. Поскольку МГКЗ часто сопровождается полиневропатией, связанной с секрецией IgM CD19⁺/CD20⁺-лимфоцитами, схемы терапии включают ритуксимаб (анти-CD20-антитела) [9]. При этом важно строго соблюдать требования гематологических протоколов по дозам и срокам проведения лечения, иначе создаются условия для формирования резистентных к лечению субклонов лимфоцитов.

Макроглобулинемия Вальденстрема (МГВ) — медленно развивающееся заболевание опухолевой природы, являющееся одной из разновидностей лимфом, инфильтрирующих костный мозг и продуцирующих парапротеин. Парапротеин представлен моноклональным IgM, молекулярная масса

Таблица 1

Критерии диагностики POEMS-синдрома [18, 22]

Обязательные критерии: Полиневропатия (обычно демиелинизирующая) Моноклональная гаммапатия (как правило, представлена лямбда-цепями)
Большие критерии: Болезнь Каслмана* Склеротическое поражение костей Повышение уровня VEGF в крови (норма < 38,3 пг/мл)
Малые критерии: Органомегалия (спленомегалия, гепатомегалия, лимфоаденопатия) Увеличение объема межклеточной жидкости (отеки, плевральный выпот и асцит) Эндокринопатия (патология надпочечников, гипофиза, гонад, поджелудочной**, щитовидной** и паращитовидных желез) Кожные проявления (гиперпигментация, гипертрихоз, гломерулярные гемангиомы, пелетора, акроцианоз, гиперемия кожи, симптом «белых ногтей») Отек диска зрительного нерва Тромбоцитоз или полицитемия***

Примечание: VEGF — фактор роста эндотелия сосудов. *При POEMS-синдроме, ассоциированном с болезнью Каслмана, возможно не учитывать отсутствие моноклональной гаммапатии. **Из-за высокой распространенности сахарного диабета и патологии щитовидной железы эти диагнозы по отдельности не могут являться малыми критериями. ***Около 50% пациентов имеют изменения костного мозга, позволяющие исключить моноклональную гаммапатию неопределенного значения или множественную миелому. Характерно, что анемия или тромбоцитопения при этом синдроме встречается редко, за исключением случаев, осложненных болезнью Каслмана.

Table 1

Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome [18, 22]

Mandatory major criteria: Polyneuropathy (typically demyelinating) Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always lambda)
Other major criteria: Castleman disease* Sclerotic bone lesions Elevated VEGF level (normal range < 38.3 pg/mL)
Minor criteria: Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites) Endocrinopathy (adrenal, thyroid**, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic**) Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) Papilledema Thrombocytosis or polycythemia***

Note: VEGF — vascular endothelial growth factor. *There is a Castleman disease variant of POEMS syndrome that occurs without evidence of a clonal plasma cell disorder that is not accounted for in this table. This entity should be considered separately. **Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion. ***Approximately 50% of patients will have bone marrow changes that distinguish it from a typical monoclonal gammopathies of undetermined significance or myeloma bone marrow. Anemia and/or thrombocytopenia are distinctively unusual in this syndrome unless Castleman disease is present.

которого составляет 950–1000 кДа, поэтому он называется макроглобулином [29]. Распространенность МГВ составляет 4–6 случаев на миллион человек в год, средний возраст больных при диагностике заболевания — 70 лет. Макроглобулинемия может развиваться у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, МГНЗ, а также хроническими

Таблица 2

Критерии диагностики моноклональной гаммапатии неопределенного значения [26–28]

Концентрация М-протеина в сыворотке крови < 3 г/дл
< 10% плазматических клеток в биоптате костного мозга
Отсутствуют симптомы, указывающие на множественную миелому: гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и поражение костей

Table 2

Criteria for the diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance [26–28]

Serum M protein < 3 g/dL
Bone marrow plasma cells < 10%
Absence of end-organ damage attributed to plasma cells: hypercalcemia, kidney impairment, anemia and lytic bone lesions

инфекционными заболеваниями, например гепатитом С [13, 30].

Клиническая картина. Клиническая картина МГВ обусловлена секрецией парапротеина и инфильтрацией органов-мишеней опухолевыми клетками. К симптомам, связанным с опухолевой инфильтрацией органов, относятся гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, синдром Бинга–Нила (головная боль, когнитивные и психические нарушения, судороги, краниальная и периферическая невропатия) и полиневропатия [1, 10]. К симптомам, связанным с секрецией иммуноглобулинов, относятся полиневропатия, синдром повышенной вязкости крови, В-симптомы (лихорадка, ночная потливость и непреднамеренная потеря веса), тромбоцитопения и гемолитическая анемия.

Полиневропатия. Частота встречаемости полиневропатии при МГВ составляет более 50%, причем у 20% пациентов она присутствует на момент постановки диагноза [17]. Механизмы развития полиневропатии при МГВ похожи на таковые при МГКЗ, сопровождающейся секрецией IgM. Полиневропатия может быть связана с образованием антител к МАГ и GM1, AL-амилоидозом, криоглобулинемией и CANOMAD-синдромом [16]. В отличие от МГКЗ, полиневропатия при МГВ также может быть вызвана инфильтрацией нервов опухолевыми клетками (нейролимфоматозом) [17]. Любая неходжкинская лимфома способна инфильтрировать нервные волокна, причем поражение периферических нервов из-за опухолевой инфильтрации может быть первым признаком заболевания. Для нейролимфоматоза характерна смешанная сенсорно-моторная полиневропатия. Нейролимфоматоз определяется только при исследовании биоптата нерва [10].

Диагностика. Диагностика МГВ проводится согласно критериям, разработанным клиникой Мэйо в США (табл. 3).

Лечение. Лечение МГВ начинают с момента появления клинических симптомов: к наиболее часто используемым схемам лечения МГВ относятся монотерапия ибрутинибом, ритуксимабом и комбинации ритуксимаба, бендамустина, бортезомиба [13]. Также в последнее время в клиническую практику

внедряются комбинации на основе ингибиторов протеасом второго поколения (карфилзомиб, иксазомиб), которые по сравнению с бортезомибом реже вызывают лекарственную полиневропатию [32].

