

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ ПРИ РОЕМС-СИНДРОМЕ

Шишкина Е.С.¹, Мухачева М.В.², Байдина Т.В.³

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

²КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» Минздрава России, Киров, Россия

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Редким вариантом парапротеинемического гемобластоза, дебютирующего с поражения периферической нервной системы, является РОЕМС-синдром (Polyneuropathy — полиневропатия, Organomegaly — органомегалия, Endocrinopathy — эндокринопатия, M-protein — M-протеин, Skin Changes — кожные изменения). На первое место в клинике данного онкогематологического заболевания выходит прогрессирующая сенсомоторная полиневропатия, являющаяся причиной первичного обращения к неврологу задолго до оказания профильной гематологической помощи. В статье приведен обзор научных публикаций последних лет, посвященных этому заболеванию. Обсуждаются его патогенетические механизмы. Представлено собственное клиническое наблюдение пациентки 62 лет, заболевание которой дебютировало с полиневропатии, сопровождающейся изменениями показателя M-протеина, органомегалией при отсутствии костно-деструктивных изменений, что затруднило процесс диагностики. Среди дополнительных клинических признаков наблюдались лихорадка, отеки (асцит, экссудативный плеврит), гипопропротеинемия, изменения в периферической крови (умеренный лейкоцитоз при снижении уровня эритроцитов и тромбоцитов, что является нетипичным), поражение почек и сердечно-сосудистой системы. Несмотря на специфическую терапию, состояние пациентки осложнилось развитием инфекционных осложнений и закончилось летальным исходом. Данное клиническое наблюдение иллюстрирует необходимость тщательного дифференциального поиска возможной причины полиневропатии неясного генеза.

Ключевые слова: полиневропатия; онкогематологические заболевания; РОЕМС-синдром; парапротеинемические гемобластозы; моноклональная гаммапатия; множественная миелома.

Для цитирования: Шишкина Е.С., Мухачева М.В., Байдина Т.В. Полиневропатия при РОЕМС-синдроме. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(4):38–44. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-38-44.

Для корреспонденции: Шишкина Е.С. — e-mail: lena-stem@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Шишкина Е.С., e-mail: lena-stem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6198-1151>

Мухачева М.В., e-mail: marvit75@yandex.ru

Байдина Т.В., e-mail: tatiana_baidina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5114-0463>

POLYNEUROPATHY IN POEMS SYNDROME

Shishkina E.S.¹, Muhacheva M.V.², Baidina T.V.³

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia

²Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov, Russia

³Perm State Medical University, Perm, Russia

A rare version of paraproteinemic hemablastosis, with the onset characterized by Peripheral Nerve Disease, is POEMS-syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin Changes). In the foreground of the clinical picture of this oncohematological disease is progressive sensorimotor polyneuropathy, which is the reason for the primary reference to a neurologist long before the provision of specialized hematological care. The article provides an overview of recent scientific publications devoted to this disease. Its pathogenetic mechanisms are discussed, as well as the basis of endothelial growth factor. The authors present their own clinical observation of a 62-year-old patient. The onset of the disease was characterized by polyneuropathy accompanied by changes in the M-protein index, organomegaly in the absence of bone-destructive changes, which made the diagnosis difficult. Additional clinical signs included fever, edema (ascites, exudative pleurisy), and hypoproteinemia, changes in peripheral blood (moderate leukocytosis with a decrease in the level of erythrocytes and platelets, which is atypical), kidney and cardiovascular damage. Despite the specific therapy, the patient's condition was complicated by the development of infectious complications and was fatal. This clinical observation illustrates the need for a careful differential search for a possible cause of non-polyneuropathy of unknown genesis.

Key words: polyneuropathy, oncohematological diseases, POEMS-syndrome, paraproteinemic hemablastosis, monoclonal gammopathy, multiple myeloma.

For citation: Shishkina E.S., Muhacheva M.V., Baidina T.V. Polyneuropathy in POEMS Syndrome. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(4):38–44. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-38-44.

For correspondence: Shishkina Elena Sergeevna — e-mail: lena-stem@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authorsShishkina E.S., e-mail: lena-stem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6198-1151>

Muhacheva M.V., e-mail: marvit75@yandex.ru

Baidina T.V., e-mail: tatiana_baidina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5114-0463>Received 19.05.20
Accepted 08.08.20

Полиневропатии (ПНП) — группа гетерогенных расстройств, причиной которых может быть патология вне периферической нервной системы (ПНС). Вот почему на сегодняшний день существуют определенные трудности диагностики и определения этиологии ПНП.