Множественная миелома (ММ) — неопластическая пролиферация плазматических клеток, продуцирующих патологический белок. Парапротеин может быть представлен IgG (52%), IgA (21%), только каппа- или только лямбда-цепями (16%). Реже встречаются варианты с секрецией IgD (2%), IgM (0,5%), биклонального протеина (2%) или без секреции белка (6,5%) [26]. Заболеваемость ММ составляет 7 случаев на 100 000 человек в год, заболевание чаще встречается у пациентов 65–74 лет.

Клиническая картина. Для описания симптомов ММ применяется акроним CRAB: С — гиперкальциемия (calcium elevation), R — почечная недостаточность (renal insufficiency), А — анемия (anemia), В — поражение костей (bone disease). У части пациентов также возможно развитие синдрома повышенной вязкости крови.

Наиболее частым неврологическим осложнением ММ считают радикулопатию, которая связана с ростом плазмцитомы или переломом позвоночника (как правило, на уровне грудного и поясничного отдела) [26]. Дополнительно плазмцитомы и перелом позвоночника могут вызвать экстрадуральную компрессию спинного мозга. В редких случаях ММ может наблюдаться лептоменингеальный миеломатоз, клинические проявления которого неспецифичны и включают нарушение зрения, речи, двигательных и чувствительных функций, головную боль, спутанность сознания, головокружение и редко эпилептические приступы, рвоту, а также симптомы поражения черепных нервов [33]. Дополнительно в 10% случаев ММ может осложниться AL-амилоидозом, что приведет к развитию полиневропатии и поражению почек и сердца [26, 29].

Полиневропатия. У пациентов с парапротеинемическими заболеваниями полиневропатия чаще возникает на фоне секреции IgM. Поскольку ММ в большей степени характеризуется секрецией IgG или IgA, а не IgM, частота встречаемости полиневропатии при ММ ниже, чем при МГВ, и составляет 4–14% [34, 35]. Полиневропатия обычно связана осложнениями ММ (AL-амилоидозом, I типом криоглобулинемии, POEMS-синдромом и нейролимфоматозом).

Диагностика. Для диагностики ММ необходим один большой и один малый критерий (табл. 4).

У большинства пациентов со ММ определяется повышенный уровень М-протеина, поэтому в диагностике заболевания применяется электрофорез белков плазмы крови и мочи с иммунофиксацией, а также анализ на концентрацию и соотношение легких цепей иммуноглобулинов. Аномальное соотношение легких цепей определяется у 90% пациентов с ММ [26].

Лечение заболевания начинают с момента появления клинических симптомов. В терапии применяются ингибиторы протеасом 1-го и 2-го поколения

Таблица 3

Критерии диагностики макроглобулинемии Вальденстрема [31]

Наличие моноклонального IgM в любом количестве
≥ 10% лимфоплазмочитарных клеток в аспирате костного мозга

Table 3

Criteria for the diagnosis of Waldenström macroglobulinemia [31]

Presence of IgM monoclonal protein
Bone marrow plasma cells ≥ 10%

Таблица 4

Критерии диагностики множественной миеломы [26]

<p>Большой критерий: В биоптате костного мозга определяется инфильтрация плазмцитами ≥ 10% или подтверждено наличие плазмцитомы</p> <p>Малые критерии: Поражение органов-мишеней, согласно акрониму CRAB Определяются биомаркеры, указывающие на неизбежно прогрессирующее поражение органов-мишеней: > 60% плазматических клеток в костном мозге Соотношение вовлеченных/невовлеченных легких цепей ≥ 100 (при условии, что концентрация вовлеченной легкой цепи ≥ 100 мг/дл) Более чем одно очаговое поражение по данным МРТ</p>

Примечание: CRAB — повышение кальция, почечная недостаточность, анемия, поражение костей.

Table 4

Criteria for the diagnosis of multiple myeloma [26]

<p>Major criterion: Clonal bone marrow plasma cells ≥ 10% or biopsy-proven plasmacytoma</p> <p>Minor criteria: Presence of end-organ damage according to the acronym CRAB Presence of a biomarker associated with near inevitable progression to end-organ damage: Clonal plasma cells in the bone marrow ≥ 60 percent Involved/uninvolved FLC ratio of 100 or more (provided involved FLC level is at least 100 mg/L) More than one focal lesion in MRI</p>

Note: CRAB — calcium elevation, renal insufficiency, anemia, lytic bone lesions; FLC — free light chain.

(бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулирующие препараты (леналидомид, помалидомид), антитела к CD38 (даратумумаб). Также пациентам проводят трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [36].

Амилоидоз — системное заболевание, вызванное внеклеточным отложением фибриллярного белка. Существует более 30 типов данного заболевания: основными считаются AL-амилоидоз, реактивный амилоидоз при системном воспалении (AA-амилоидоз) (англ. secondary amyloidosis — AA amyloidosis) и транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) (англ. transthyretin amyloidosis — ATTR). Последний подразделяется на дикий (ATTRwt-амилоидоз) (англ. wild-type transthyretin amyloidosis — ATTRwt amyloidosis) и наследственный тип транстиретинового амилоидоза (ATTRv-амилоидоз) (англ. variant transthyretin amyloidosis — ATTRv amyloidosis) [37, 38]. AL-амилоидоз связан с появлением клеточных клонов, продуцирующих легкие цепи моноклонального иммуноглобулина вследствие манифестации

моноклональных гаммапатий: МГНЗ, ММ, МГВ и др. При этом характеристика клеточных клонов соответствует характеристике клеток основного заболевания [2, 37]. АТТR-амилоидоз связан с нарушением сборки молекулы транстиретина — белка-переносчика тироксина и ретинола, который в основном продуцируется печенью (95%) [37, 39]. Механизм заболевания до конца не изучен, однако предполагается, что нарушение пространственной конфигурации молекулы транстиретина происходит из-за того, что транстиретин расщепляется специфическими протеазами на фрагменты. В дальнейшем фрагменты транстиретина приобретают амилоидогенные свойства и откладываются в органах и тканях, вызывая симптомы заболевания. АТТRv-амилоидоз связан с мутацией в гене и может передаваться по ауто-сомно-доминантному типу, АТТRwt-амилоидоз не передается по наследству и обычно манифестирует в пожилом возрасте. АА-амилоидоз обусловлен нарушением сборки амилоидного белка А, интенсивно продуцируемого печенью при воспалительных заболеваниях [40].