Среди всех ПНП отдельный пласт занимают паранеопластические полиневропатии. При этом у 3% пациентов с новообразованиями встречаются онкогематологические заболевания [1]. Неврологические расстройства связаны с патогенетическими механизмами основного заболевания либо являются осложнением химиотерапии — так называемые химиоиндуцированные полиневропатии [2]. Заболевание крови может дебютировать симптомами поражения ПНС, что встречается при РОEMS-синдроме, множественной миеломе и других парапротеинемиях [3–5].

РОEMS-синдром — паранеопластический синдром, при котором наблюдаются периферическая невропатия, органомегалия, эндокринопатия, кожные изменения и выявление М-градиента в протеинограмме (РОEMS — Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin Changes). Впервые данное состояние было описано R. Crow в 1956 г. [6], а позже приведены клинические наблюдения S. Shimpo [7] и K. Takatsuki [8]. В более ранних источниках это заболевание обозначалось как синдром Crow-Fukase или болезнь Takatsuki [9]. Современное название в виде аббревиатуры предложено в 1980 г. P.A. Bardwick и соавт. [10]. Считается, что этот синдром возникает в основном у жителей японских островов, поэтому другое название данного заболевания — японская системная болезнь. Распространенность заболевания в Японии составляет 0,3 на 100 000 человек, его дебют наблюдается в возрасте 40–60 лет [11]. К настоящему времени описано около 200 случаев РОEMS-синдрома в зарубежной литературе и единичные случаи — в отечественных публикациях [12–16].

Как правило, первыми симптомами заболевания являются слабость в конечностях, парестезии, чувство зябкости и онемения в конечностях. Двигательные нарушения в виде прогрессирующих вялых дистальных парезов доминируют над сенсорными. Течение полиневропатии, как правило, хроническое, прогрессирующее. Вместе с тем описаны случаи с острым началом ПНП, что являлось причиной постановки первоначального диагноза «синдром Гийена-Барре» [17, 18].

При осмотре можно выявить увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов. Изменения в лим-

фатических узлах могут носить как неспецифический характер, так и быть обусловлены ангиофолликулярной гиперплазией — болезнью Кастанеллана [19]. Органомегалия выявляется примерно в половине случаев заболевания [13].

Нередко у пациентов наблюдаются отеки, в том числе генерализованные (плевральный выпот, асцит, гидроперикард), эндокринные расстройства, встречающиеся чаще органомегалии. Эндокринопатия в 50% случаев проявляется гипогонадизмом, в 20% — гинекомастией или галактореей, в 15% — надпочечниковой недостаточностью, у 10% пациентов отмечается гипотиреоз, в 5% случаев — сахарный диабет и гиперпаратиреоз [20].

Выявление М-градиента методом электрофореза белков сыворотки возможно лишь у 15–20% пациентов, поэтому необходим более чувствительный метод определения моноклональных иммуноглобулинов — иммунофиксация [21].

Кожные изменения часто представлены пигментацией без специфических особенностей результатов биопсии. Гиперпигментация напоминает изменение цвета кожи при первичной надпочечниковой недостаточности. Возможны также гипертрихоз, плетора, акроцианоз, гиперемия, гломерулярная гемангиома кожи и лейконихия [22].

Отек диска зрительного нерва, тромбоцитоз (до $500\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$) и полицитемия наряду с органомегалией, отеками, эндокринопатией и кожными изменениями входят в число малых диагностических критериев. Помимо ПНП и секреции парапротеина к большим критериям относятся склеротические изменения костной ткани или болезнь Кастанеллана. Существенную роль в развитии заболевания играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), повышение которого достоверно коррелирует с развитием симптоматики [23]. Диагноз считается достоверным при обязательном наличии ПНП и парапротеинемии, выявлении или костных изменений, или повышении уровня VEGF и одного из малых критериев (табл. 1) [24].

В основе данного симптомокомплекса лежит индуцированное VEGF повышение проницаемости сосудистой стенки и ангиогенеза, что формирует гемангиомы кожи, отечный синдром и органомегалию [25]. Также показана роль ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α [12]. ПНП развивается вследствие отложения иммунных комплексов в *vasa nervorum* и эпинеурии, что опосредованно вызывает демиелинизацию толстых миелинизированных волокон, проявляющуюся преимущественно нарушением глубокой чувствительности

[25] либо развитием двигательных форм ПНП [17]. Клиническая картина ПНП и данные электронейромиографии (ЭНМГ) при РОЕМС-синдроме соответствуют хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [26]. Заподозрить наличие этого симптомокомплекса возможно после присоединения системных проявлений или при наличии диспротеинемии [12].

Помимо отеков и кожных изменений внешний вид пациента характеризуется истощением мышечной массы и потерей жировой клетчатки. Важным для прогноза заболевания является наличие легочной гипертензии и пневмофиброза, выраженность которых коррелирует с уровнем воспалительных факторов [27]. Возможно поражение почек, проявляющееся протеинурией, микрогематурией, а при длительном течении — хронической почечной недостаточностью. В литературе описаны тяжелые артериальные тромбозы различной локализации, встречающиеся в 20% случаев [28]. К другим дополнительным клиническим признакам относятся гипертрофическая артропатия (пальцы в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол), гипопропротеинемия, поражение сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия с явлениями систолической дисфункции, стенокардия, безболевые инфаркты миокарда), лихорадка и похудение, возможны диарея, тенденция к гиперкоагуляции [15].

На рис. 1 представлена частота различных симптомов, встречающихся при РОЕМС-синдроме [29].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Г., 62 года, санитарка. Обратилась с жалобами на слабость в ногах, больше в стопах, онемение и зябкость стоп, периодическое жжение в них, общую слабость, повышение температуры до субфебрильных цифр. Данные жалобы с конца июня 2019 г. их возникновение связывает с укусом клеща, которого удалила самостоятельно и за медицинской помощью не обращалась. Обследована по месту жительства на нейроинфекции — клещевой энцефалит и лайм-боррелиоз исключены. В июле 2019 г. госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом «полиневропатия неуточненного генеза». Неврологический статус на момент поступления: сознание ясное, менингеальных знаков нет. Черепные нервы без особенностей. Передвигается с помощью трости. Тонус мышц не изменен. Сила в руках — 5 баллов, в ногах — 4 балла в проксимальных отделах, 3 балла — в дистальных. Сухожильные рефлексы на руках живые, на ногах отсутствуют. Патологических рефлексов нет. Гипестезия — ухудшение поверхностной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей. Снижение вибрационной и мышечно-суставной чувствительности в стопах. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную оценить трудно из-за слабости в ногах.

В соматическом статусе — температура тела 37,2°C, кожные покровы бледные, акроцианоз, пастозность предплечий и кистей, отеки голеней и стоп, больше слева, гиперпигментация голеней.

Таблица 1

Диагностические критерии РОЕМС-синдрома

РОЕМС-синдром (4 критерия)	<ol style="list-style-type: none"> 1. М-протеин в крови (обычно λ-типа). 2. Периферическая невропатия. 3. Один из 3 больших признаков: склеротические изменения костей, болезнь Кастлемана, высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). 4. Один из 6 малых признаков: органомегалия, отеки, эндокринопатия (исключая сахарный диабет и гипотиреозидизм), типичные изменения кожи, отек диска зрительного нерва, тромбоцитоз, полицитемия
----------------------------	--

Table 1

Diagnostic criteria of POEMS-syndrome

POEMS-syndrome (4 criteria)	<ol style="list-style-type: none"> 1. M-protein in the blood (usually λ-type). 2. Peripheral neuropathy. 3. One of 3 significant signs: sclerotic bone changes, Castleman's Disease, high vascular endothelial growth factor (VEGF). 4. One of 6 minor signs: organomegaly, edema, endocrinopathy (excluding diabetes mellitus and hypothyroidism), typical skin changes, papilledema, thrombocytosis, polycythemia
-----------------------------	---

В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, «крепитирующие» хрипы в нижних отделах с обеих сторон, частота дыхания 24 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, единичные экстрасистолы. ЧСС 96 в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный в эпигастрии, печень по краю реберной дуги. Стул и мочеиспускание не изменены.

Общий анализ крови: лейкоциты $11,91 \times 10^9/\text{л}$ (4,37–9,68), эритроциты $2,84 \times 10^{12}/\text{л}$ (3,7–4,87), гемоглобин 75 г/л (106–135), гематокрит 22,8% (32,9–41,2), тромбоциты $180 \times 10^9/\text{л}$ (186–353), СОЭ 96 мм/ч (норма 0–30 мм/ч).

Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 155,48 мг/л (норма 0,01–5 мг/л), фибриноген 1772 мг/дл (норма 190–430 мг/дл), общий белок 52 г/л (норма 64–83 г/л), альбумин 21 г/л (норма 35–52 г/л), креатинин 139 мкмоль/л (норма 44–80 мкмоль/л), мочевины 15,4 ммоль/л (норма 2,9–8,2 ммоль/л), свободный тироксин (Т4 свободный) 23,46 пмоль/л (норма 11,5–22,7 пмоль/л), снижение содержания

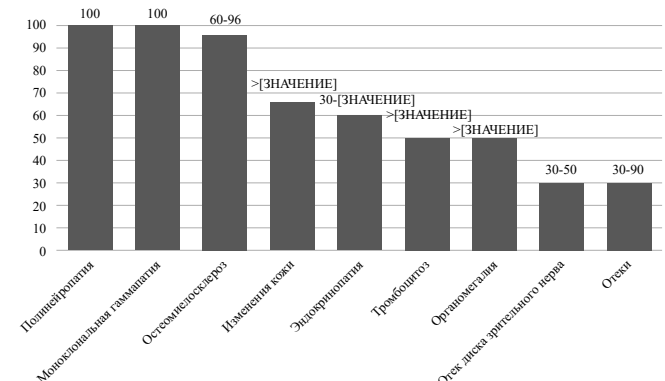


Рис. 1. Частота различных симптомов при РОЕМС-синдроме
Fig. 1. Frequency of various symptoms in POEMS-syndrome

электролитов: калий 3,21 ммоль/л (норма 3,5–5,1), натрий 135 ммоль/л (норма 136–146).

Анализ белков сыворотки крови методом электрофореза — обнаружен М-градиент; белковые фракции: альбумин 36,7% (норма 55,8–65), альфа-1-глобулин 7,4% (норма 2,2–4,6), альфа-2-глобулин 16,7% (норма 8,2–12,5), бета-глобулин 8,2% (норма 7,2–14,2), гамма-глобулин 21,58 (М-градиент +9,5) (норма 11,5–18,5).

Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачная, относительная плотность 1016, рН 5 (5–7), белок 3,45 г/л, эритроциты 629,3 клеток/мкл, лейкоциты 136,7 клеток/мкл. Белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен.

Пациентка проконсультирована нефрологом, заключение: вторичная нефропатия.

УЗИ органов брюшной полости: левая доля печени 170 × 65 мм (норма 100 × 60 мм), правая — 175 × 110 мм (норма 150 × 100 мм), в малом тазу визуализируется свободная жидкость в небольшом количестве. Над правым куполом диафрагмы анэхогенное пространство толщиной 45 мм (минимальное количество), над левым куполом диафрагмы анэхогенное пространство толщиной 68 мм, объем ~550 мл. Заключение: гепатомегалия, небольшой асцит, двусторонний гидроторакс (больше слева).

Проведена стимуляционная ЭНМГ нижних конечностей. При стимуляции левого большеберцового нерва моторный ответ не получен. При стимуляции правого малоберцового нерва с короткого разгибателя большого пальца моторный ответ не получен, с передней большеберцовой мышцы моторный ответ получен, его дистальная латентность увеличена, амплитуда значительно снижена. При стимуляции правого и левого икроножных нервов сенсорный ответ не получен. Заключение: признаки выраженного аксонально-демиелинизирующего поражения исследованных нервов обеих нижних конечностей.

Пациентка осматривалась гинекологом, эндокринологом, ревматологом и инфекционистом. На момент осмотра патологического процесса, который мог быть причиной данного состояния пациентки, не выявлено.

Рентгенография костей таза: костно-травматических деструктивных изменений не выявлено. Краниография: без остеодеструкции.

По рекомендации гематолога выполнена стерильная пункция, данных за миеломную болезнь не выявлено. По данным пункции задней ости подвздошной кости слева в миелограмме выявлены плазмциты — 0,4%. Диагностирована моноклональная гаммапатия неясного генеза. AL-амилоидоз? Рекомендована биопсия слизистой желудка или прямой кишки с окраской биоптата на амилоид.

Во время пребывания в стационаре состояние пациентки ухудшилось. Резко возникли боли за грудиной, сопровождающиеся чувством страха смерти, одышкой, кашлем, которые усиливались в горизонтальном положении. Выполнены ЭКГ, анализ на тропонин. Консультирована кардиологом: острый коронарный синдром был исключен (ишемическая

болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (передний инфаркт миокарда с зубцом Q неизвестной давности)). Тем не менее нарастала температура, пациентка стала дезориентирована и переведена в реанимационное отделение.