Клиническая картина. Амилоидоз характеризуется разнообразными проявлениями и может стать причиной хронической сердечной недостаточности, патологии почек, органов желудочно-кишечного тракта, глаз, системы свертывания крови и нервной системы [38, 41]. AL-амилоидоз обычно дебютирует с сердечной (75–80%) и почечной недостаточности (65%). Намного реже дебют заболевания представлен поражением мягких тканей (15%), печени (15%), нервной системы (10%), а также желудочно-кишечного тракта (5%) [37]. АТТRwt-амилоидоз чаще дебютирует с сердечной недостаточности, сочетающейся с сенсорно-моторной полиневропатией, однако в 4% случаев заболевание начинается только с соматической полиневропатии [37]. АТТRv-амилоидоз может дебютировать как с сердечной недостаточности, так и с полиневропатии: это зависит от мутации, которая явилась причиной заболевания [42].

АТТR- и AL-амилоидоз приводят к развитию быстро прогрессирующей (< 6 месяцев) первично аксональной сенсорно-моторной полиневропатии: продуцируемые белки откладываются во внеклеточном веществе и повреждают аксоны периферических нервов [2, 43]. Также для этих видов амилоидоза характерна автономная полиневропатия: симптомы автономной полиневропатии выделяют пациентов этой группы среди других моноклональных гаммапатий. Клинические проявления автономной невропатии включают нарушение функции мочевого пузыря в виде недержания мочи, ортостатическую гипотензию, гипогидроз, эректильную дисфункцию, расстройства ЖКТ (немотивированную потерю веса, чувство быстрого насыщения, чередование диареи и конституции) [42, 44]. В отличие от АТТR- и AL-амилоидоза, для АА-амилоидоза нехарактерна полиневропатия — данное заболевание практически всегда сопровождается почечной недостаточностью со стойким нефротическим синдромом [29].

Диагностика. Следует отметить, что диагностика системного амилоидоза сложна и откладывается приблизительно на 2 года с начала клинических проявлений [40]. В качестве «красных флажков» предложены следующие симптомы: нефротический синдром, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, быстро прогрессирующая полиневропатия, необъяснимая гепатомегалия, диарея, немотивированная потеря веса, а также повышение сердечных биомаркеров при парапротеинемических заболеваниях [37]. Для диагностики амилоидоза проводят биопсию брюшного жира, слизистой прямой кишки и десны [37, 45, 46]. Однако чувствительность биопсии брюшного жира составляет 84% для AL-амилоидоза, 15% для АТТRwt-амилоидоза и 45% для АТТRv-амилоидоза, поэтому при отсутствии отложений амилоида по результатам биопсии подкожной жировой клетчатки дополнительно проводят биопсию слюнных желез и, по возможности, биопсию пораженного органа [37, 39, 45]. В тех случаях, когда по результатам биопсии не подтверждается AL-амилоидоз, проводится скинтиграфия миокарда, а также генетическое тестирование на наличие мутации гена ТТR, кодирующего синтез белка транстиретина. При отсутствии данных по результатам скинтиграфии и генетического тестирования на ТТR-мутацию, выполняется генетическое тестирование на более редкие формы амилоидоза.

Лечение. Для лечения AL-амилоидоза, как и всех других вариантов поражений, ассоциированных с моноклональной гаммапатией, назначают химиотерапевтические комбинации на основе бортезомиба, мелфалана, талидомида и леналидомида в соответствии с требованиями гематологических протоколов, реже проводят трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [47]. В России для лечения АТТR-амилоидоза в настоящее время применяются селективные стабилизаторы транстиретина (тафамидис).

Лекарственная полиневропатия. Полиневропатия может развиваться на фоне приема лекарственных препаратов, используемых в лечении парапротеинемического заболевания. Повышенному риску развития лекарственно-индуцированной полиневропатии подвержены те пациенты, у которых поражение периферических нервов наблюдалось ранее (этиология предшествующей полиневропатии не имеет значения) [34]. Лекарственно-индуцированная полиневропатия чаще наблюдается при применении талидомида или бортезомиба, однако такие препараты, как леналидомид, помалидомид, карфилзомиб, иксазомиб и винкристин, также могут ее спровоцировать, хотя и с меньшей вероятностью. Бортезомиб и талидомид приблизительно в 20–30% случаев вызывают полиневропатию тяжелой степени (3-я степень тяжести, согласно критериям токсичности NCI-CTCAE) [30, 48]. Ингибиторы протеасом второго поколения (карфилзомиб и иксазомиб), а также производные талидомида (помалидомид и леналидомид) значительно реже становятся причиной полиневропатии: частота встречаемости тяжелой полиневропатии

Таблица 5

Этиология парапротеинемической полиневропатии

Моноклональная гаммапатия клинического значения	Макроглобулинемия Вальденстрема	Множественная миелома	Амилоидоз	Лекарственная полиневропатия
Анти-МАГ-полиневропатия Анти-GM1-полиневропатия AL-амилоидоз Криоглобулинемия CANOMAD-синдром POEMS-синдром	Анти-МАГ-полиневропатия Анти-GM1-полиневропатия AL-амилоидоз Криоглобулинемия CANOMAD-синдром Нейролимфоматоз	AL-амилоидоз Криоглобулинемия POEMS-синдром Нейролимфоматоз	AL-амилоидоз ATTRv-амилоидоз ATTRwt-амилоидоз	Бортезомиб Талидомид Карфилзомиб Иксазомиб Леналидомид Помалидомид Винкрестин

Примечание: МАГ — миелин-ассоциированный гликопротеин; GM1 — моносиалоганглиозид; CANOMAD-синдром — хроническая атактическая невропатия, офтальмоплегия, IgM-моноклональная гаммапатия, болезнь холодных агглютининов и антитела к диссиалоганглиозидам; POEMS-синдром — полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные проявления; AL-амилоидоз — амилоидоз легких цепей; ATTRv-амилоидоз — наследственный тип транстиретинового амилоидоза; ATTRwt-амилоидоз — дикий тип транстиретинового амилоидоза.