На серии магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в 3 стандартных проекциях, серии постконтрастных МРТ в белом веществе больших полушарий отмечаются множественные, местами сливные очаги дисциркуляторного характера размерами до 14 × 17 мм, перивентрикулярный лейкоареоз шириной до 7 мм (Fazekas-2). При контрастном усилении очаги не накапливают контраст. Множественные лимфатические узлы верхних отделов шеи размерами до 7 мм по короткой оси.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлен двусторонний гидроторакс, в связи с чем выполнена плевральная пункция справа. Плевральная жидкость исследована, исключены кандидоз, туберкулезный процесс. Двусторонний гидроторакс подтвержден результатами эхокардиоскопии (ЭХО-КС) — объем плевральной жидкости составляет до 370 мл справа, до 400 мл слева. Также при проведении эхокардиографии выявлено снижение локальной сократимости левого желудочка в бассейне передней нисходящей артерии, огибающей ветви левой коронарной артерии в срединных и апикальных отделах. Снижение глобальной сократимости левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка — 40% (по Симпсону). Концентрическая гипертрофия левого желудочка. Дилатация левых камер. Относительная недостаточность митрального клапана. Склероз аорты. Минимальный диффузный гидроперикард. Исключен острый коронарный синдром и инфекционный миокардит.

С диагностической целью проведена люмбальная пункция с исследованием ликвора (стандартный анализ, исследование на вирусы герпес-группы), которая не выявила изменений.

Выполнена биопсия прямой кишки с окраской биоптата на амилоид — амилоидоз исключен.

Гистологическое исследование биоптата почки: тромботическая микроангиопатия (хроническая стадия) с вовлечением сосудов микроциркуляторного русла мелкого и среднего калибра. Морфологическая картина наиболее характерна для поражения почек при РОEMS-синдроме.

Повторная консультация гематолога: учитывая гистологическое заключение, нельзя исключить РОEMS-синдром.

Обсуждение. Ведущим синдромом у пациентки являлась сенсомоторная полиневропатия в виде грубо выраженной аксонально-демиелинизирующей невропатии периферических нервов нижних конечностей.

Второй группой симптомов были органомегалия и отеки: гепатомегалия и асцит, сопровождаемые гипоальбуминемией. Снижение уровня общего белка, вероятно, обусловлено высоким синтезом белков острой фазы (С-реактивного белка и фибриногена, увеличение в 2 раза альфа-1-глобулина и альфа-2-

Диагностические критерии плазмоклеточных расстройств, требующих дифференции с POEMS-синдромом

Расстройство	Критерии
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (3 критерия)	1. Сывороточный моноклональный протеин < 30 г/л. 2. Опухолевые плазматические клетки в костном мозге < 10%. 3. Отсутствие органных повреждений (гиперкальциемии, дисфункции почек, анемии, костных деструкций)
Симптоматическая множественная миелома (3 критерия)	1. Опухолевые плазматические клетки в костном мозге ≥ 10%. 2. Присутствие в сыворотке и/или моче моноклонального протеина. 3. Органные повреждения (гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия, повреждение костей)
Микроглобулинемия Вальденстрема (3 критерия)	1. Моноклональный протеин IgM (независимо от размера М-протеина). 2. > 10% лимфоплазматической инфильтрации костного мозга лимфоцитами. 3. Органные повреждения (анемия, тромбоцитопения, конституциональные симптомы, гипервязкость, лимфаденопатия или гепатоспленомегалия)

Table 2

Diagnostic criteria for plasma cell disorders used to differentiate from POEMS-syndrome

Disorders	Criteria
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (3 criteria)	1. Plasma monoclonal protein < 30 g/l. 2. Tumor plasma cells in the bone marrow < 10%. 3. Absence of organ damage (hypercalcemia, renal dysfunction, anemia, bone destruction)
Symptomatic multiple myeloma (3 criteria)	1. Tumor plasma cells in the bone marrow ≥ 10%. 2. The presence of monoclonal protein in serum and/or urine. 3. Organ damage (hypercalcemia, kidney dysfunction, anemia, bone damage)
Waldenstrom's macroglobulinemia (3 criteria)	1. Monoclonal protein IgM (regardless of the size of the M-protein). 2. > 10% lymphoplasmacytic infiltration of bone marrow with lymphocytes. 3. Organ damage (anemia, thrombocytopenia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy or hepatolienomegaly)

глобулина). Помимо асцита имелись пастозность верхних конечностей, отеки голеней и стоп, а также двусторонний гидроторакс. При эхокардиографии обнаружен минимальный диффузный гидроперикард.

Имелись изменения кожи — бледность и акроцианоз, гиперпигментация нижних конечностей.

Также у пациентки наблюдалась гиперкоагуляция с тромботической микроангиопатией сосудов почек.

Для POEMS-синдрома характерно поражение сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия с явлениями систолической дисфункции, стенокардия, безболевые инфаркты миокарда), что наблюдалось у нашей пациентки. Выявлена МР-картина церебральной микроангиопатии: умеренный сливающийся лейкоареоз.

Таким образом, при анализе критериев POEMS-синдрома у пациентки Г. были выявлены 2 больших критерия (полиневропатия — клиническая и подтвержденная данными ЭНМГ) и М-протеин в крови (λ-типа). Последний был установлен методом электрофореза, что встречается только в ¼ случаев. Среди малых критериев отмечены органомегалия с отеками, изменение кожи и ее придатков. Наблюдались также гиперкоагуляция в виде ангиопатии сосудов мелкого и среднего калибра почек и поражение сердечно-сосудистой системы. Для достоверного диагноза было необходимо наличие еще одного большого критерия, но оба возможных отсутствовали: типичных остеосклеротических изменений выявлено не было, а уровень VEGF не исследовался. В миелограмме по данным пункции задней ости подвздошной кости были выявлены плазмциты, что подтверждало наличие гаммапатии и требовало дифференциального диагноза в первую очередь с другими плазмоклеточными расстройствами. В табл. 2

представлены диагностические критерии основных плазмоклеточных расстройств [24], которые были исключены у данной пациентки.

Также дифференциальный диагноз POEMS-синдрома включает такие заболевания, как болезнь Кастлемана, криоглобулинемия, первичный амилоидоз, а также системные заболевания соединительной ткани. Все эти нозологические формы были исключены. Так, при криоглобулинемии наблюдается триада (пурпура, полиартралгии, положительные серологические пробы на антитела к вирусу гепатита С) [30], что отсутствовало у пациентки. Первичный амилоидоз исключен при биопсии прямой кишки и почки. От 4 до 9% случаев имеет место сочетание POEMS-синдрома и болезни Кастлемана, наличие которой считается одним из больших критериев первого [24]. Ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов делится на очаговую и мультицентрическую формы, последняя и ассоциируется с POEMS-синдромом [31]. Для нее характерно распространенное увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, лихорадка и другие симптомы интоксикации (повышенная усталость, потеря массы тела, вечерняя и ночная потливость), что связано с увеличением продукции IL-6 [32]. По данным МРТ головного мозга у пациентки были выявлены множественные лимфатические узлы верхних отделов шеи размерами до 7 мм по короткой оси. Биопсия лимфатических узлов не проводилась (при болезни Кастлемана ожидается фолликулярная гиперплазия с патологически повышенной внутрифолликулярной васкуляризацией, поражение чаще характерно для шейных лимфоузлов) [31].

После проведения дифференциальной диагностики и принимая во внимание гистологическую

картину биоптата почки, а также с учетом наличия имеющихся критериев был поставлен диагноз: «РОEMS-синдром. Вторичная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия, сенсомоторная форма. Нижний вялый умеренно выраженный дистальный парапарез».

После установления диагноза была назначена химиотерапия в сочетании с кортикостероидами: начато лечение талидомидом 100 мг/сут и преднизолоном 60 мг/сут в течение недели с последующим снижением дозы на 5 мг/сут. Именно высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией периферических стволовых клеток считается наиболее эффективным методом лечения РОEMS-синдрома [28]. Применение талидомида или леналидомида связано в первую очередь с анти-VEGF-эффектом, а положительный клинический ответ на введение этих препаратов подтверждает опухолевую природу данного заболевания [33].

Несмотря на назначенную профильную терапию, состояние пациентки сопровождалось развитием рецидивирующих инфекционных осложнений (плевропневмония, инфицирование подключичного катетера), что на фоне вторичного иммунодефицита и общего тяжелого состояния закончилось развитием сепсиса, полиорганной недостаточности и летальным исходом в сентябре 2019 г. Патолого-анатомическое исследование не проводилось.

Таким образом, во всех неясных случаях течения ПНП необходимо проводить иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи для исключения гематологических заболеваний. Кроме того, до сих пор нет единого мнения о том, к какой группе заболеваний относится РОEMS-синдром — к плазмноклеточным опухолям или диффузным заболеваниям соединительной ткани. Следовательно, необходим дифференциальный диагноз с системными заболеваниями, в первую очередь с такими, как системная склеродермия и системные васкулиты [23]. Также есть данные о вирусе герпеса человека 8-го типа в качестве вероятной причины заболевания [34].