Table 5

Etiology of paraproteinemic neuropathy

Monoclonal gammopathy of clinical significance	Waldenström macroglobulinemia	Multiple myeloma	Amyloidosis	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy
Anti-MAG neuropathy Anti-GM1 neuropathy AL amyloidosis Cryoglobulinemia CANOMAD syndrome POEMS syndrome	Anti-MAG neuropathy Anti-GM1 neuropathy AL amyloidosis Cryoglobulinemia CANOMAD syndrome Neurolymphomatosis	AL amyloidosis Cryoglobulinemia POEMS syndrome Neurolymphomatosis	AL amyloidosis ATTRv amyloidosis ATTRwt amyloidosis	Bortezomib Thalidomide Carfilzomib Ixazomib Lenalidomide Pomalidomide Vincristine

Note: MAG — myelin-associated glycoprotein; GM1 — monosialotetrahexosylganglioside; CANOMAD syndrome — chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM M-protein, cold agglutinins and disialosyl ganglioside antibodies; POEMS syndrome — polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes; AL amyloidosis — light chain amyloidosis; ATTRv amyloidosis — hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt amyloidosis — wild-type transthyretin amyloidosis.

при их применении составляет < 2% [34, 49–51]. Винкрестин вызывает полиневропатию в 20% случаев (все степени тяжести полиневропатии) [49]. Полиневропатия при применении химиотерапевтических препаратов обычно носит смешанный сенсорно-моторный характер, сопровождается невропатической болью и иногда симптомами вегетативной недостаточности (констипация, ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция и т.д.) [34, 52].

В настоящее время не существует терапии, которая могла бы предотвратить развитие лекарственно-индуцированной полиневропатии, однако, согласно рекомендациям Американского общества клинических онкологов, для устранения болевого синдрома рекомендуется применять дулоксетин. Такие препараты, как габапентин, amitриптилин и баклофен, также применяются, однако их эффективность имеет слабую доказательную базу. Пациентам с лекарственно-индуцированной полиневропатией рекомендуются также немедикаментозные методы лечения: иглоукальвание, массаж, лечебная физкультура и др. [53, 54].

Поскольку клиническая картина ППН неспецифична, пациентам часто устанавливается диагноз хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии (ХВДП) и, как следствие, назначается терапия, которая не облегчает течение основного заболевания. Упускается время, которое могло быть использовано для патогенетической терапии, направленной против опухолевой пролиферации и синтеза патологического белка. Также

у некоторых пациентов ХВДП может сосуществовать с МГНЗ (ХВДП-МГНЗ). Такой фенотип ХВДП имеет схожие с ППН клинические и электрофизиологические параметры. По сравнению с идиопатической ХВДП вариант ХВДП-МГНЗ прогрессирует медленнее, для него более характерны сенсорные нарушения и сенситивная атаксия, однако применяемая при ХВДП терапия остается эффективной [55].

При ведении пациента с ППН необходимо определить этиологию и патогенетический механизм парапротеинемии. Этот важный этап играет ключевую роль в диагностике и лечении заболевания (табл. 5, 6). Также необходимо оценивать клиническую картину и специфические маркеры гематологического заболевания — «красные флажки». В тех случаях, когда у пациента имеются симптомы гематологического заболевания, диагноз ППН, как правило, не вызывает затруднений. Однако клиническая картина гаммапатии может проявляться постепенно, дебютируя поражением волокон периферических нервов: так IgM-МГНЗ в 50% вызывает анти-МАГ-полиневропатию, которая имеет идентичный с ХВДП фенотип DADS [56]. В таком случае патогенетическая терапия ХВДП не будет эффективной: симптомы гаммапатии могут прогрессировать, что потребует пересмотра диагноза.

В подобных случаях рекомендуется провести электрофорез белков плазмы крови с иммунофиксацией и сопоставить полученные данные с результатами электронейромиографии (ЭНМГ) и электромиографии (ЭМГ) [10].

Характеристика полиневропатии в зависимости от этиологического фактора

Полиневропатия	Механизм	Симптомы
Анти-МАГ-полиневропатия	Демиелинизирующая	Сенсорные нарушения, которые могут сопровождаться сенситивной атаксией и интенционным тремором в кистях и пальцах рук
РОEMS-синдром	Демиелинизирующая	Сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью
Классическая ХВДП	Первично демиелинизирующая	Сенсорно-моторные нарушения в дистальных и проксимальных отделах конечностей
Криоглобулинемия	Первично аксональная	Быстро прогрессирующие (< 6 месяцев) сенсорные нарушения с невропатической болью
Амилоидоз (AL, ATTR)	Аксональная	Быстро прогрессирующие (< 6 месяцев) сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью и вегетативной недостаточностью
Нейролимфоматоз	Смешанная	Сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью
CANOMAD-синдром	Смешанная	Сенсорно-моторные нарушения, сенситивная атаксия, офтальмоплегия
Лекарственная полиневропатия	Смешанная	Сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью и вегетативной недостаточностью

Примечание: МАГ — миелин-ассоциированный гликопротеин; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; AL-амилоидоз — амилоидоз легких цепей; ATTR-амилоидоз — транстиретиновый амилоидоз; CANOMAD-синдром — хроническая атактическая невропатия, офтальмоплегия, IgM-моноклональная гаммапатия, болезнь холодных агглютининов и антитела к дисиалоганглиозидам; РОEMS-синдром — полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные проявления.

Table 6

Characteristics of polyneuropathy depending on the etiological factor

Polyneuropathy	Mechanism	Symptoms
Anti-MAG neuropathy	Demyelinating	Sensory loss with gait imbalance and tremor in the fingers and hands
POEMS syndrome	Demyelinating	Sensorimotor disturbances with pain
Typical CIDP	Primary demyelinating	Sensory loss with proximal and distal weakness
Cryoglobulinemia	Primary axonal	Rapidly progressive (< 6 months) sensory loss with pain
Amyloidosis (AL, ATTR)	Axonal	Rapidly progressive (< 6 months) sensorimotor disturbances with pain and autonomic dysfunction
Neurolymphomatosis	Mixed	Sensorimotor disturbances with pain
CANOMAD syndrome	Mixed	Sensorimotor disturbances, sensory ataxia and ophthalmoplegia
Chemotherapy-induced neuropathy	Mixed	Sensorimotor disturbances with pain and autonomic dysfunction

Note: MAG — myelin-associated glycoprotein; CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; AL amyloidosis — light chain amyloidosis; ATTR amyloidosis — transthyretin amyloidosis; CANOMAD syndrome — chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM M-protein, cold agglutinins and disialosyl ganglioside antibodies; POEMS syndrome — polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes.