Низкая осведомленность врачей о данной патологии и наблюдающаяся при ней системность поражения обуславливают высокий интерес к проблеме диагностики РОEMS-синдрома и по сей день.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб., 2005. [Ponomarev V.V. Redkie nevrologicheskie sindromy i bolezni. SPb., 2005. (in Russian)].
2. Холодова Н.Б., Сотников В.М., Добровольская Н.Ю., Понкратова Ю.А. Особенности клинических проявлений и лечения полинейропатии, развившейся после химиотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;5:20–24. [Kholodova N.B., Sotnikov V.M., Dobrovolskaya N.Yu., Ponkratova Yu.A. Clinical characteristics and treatment of polyneuropathy developed after chemotherapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;5:20–24. (in Russian)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201354>
3. Стамо А.П., Григорьева В.Н. Клинические особенности болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;10:11–15. [Stamo A.P., Grigorieva V.N. Clinical characteristics of pain syndrome in patients with multiple myeloma. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;10:11–15. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610111-15>
4. Яковлев А.А., Яковлева М.В. Клинические особенности периферической нейропатии при парапротеинемических гемобластозах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;10:5–8. [Yakovlev A.A., Yakovleva M.V. Clinical features of peripheral neuropathy in paraproteinemic hemoblastosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;10:5–8. (in Russian)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/031997-72982014101>
5. Шишклина Е.С., Байдина Т.В., Фокина Е.С., Минаева Н.В. Соматические и автономные нейропатии при онкогематологических заболеваниях. *Медицинский альманах*. 2018;5(56):112–116. [Shishkina E.S., Bajdina T.V., Fokina E.S., Minaeva N.V. Somatic and autonomic neuropathy at oncohematological diseases. *Medicinskij al'manah*. 2018;5(56):112–116. (in Russian)]. <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-5-112-116>
6. Crow R.S. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br. Med. J.* 1956;2:805–804. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4996.802>
7. Shimpo S. Solitary myeloma causing polyneuritis and endocrine disorders. *Nippon. Rinsho*. 1968;10:2444–56.
8. Takatsuki K., Yodoi J., Wakisaka K., Yoshimi T., Komatsu Y. Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and endocrine anomaly: endocrinological study of a new syndrome. *Nippon. Rinsho*. 1974;50:567.
9. Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y., Nishitani H., Kuroiwa Y., Satoyoshi E. et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712–20. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.6.712>
10. Bardwick P.A., Zvaifler N.J., Gill G.N., Newman D., Greenway G.D., Resnick D.L. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:311–22. <https://doi.org/10.1097/00005792-198007000-00006>
11. Гордеев А.В., Мутовина З.Ю. Японская системная болезнь (РОEMS-синдром). *Терапевтический архив*. 2006;12:7–9. [Gordeev A.V., Mutovina Z.Yu. Japanese systemic disease (POEMS syndrome). *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;12:7–9. (in Russian)].
12. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А., Никитин С.С., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В., и др. РОEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;4:4–10. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A., Nikitin S.S., Varlamova E.U., Ryzhko V.V. et al. POEMS-syndrome: a literature review and case reports. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;4:4–10. (in Russian)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/4/031997-7298201441>
13. Клодзинский А.А., Рыжко В.В., Соркина О.М., Капланская И.Б., Семенова Е.А., Варламова Е.Ю., и др. РОEMS-синдром (описание наблюдения и обзор литературы). *Клиническая онкогематология*. 2008;1(2):52–58. [Klodzinskij A.A., Ryzhko V.V., Sorkina O.M., Kaplanskaja I.B., Semyonova E.A., Varlamova E.J. et al. POEMS syndrome (a case report and literature review). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2008;1(2):52–58. (in Russian)].
14. Григорьева В.Н., Стамо А.П., Авдонина Ю.Д., Беляков К.М. Особенности поражения периферической нервной системы при множественной миеломе. *Неврологический журнал*. 2013;2:4–10. [Grigoryeva V.N., Stamo A.P., Avdonina Yu.D.,