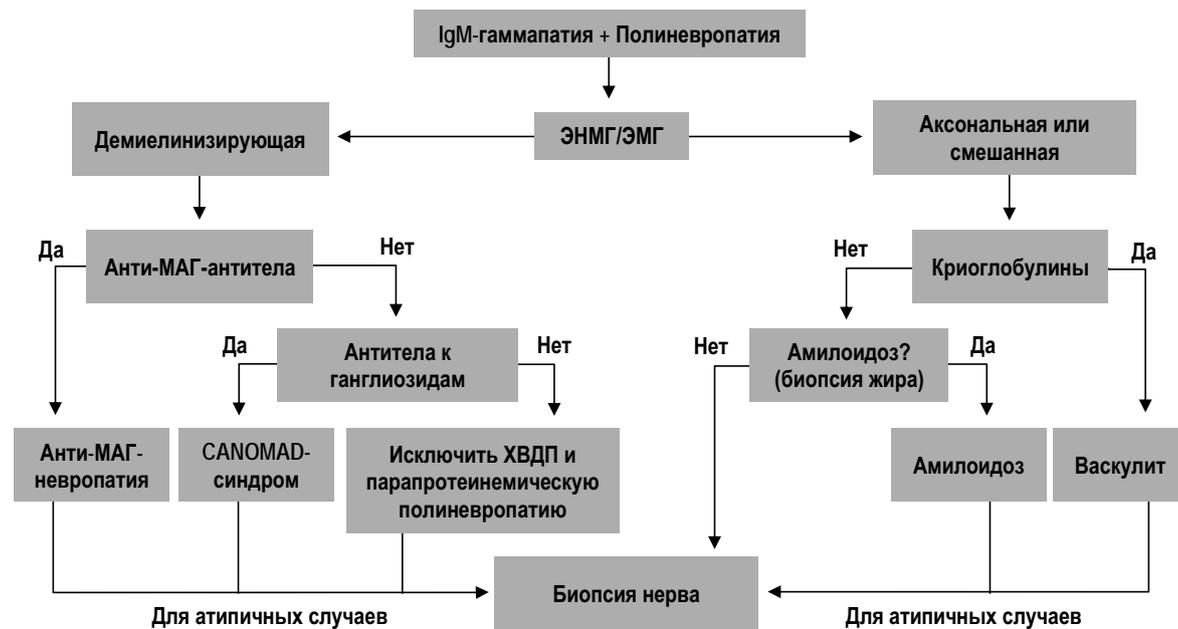


Рис. 1. Диагностический алгоритм при выявлении периферической полиневропатии, ассоциированной с секрецией моноклонального IgM [10]

Fig. 1. Diagnostic flowchart of peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy [10]

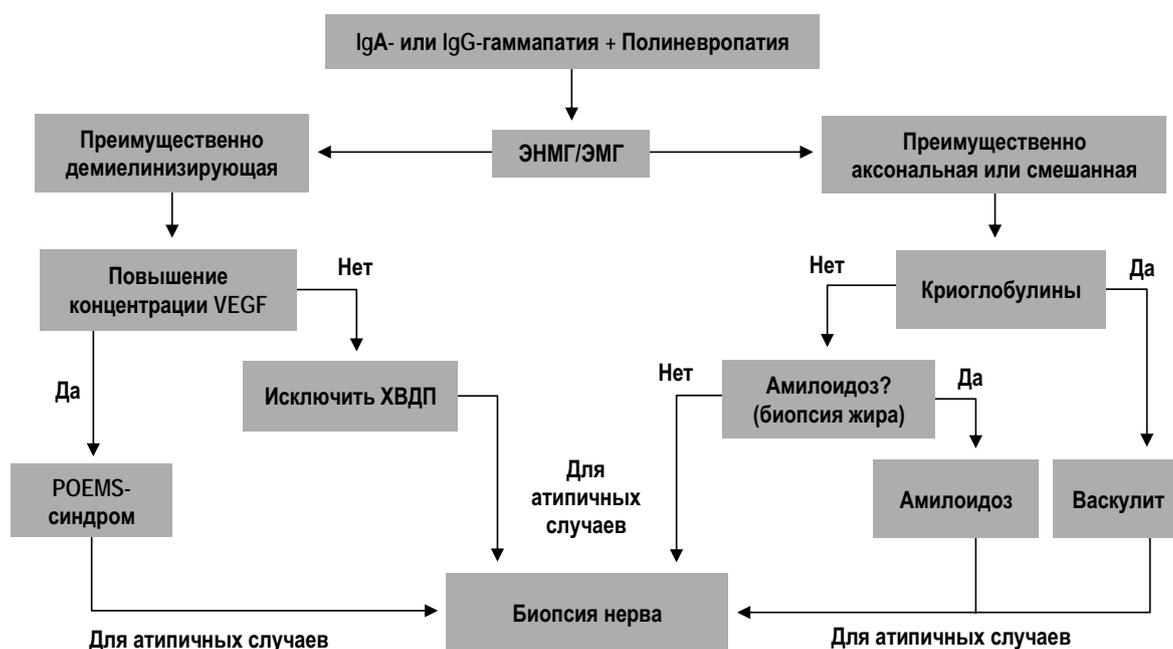


Рис. 2. Диагностический алгоритм при выявлении периферической полиневропатии, ассоциированной с секрецией моноклонального IgA и IgG [10]

Fig. 2. Diagnostic flowchart of peripheral neuropathy associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy [10]

Пациентам с IgM-гаммапатией и периферической невропатией, диагностированной по данным ЭНМГ и ЭМГ, проводят ряд исследований в зависимости от механизма поражения нервов (рис. 1) [10]. При демиелинизирующей полиневропатии целесообразно лабораторное исследование на анти-МАГ-антитела, чтобы исключить анти-МАГ-полиневропатию. В том случае, если результаты лабораторных исследований оказались отрицательными и имеются симптомы хронической атаксии и офтальмоплегии, проводится лабораторный анализ на антитела к ганглиозидам, чтобы исключить CANOMAD-синдром. Два отрицательных результата — повод для ревизии диагноза: необходимо повторно рассмотреть возможность развития ХВДП и ППН. Пациентам с аксональной или смешанной полиневропатией рекомендовано провести исследование на криоглобулинемию и амилоидоз, а при атипичном или быстро прогрессирующем течении заболевания — биопсию нерва, чтобы в том числе исключить нейролимфоматоз.