- Belyakov K.M. The pattern of peripheral nervous system deterioration in multiple myeloma *Neurologicheskij zhurnal*. 2013;2:4–10. (in Russian). https://www.elibrary.ru/download/elibrary_19040752_44303109.pdf
15. Барламов П.Н., Голубева М.Е., Васильева Э.Р., Мересий С.В., Щекотов В.В. Случай поздней диагностики РОЕМС-синдрома. *Клиницист*. 2011;4:48–52. [Barlamov P.N., Golubeva M.E., Vasilieva E.R., Meres S.V., Shchekotov V.V. Case of the late diagnosis of poems-syndrome. *Klinicist*. 2011;4:48–52. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2011-4-48-52>
 16. Nasu S., Misawa S., Sekiguchi Y., Shibuya K., Kanai K., Fujimaki Y. et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012;83:476–479. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301706>
 17. Iose S., Misawa S., Kanai K., Shibuya K., Sekiguchi Y., Nasu S. et al. POEMS syndrome with Guillain-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011;82(6):678–680. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205369>
 18. Sojka M., Gajos A., Pigonska J., Bogucki M., Tyfa K., Bogucki A. Guillain-Barre syndrome as the first manifestation of POEMS syndrome. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012;46(3):284–287. <https://doi.org/10.5114/ninp.2012.29136>
 19. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br. J. Haematol.* 2005;129(1):3–17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05311.x>
 20. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology*. 2005;1:360–367. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.360>
 21. Adams D., Said G. Ultrastructural characterization of the M protein in nerve biopsy of patients with POEMS syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1998;64(6):809–12. <http://doi.org/10.1136/jnnp.64.6.809>
 22. Miralles G.D., O'Fallon J.R., Talley N.J. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1992;327:27:1919–1923. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212313272705>
 23. Pagnoux C., Guilliven L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:41–48. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000145518.91595.2f>
 24. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лекция). *Вестник гематологии*. 2014;10(3):6–17. [Bessmel'cev S.S. Multiple myeloma (lecture) *Vestnik gematologii*. 2014;10(3):6–17. (in Russian)]. http://www.bloodscience.ru/pdf/verstka_VG14-03_web.pdf
 25. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematology*. 2012;87:805–814. <https://doi.org/10.1002/ajh.22050>
 26. Меркулова Д.М., Андреева Н.Е., Меркулов Ю.А., Никитин С.С., Чернова П.А. Невропатии на фоне моноклональной гаммапатии неопределенного значения. *Неврологический журнал*. 2008;2:48–52. [Merkulova D.M., Andreeva N.E., Merkulov Y.A., Nikitin S.S., Chernova P.A. Neuropathies associated with gammopathies of undetermined significance. *Neurologicheskij zhurnal*. 2008;2:48–52. (in Russian)].
 27. Lesprit P., Godeau B., Authier F.J. Soubrier M., Zuber M., Larroche C. et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157(3):907–11. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.157.3.9707095>
 28. Dispenzieri A., Moreno-Aspitia A., Suarez G.A., Lacy M.Q., Colon-Otero G., Tefferi A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood*. 2004;104:3400–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-2046>
 29. Гончарова А.Я., Евтушенко С.К., Симонян В.А., Сергиенко А.В., Евтушенко И.С., Гнилорыбов А.М. РОЕМС-синдром как проявление паранеопластического процесса вследствие рака яичника. *Международный неврологический журнал*. 2012;5(51):143–148. [Goncharova A.Ya., Evtushenko S.K., Simonyan V.A., Sergienko A.V., Evtushenko I.S., Gnilorybov A.M. POEMS syndrome as manifestation of paraneoplastic process in ovarian cancer. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*. 2012;5(51):143–148 (in Russian)]. <http://www.mif-ua.com/archive/article/34013>
 30. Строчков И.А., Хазиме Ю.М., Козловская Л.В., Милованова С.Ю., Головачева В.А., Ахмеджанова Л.Т. Нейропатии при криоглобулинемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(8):70–75. [Strokov I.A., Hazime Yu.M., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.Yu., Golovacheva V.A., Ahmedzhanova L.T. Neuropathies in cryoglobulinemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(8):70–75. (in Russian)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2013/8/031997-72982013813>
 31. Смирнов А.В., Печетов А.А., Кармазонский Г.Г. Болезнь Кастанана. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014;3(1):106–106. [Smirnov A.V., Pechetov A.A., Karmazonovskij G.G. Castleman's disease. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2014;3(1):106–106. (in Russian)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-agercena/2014/1/322305-218X20150197>
 32. Sarrot-Reynaud F. Castleman's disease. *Orph. Encycl.* 2001:1-4. <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Castleman-FRenPro3618.pdf>
 33. Sinisalo M., Hietaharju A., Sauranen J., Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am. J. Hematol.* 2004;76:66–8. <https://doi.org/10.1002/ajh.20051>
 34. Главинская Н.Г., Траян Д.А., Иванова И.Б., Горшечникова Н.В., Попова В.А., Меркурьев В.Н. РОЕМС-синдром. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;3:92–94. [Glavinskaya N.G., Trayan D.A., Ivanova I.B., Gorshechnikova N.V., Popova V.A., Merkur'ev V.N. POEMS-syndrome. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2017;3:92–94. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.92-94>