При наличии в крови пациента моноклонального IgA или IgG (рис. 2) назначается анализ на концентрацию фактора роста эндотелия сосудов, чтобы исключить РОEMS-синдром [10]. В случаях отрицательного результата наиболее вероятным диагнозом остается ХВДП. Если полиневропатия имеет аксональный или смешанный характер поражения, то в первую очередь исключается криоглобулинемия и амилоидоз. В атипичных и быстро прогрессирующих случаях, а также для исключения нейролимфоматоза проводится биопсия нерва.

Заключение. Парепротейнемические полиневропатии имеют нозологически неспецифические клинические и инструментальные проявления различной степени выраженности и представляют

объективные трудности в определении их этиологии. Своевременная диагностика парепротейнемических заболеваний крайне важна, так как предполагает назначение эффективной патогенетической терапии, увеличивающей продолжительность жизни пациентов. В то же время препараты, используемые для подавления опухолевого клона клеток, могут стать причиной лекарственно-индуцированной полиневропатии. В целом, диагностика и лечение парепротейнемических полиневропатий — задача мультидисциплинарной команды, включающей гематологов, неврологов, эндокринологов, нефрологов, дерматологов и других специалистов. Благодаря такому взаимодействию возможно сократить время диагностического поиска, определить риск прогрессирования и трансформации заболевания, а также назначить эффективную фармакотерапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lange D.J., Robinson-Papp J. Immune-mediated neuropathies. *UpToDate*. 2021. <https://www.uptodate.com/contents/immune-mediated-neuropathies>
2. Khwaja J., D'Sa S., Minnema M.C., Kersten M.J., Wechalekar A., Vos J.M.I. IgM monoclonal gammopathies of clinical significance: diagnosis and management. *Haematologica*. 2022;107:2037–2050. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2022.280953>
3. Schnitzler L., Schubert B., Boasson M., Gardais J., Tourmen A. Urticaire chronique, lésions osseuses, macroglobulinémie IgM: maladie de Waldenström? 2^{ème} présentation. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil*. 1974;81:363.
4. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020:380–388. <https://doi.org/10.1182/HEMATOLOGY.2020000122>

5. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Андросова Т.В. Состояние проблемы моноклональной гаммапатии ренального значения (MGRS) на современном этапе: вопросы терминологии, диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):15–22. [Lysenko L.V., Rameev V.V., Androsova T.V. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) at the current state: Terminology, diagnosis and treatment. *Therapeutic Archive (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2020;92(6):15–22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000666>
6. Мрыхин Н.Н., Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В., Андросова Т.В., Рошупкина С.В., Гитель Е.П., Когарко И.Н., Марьяна С.А. Частота выявления и варианты моноклональной гаммапатии у больных многопрофильного терапевтического стационара. *Врач*. 2019;30(2):54–59. [Mrykhin N.N., Lysenko L.V., Chebotareva N.V., Rameev V.V., Androsova T.V., Roshchupkina S.V., Gitel E.P., Kogarko I.N., Maryina S.A. The detection rate and variants of monoclonal gammopathy among patients in a multidisciplinary therapeutic hospital. *The Doctor (Vrach)*. 2019;30(2):54–59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-11>
7. Kaseb H., Annamaraju P., Babiker H.M. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *StatPearls*. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507880/>
8. Carrère F., Plasse F., Pasini S., Vignon G., Mottaz P., Bonnin A., Augereau P.F., Aucher P., Lellouche F. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): interpretative shades of analysis and sometimes serious clinical consequences. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019;77:245–254. <https://doi.org/10.1684/ABC.2019.1440>
9. Lomas O.C., Mouhieddine T.H., Tahri S., Ghobrial I.M. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)-Not So Asymptomatic after All. *Cancers (Basel)*. 2020;12:1–16. <https://doi.org/10.3390/CANCERS12061554>
10. Visentin A., Pravato S., Castellani F., Campagnolo M., Angotzi F., Cavarretta C.A., Cellini A., Ruocco V., Salvalaggio A., Tedeschi A., Trentin L., Briani C. From Biology to Treatment of Monoclonal Gammopathies of Neurological Significance. *Cancers (Basel)*. 2020;14. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14061562>
11. Kastritis E., Leblond V., Dimopoulos M.A., Kimby E., Staber P., Kersten M.J., Tedeschi A., Buske C. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv41–iv50. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDY146>
12. Briani C., Ferrari S., Campagnolo M., Tagliapietra M., Castellani F., Salvalaggio A., Mariotto S., Visentin A., Cavallaro T. Mechanisms of Nerve Damage in Neuropathies Associated with Hematological Diseases: Lesson from Nerve Biopsies. *Brain Sci*. 2021;11:1–14. <https://doi.org/10.3390/BRAINS111020132>
13. Cingam S., Sidana S. Differential Diagnosis of Waldenström's Macroglobulinemia and Early Management: Perspectives from Clinical Practice. *Blood Lymphat Cancer*. 2022;12:107. <https://doi.org/10.2147/BLCTT.S259860>
14. Mena-Vázquez N., Cabezudo-García P., Fuego Varela C., Manrique-Arija S., Fernandez-Nebro A. Efficacy and safety of Rituximab in vasculitic neuropathy: a systematic review of the literature. *Reumatol Clin*. 2019;15:173–178. <https://doi.org/10.1016/J.REUMA.2018.10.007>
15. Le Cann M., Bouhour F., Viala K., Simon L., Tard C., Rossi C., Morel G., Lagrange E., Magy L., Créange A., Michaud M., Franques J., Echaniz-Laguna A., Antoine J.C., Baron M., Arnulf B., Puma A., Delmont E., Maisonobe T., Leblond V., Roos-Weil D. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood*. 2020;136:2428–2436. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020007092>
16. Hobbs M., Fonder A., L. Hwa Y. Waldenström Macroglobulinemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *J Adv Pract Oncol*. 2020;11:381. <https://doi.org/10.6004/JADPRO.2020.11.4.5>
17. Fox T.A., Lunn M., Wechalekar A., Bomanji J., Wan S., D'Sa S. [18F]Florbetaben PET-CT confirms AL amyloidosis in a patient with Waldenström's Macroglobulinemia. *Haematologica*. 2018;103:e322. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2017.184515>
18. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2021;96:872–888. <https://doi.org/10.1002/AJH.26240>
19. Kim Y.R. Update on the POEMS syndrome. *Blood Res*. 2022;57:27. <https://doi.org/10.5045/BR.2022.2022001>
20. Isshiki Y., Oshima M., Mimura N., Kayamori K., Miyamoto-Nagai Y., Seki M., Nakajima-Takagi Y., Kanamori T., Iwamoto E., Muto T., Tsukamoto S., Takeda Y., Ohwada C., Misawa S., Ikeda J.I., Sanada M., Kuwabara S., Suzuki Y., Sakaida E., Nakaseko C., Iwama A. Unraveling unique features of plasma cell clones in POEMS syndrome with single-cell analysis. *JCI Insight*. 2022;7. <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.151482>
21. Wang Y., Huang L.B., Shi Y.H., Fu H., Xu Z., Zheng G.Q., Wang Y. Characteristics of 1946 cases of POEMS syndrome in Chinese subjects: A literature-based study. *Front Immunol*. 2019;10:450504. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01428/BIBTEX>
22. Один В.И., Поляков А.С., Ковалев А.В., Бондарчук С.В., Тыренко В.В., Михайлов А.М., Боговская Т.Ю. Паранеопластическая эндокринопатия при болезни Кастлемана и POEMS-синдроме. *Онкогематология*. 2020;15(3):67–79. [Odin V.I., Polyakov A.S., Kovalev A.V., Bondarchuk S.V., Tyrenko V.V., Mykhailov A.M., Bogovskaya T.Yu. Paraneoplastic endocrinopathy in Castleman disease and POEMS syndrome. *Oncohematology (Onkogematologiya)*. 2020;15:67–79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-3-67-79>
23. Butzmann A., Kumar J., Sridhar K., Gollapudi S., Ohgami R.S. A Review of Genetic Abnormalities in Unicentric and Multicentric Castleman Disease. *Biology (Basel)*. 2021;10. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY10040251>
24. Carbone A., Borok M., Damanian B., Gloghini A., Polizzotto M.N., Jayanthan R.K., Fajgenbaum D.C., Bower M. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:84. <https://doi.org/10.1038/S41572-021-00317-7>
25. Brown R., Ginsberg L. POEMS syndrome: clinical update. *J Neurol*. 2019;266:268. <https://doi.org/10.1007/S00415-018-9110-6>
26. Laubach J.P. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. *UpToDate*. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis>
27. Abeykoon J.P., Tawfiq R.K., Kumar S., Ansell S.M. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: evaluation, risk assessment, management, and beyond. *Fac Rev*. 2022;11. <https://doi.org/10.12703/R/11-34>
28. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н., Гордовская Н.Б., Чеботарева Н.В., Андросова Т.В., Рошупкина С.В., Мрыхин Н.Н., Русских А.В., Лошкарева О.А., Сидорова Е.И. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клиническая медицина*. 2016;94(12):892–901. [Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Kogarko I.N., Gordovskaya N.B., Chebotareva N.V., Androsova T.V., Roshchupkina S.V., Mrykhin N.N., Russkikh A.V., Loshkareva O.A., Sidorova E.I. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(12):892–901. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
29. Derman B., Castillo J.J., Sarosiek S., Beksac M. When a Monoclonal Gammopathy Is Not Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:655–664. https://doi.org/10.1200/EDBK_349643
30. Kaedbey R., Forward N., Sehn L.H., Shafey M., Doucette S., Chen C.I. A Canadian Perspective on the Treatment of Walden-

- ström Macroglobulinemia. *Curr Oncol.* 2022;29:7122–7139. <https://doi.org/10.3390/CURRONCOL29100560>
31. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021;96:258–269. <https://doi.org/10.1002/AJH.26082>
 32. Treon S.P., Xu L., Guerrero M.L., Jimenez C., Hunter Z.R., Liu X., Demos M., Gustine J., Chan G., Munshi M., Tsakmaklis N., Chen J.G., Kofides A., Sklavenitis-Pistofidis R., Bustoros M., Keezer A., Meid K., Patterson C.J., Sacco A., Roccaro A., Branagan A.R., Yang G., Ghobrial I.M., Castillo J.J. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol.* 2020;38:1198–1208. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02314>
 33. Sammartano V., Cerase A., Venanzi V., Mazzei M.A., Vangone B.E., Gentili F., Chiarotti I., Bocchia M., Gozzetti A. Central Nervous System Myeloma and Unusual Extramedullary Localizations: Real Life Practical Guidance. *Front Oncol.* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.934240>
 34. LeBlanc R., Bergstrom D.J., Côté J., Kotb R., Louzada M.L., Sutherland H.J. Management of Myeloma Manifestations and Complications: The Cornerstone of Supportive Care: Recommendation of the Canadian Myeloma Research Group (formerly Myeloma Canada Research Network) Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22:e41–e56. <https://doi.org/10.1016/J.CLML.2021.07.028>
 35. Dispenzieri A., Vincent R., Rebecca F.C. POEMS syndrome. *UpToDate.* 2023. <https://www.uptodate.com/contents/poems-syndrome>
 36. Yang P., Qu Y., Wang M., Chu B., Chen W., Zheng Y., Niu T., Qian Z. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm (Beijing).* 2022;3. <https://doi.org/10.1002/MCO2.146>
 37. Ihne S., Morbach C., Sommer C., Geier A., Knop S., Störk S. Amyloidosis—the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:159–166. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2020.0159>
 38. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Щеглова Н.С., Сурнина З.В., Носовский А.М. Лазерная конфокальная микроскопия роговицы как метод диагностики невропатии тонких волокон у пациентов с системным амилоидозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):56–61. [Zinovyeva O.E., Safiulina E.I., Shcheglova N.S., Surnina Z.V., Nosovskiy A.M. Evaluation of peripheral amyloid neuropathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika).* 2021;13(5):56–61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-56-61>
 39. Adams D., Ando Y., Beirão J.M., Coelho T., Gertz M.A., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Lousada I., Suhr O.B., Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* 2021;268:2109. <https://doi.org/10.1007/S00415-019-09688-0>
 40. Damy T., Adams D., Bridoux F., Grateau G., Planté-Borde-neuve V., Ghiron Y., Farrugia A., Pelcot F., Taieb C., Labeyrie C., Jaccard A., Georin-Lavialle S. Amyloidosis from the patient perspective: the French daily impact of amyloidosis study. *Amyloid.* 2022;29:165–174. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2035354>
 41. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П., Моисеев С.В. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(2):49–56. [Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S., Tao P.P., Moiseev S.V. Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis. *Clin Pharmacol Ther (Klinicheskaya farmakologiya i terapiya).* 2019;28(2):49–56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-49-56>
 42. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А., Жиров И.В., Адян Т.А., Гришина Д.А., Деев Р.В. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(3):12–36. [Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponeva N.A., Zhiron I.V., Adyan T.A., Grishina D.A., Deev R.V. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases (Nervno-myshechnye bolezni).* 2021;11(3):12–36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36>
 43. Zoccarato M., Grisold W., Grisold A., Poretto V., Boso F., Giometto B. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. *Front Neurol.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.706169>
 44. Сафиулина Э.И., Зиновьева О.Е., Рамеев В.В., Козловская-Лысенко Л.В. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(3):12–18. [Safiulina E.I., Zinovyeva O.E., Rameev V.V., Kozlovskaya-Lysenko L.V. Peripheral nervous system involvement in systemic amyloidosis. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics (Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika).* 2018;10(3):12–18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-12-18>
 45. Gavriatopoulou M., Musto P., Caers J., Merlini G., Kastiris E., van de Donk N., Gay F., Hegenbart U., Hajek R., Zweegman S., Bruno B., Straka C., Dimopoulos M.A., Einsele H., Boccadoro M., Sonneveld P., Engelhardt M., Terpos E. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia.* 2018;32:1883–1898. <https://doi.org/10.1038/S41375-018-0209-7>
 46. Трухин И.В., Щехочихин Д.Ю., Новикова Н.А., Аксельрод А.С., Сыркин А.Л., Сыркина Е.А., Грачев А.Е., Грибанова О.Е., Охота В.К., Рыжко В.В., Першина Е.С. Поражение сердца при AL-амилоидозе. Состояние проблемы. *Вестник РАМН.* 2019;74(5):307–316. [Trukhin I.V., Schekochikhin D.Yu., Novikova N.A., Akselrod A.S., Syrkin A.L., Syrkina E.A., Grachev A.E., Gribanova O.E., Okhota V.K., Ryzhko V.V., Pershina E.S. Heart involvement in AL-amyloidosis. Current state of the issue. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences (Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk).* 2019;74(5):307–316. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn1184>
 47. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е., Гришина Д.А., Гудкова А.Я., Захарова Е.В., Зиновьева О.Е., Моисеева О.М., Никитин С.С., Парфенов В.А., Супонева Н.А., Терешенко С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(1):13–24 [Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V., Blagova O.V., Bogdanov E.I., Gendlin G.E., Grishina D.A., Gudkova A.Ya., Zakharova E.V., Zinovyeva O.E., Moiseeva O.M., Nikitin S.S., Parfenov V.A., Suponeva N.A., Tereshenko S.N. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clin Pharmacol Therapy (Klinicheskaya farmakologiya i terapiya).* 2020;29(1):13–24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>
 48. Treon S.P., Soumerai J.D., Branagan A.R., Hunter Z.R., Patterson C.J., Ioakimidis L., Briccetti F.M., Pasmantier M., Zimble H., Cooper R.B., Moore M., Hill J., Rauch A., Garbo L., Chu L., Chua C., Nantel S.H., Lovett D.R., Boedeker H., Sonneborn H., Howard J., Musto P., Ciccarelli B.T., Hatjiharissi E., Anderson K.C. Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2008;112:4452–4457. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-04-150854>
 49. Burgess J., Ferdousi M., Gosal D., Boon C., Matsumoto K., Marshall A., Mak T., Marshall A., Frank B., Malik R.A., Alam U. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther.* 2021;9:385. <https://doi.org/10.1007/S40487-021-00168-Y>
 50. Kakimoto Y., Hoshino M., Hashimoto M., Hiraizumi M., Shimizu K., Chou T. Safety Profile of Ixazomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Japan: An All-case Post-marketing Surveillance. *Internal Medicine.* 2022;61:1337. <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.7768-21>

51. Imtiaz H., Khan M., Ehsan H., Wahab A., Rafae A., Khan A.Y., Jamil A., Sana M.K., Jamal A., Ali T.J., Ansar I., Khan M.M., Khouri J., Anwer F. Efficacy and Toxicity Profile of Carfilzomib-Based Regimens for Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Onco Targets Ther.* 2021;14:4941. <https://doi.org/10.2147/OTT.S317570>
52. Zajaczkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W., Wrzosek A., Mika J., Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/IJMS20061451>
53. Colvin L.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): where are we now? *Pain.* 2019;160:S1. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001540>
54. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомиб-индуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология.* 2022;17(2):141–50. [Semochkin S.V., Solovyev M.V., Mendeleeva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Oncohematology (Onkogematologiya).* 2022;17(2):141–50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>.
55. Chen Y., Tang X. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in Association with Concomitant Diseases: Identification and Management. *Front Immunol.* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.890142>
56. Rajabally Y.A., Attarian S., Delmont E. Evolving Immunologic Perspectives in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Inflamm Res.* 2020;13:543. <https://doi.org/10.2147/JIR.S224781>

Поступила 27.01.2024
Принята к печати 08.03.2024